

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 471**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 413/14 | (2006.01) | C07D 235/18 | (2006.01) |
| C07D 309/04 | (2006.01) | C07D 235/26 | (2006.01) |
| C07D 215/12 | (2006.01) | C07D 403/04 | (2006.01) |
| C07D 317/50 | (2006.01) | C07D 413/04 | (2006.01) |
| C07D 319/18 | (2006.01) | C07D 413/12 | (2006.01) |
| C07D 231/12 | (2006.01) | | |
| C07D 231/56 | (2006.01) | | |
| C07D 233/26 | (2006.01) | | |
| C07D 401/04 | (2006.01) | | |
| C07D 235/06 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.05.2014** **PCT/EP2014/001255**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014** **WO14202168**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2014** **E 14723718 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.09.2017** **EP 3010916**

54 Título: **Derivados de la 1,3-diaminociclopentano carboxamida**

30 Prioridad:

21.06.2013 EP 13003189

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

13.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

TSAKLAKIDIS, CHRISTOS;
STAEHLE, WOLFGANG;
LEUTHNER, BIRGITTA;
CZODROWSKI, PAUL y
FUCHSS, THOMAS

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 654 471 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de la 1,3-diaminociclopentano carboxamida

Campo técnico de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 La ácido graso sintasa (FAS) es una enzima crítica para la lipogénesis endógena y juega un papel importante en la modulación de intermedios clave del metabolismo celular de lípidos y carbohidratos. La FAS está altamente expresada en los tejidos con alta actividad metabólica (por ejemplo, hígado, tejido adiposo y cerebro) y existen buenas razones para creer que un inhibidor de FAS causaría efectos metabólicos beneficiosos en los tejidos periféricos. Además, la inhibición de FAS en el hipotálamo puede dar como resultado una ingesta reducida de alimentos. Se ha informado en la bibliografía que los inhibidores irreversibles de FAS no específicos, la cerulenina y
15 el C-75, disminuyen los niveles en cerebro de neuropéptidos orexigénicos y disminuyen la ingesta de alimentos.

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

Como la síntesis de ácidos grasos en bacterias es esencial para la supervivencia celular, la FAS bacteriana (sintasa de tipo II) se ha convertido en un objetivo potencial para la terapia antibacteriana. A diferencia de la mayoría de los otros procariotas, la actividad de la ácido graso sintasa en micobacterias se lleva a cabo mediante una sola cadena peptídica multifuncional de alto peso molecular (sintasa de tipo I) relacionada con FAS de mamíferos. La FAS micobacteriana de tipo I se ha descrito como un objetivo potencial para la terapia antimicobacteriana, por ejemplo, el
25 tratamiento de la tuberculosis. Con un tercio de la población mundial infectada con el bacilo de la tuberculosis y cepas resistentes a múltiples fármacos de Mycobacterium tuberculosis en desarrollo, existe una gran necesidad médica de nuevos tratamientos contra la tuberculosis. (Silvana C. Ngo, et al.: Inhibition of isolated Mycobacterium tuberculosis Fatty Acid Synthase I by Pyrazinamide Analogs; Antimicrobial agents and Chemotherapy 51,7 (2007) 2430-2435).

Recientemente, se ha considerado que los microdominios de membranas de organelos ricos en esfingomielina y colesterol (llamadas "balsas lipídicas") actúan como armazón para el complejo de replicación del virus de la hepatitis C (HCV) (F. Amemiya, et al.: Targeting Lipid Metabolism in the Treatment of Hepatitis C Virus Infection. The Journal of Infectious Diseases 197 (2008) 361 -70). En consecuencia, las alteraciones de la composición y/o distribución lipídica de la membrana pueden influir en la replicación viral. De hecho, se ha demostrado que los agentes relacionados con el metabolismo de los lípidos como los ácidos grasos poliinsaturados o los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) afectan a la replicación del genotipo 1 del HCV (dto). Estos agentes pueden atenuar la replicación del HCV a través de la destrucción de las balsas lipídicas, de acuerdo con sus acciones farmacológicas.
35 Un mecanismo molecular alternativo posiblemente responsable de la inhibición de la replicación del HCV es mediante la alteración de la localización de las proteínas del huésped mediante alteraciones en el anclaje lipídico (S. M. Sagan, et al.: The influence of cholesterol and lipid metabolism on host cell structure and hepatitis C virus replication. Biochem. Cell Biol. 84 (2006) 67-79). A diferencia de los ácidos grasos poliinsaturados, la adición de ácidos grasos saturados o ácido oleico a las células Sf9 cultivadas promovió la replicación del ARN del HCV (S. B. Kapadia, F. V. Chisari: Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. PNAS 102 (2005) 2561 -66). De acuerdo con esto, se ha informado que la expresión de la ácido graso sintasa se incrementó en una línea celular de hepatoma humano tras la infección por HCV (W. Yang, et al.: Fatty acid synthase is up-regulated during hepatitis C virus infection and regulates hepatitis C virus entry. Hepatology 48,5 (2008) 1396-1403). Además, la inhibición de la biosíntesis de ácidos grasos por TOFA (un inhibidor de la acetil-CoA carboxilasa) o inhibidores de la ácido graso sintasa (cerulenina, C75), condujo a una disminución de la producción de HCV (dto).
40
45
50

El efecto de la actividad de la ácido graso sintasa (FAS) sobre la replicación viral o la infección parece no estar restringido al HCV, sino que también se ha informado para HIV (D. H. Nguyen, D. D. Taub: Targeting Lipids to Prevent HIV infection. Molecular Interventions 4,6 (2004) 318-320), virus de la polio (R. Guinea, L. Carrasco: Effects of Fatty Acids on Lipid Synthesis and Viral RNA Replication in Poliovirus-Infected Cells. Virology 185 (1991) 473-476), virus de Epstein-Barr (Y. Li., et al.: Fatty acid synthase expression is induced by the Epstein-Barr virus
55

- immediate-early protein BRLF1 and is required for lytic viral gene expression. *Journal of Virology* 78,8 (2004) 4197-4206), virus del papiloma humano (L. Louw, et al.: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. *Asia Pac J Clin Nutr* 17 (S1) (2008) 208-211), virus de Coxsackie B3 (A. Rassmann, et al.: The human fatty acid synthase: A new therapeutic target for coxsackievirus B3-induced diseases? *Antiviral Research* 76 (2007) 150-158), virus del sarcoma de Rous (H. Goldfine, et al.: Effects of inhibitors of lipid synthesis on the replication of Rous Sarcoma Virus. A specific effect of cerulenin on the processing of major non-glycosylated viral structural proteins. *Biochimica et Biophysica Acta* 512 (1978) 229-240), as well as human cytomegalovirus (HCMV), y virus de la gripe A (J. Munger, et al.: Systems-level metabolic flux profiling identifies fatty acid synthesis as a target for antiviral therapy. *Nature Biotechnology* 26 (2008) 1 179-1 186).
- 5
- 10 Tomados en conjunto, existe una evidencia creciente de que la actividad de la FAS del huésped juega un papel importante en la infección viral y la replicación viral, lo que sugiere FAS como un objetivo para la terapia antiviral. La expresión de FAS está muy aumentada en muchos cánceres y existe evidencia de que se requiere una síntesis eficiente de ácidos grasos para la supervivencia de las células tumorales. Por lo tanto, se ha sugerido la inhibición de la FAS como una nueva dirección para la oncología (Expert Opin. Investig. Drugs 16,1 (2007)1817-1829).
- 15 Los ácidos grasos tienen un papel esencial en una variedad de procedimientos celulares que incluyen bloques de construcción para membranas, anclajes para proteínas de membrana diana, precursores en la síntesis de segundos mensajeros de lípidos y como medio para almacenar energía, Menendez JS and Lupu R, Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). Los ácidos grasos se pueden obtener de la dieta o se pueden sintetizar de nuevo a partir de precursores de carbohidratos. La biosíntesis de este último está catalizada por la FAS homodimérico multifuncional. FAS sintetiza ácidos grasos de cadena larga mediante el uso de acetil-CoA como cebador y malonil Co-A como donador de 2 carbonos, y NADPH como equivalentes reductores (Wakil SJ, Lipids, Structure and function of animal fatty acid synthase, 39: 1045-1053 (2004), Asturias FJ et al., Structure and molecular organization of mammalian fatty acid synthase, *Nature Struct. Mol. Biol.* 12:225-232 (2005), Maier T, et al., Architecture of Mammalian Fatty Acid Synthase at 4.5 Å Resolution, *Science* 311: 1258-1262 (2006).
- 20
- 25 La síntesis de ácidos grasos de novo es activa durante la embriogénesis y en los pulmones del feto en los que se usan ácidos grasos para la producción de surfactante pulmonar. En los adultos, la mayoría de los tejidos humanos normales adquieren de forma preferencial los ácidos grasos de la dieta. Por lo tanto, el nivel de lipogénesis de novo y la expresión de enzimas lipogénicas es bajo, Weiss L, et al, Fatty-acid biosynthesis in man, a pathway of minor importance. Purification, optimal assay conditions, and organ distribution of fatty-acid synthase. *Biological Chemistry Hoppe-Seyler* 367(9):905-912 (1986). Por el contrario, muchos tumores tienen altas tasas de síntesis de ácidos grasos de novo Medes G, et al, Metabolism of Neoplastic Tissue. IV. A Study of Lipid Synthesis in Neoplastic Tissue Slices in Vitro, *Can Res*, 13:27-29, (1953). Ahora se ha demostrado que FAS se sobreexpresa en numerosos tipos de cáncer, incluyendo próstata, ovario, colon, endometrio pulmonar, vejiga, estómago y riñón Kuhajda FP, Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology, *Nutrition*; 16:202-208 (2000). Esta expresión diferencial y la función de FAS en tumores y células normales proporcionan un enfoque para la terapia del cáncer con el potencial de una ventana terapéutica sustancial.
- 30
- 35 La inhibición mediada por ARN de interferencia farmacológica y pequeña de FAS ha demostrado una inhibición preferencial de la proliferación de células cancerígenas. Adicionalmente, estos inhibidores inducen la apoptosis en células de cáncer in vitro y retardan el crecimiento en tumores humanos en modelos de xenoinjertos murinos in vivo, Menendez JS and Lupu R, *Nature Reviews Cancer*, 7: 763-777 (2007). En base a estos hallazgos, FAS se considera un objetivo potencial importante de la intervención antineoplásica.
- 40
- La invención tuvo el objetivo de encontrar nuevos compuestos que tengan propiedades valiosas, en particular los que se pueden usar para la preparación de medicamentos.
- 45 Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos tienen propiedades farmacológicas muy valiosas mientras que se tolera bien.
- La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I que inhiben FASN, a composiciones que comprenden estos compuestos, y a los compuestos para el uso de los mismos en el tratamiento de enfermedades y dolencias inducidas por FASN.
- 50 Los compuestos de fórmula I se pueden usar además para el aislamiento y la investigación de la actividad o expresión de FASN. Además, son particularmente apropiados para su uso en métodos de diagnóstico de enfermedades relacionadas con la actividad FASN no regulada o alterada.
- El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primates, particularmente humanos; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos,

etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, proporcionando un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

La susceptibilidad de una célula particular al tratamiento con los compuestos de acuerdo con la invención se puede determinar mediante ensayos in vitro. Por lo general, un cultivo de la célula se combina con un compuesto de acuerdo con la invención a diversas concentraciones durante un período de tiempo que es suficiente para permitir que agentes activos tales como anti IgM induzcan una respuesta celular tal como la expresión de un marcador de superficie, generalmente entre aproximadamente una hora y una semana. Las pruebas in vitro se pueden llevar a cabo usando células cultivadas de sangre o de una muestra de biopsia. La cantidad de marcador de superficie expresada se evalúa mediante citometría de flujo usando anticuerpos específicos que reconocen el marcador. La dosis varía dependiendo del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Una dosis terapéutica es por lo general suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana mientras se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento generalmente se continúa hasta que se haya producido una reducción considerable, por ejemplo, una reducción de al menos aproximadamente el 50% en la carga celular, y se puede continuar hasta que se detecten esencialmente no más células indeseadas en el cuerpo.

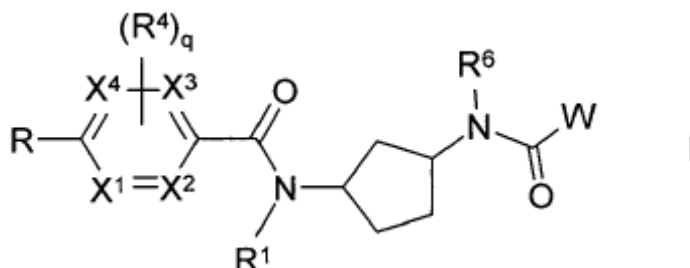
Técnica anterior

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

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

Resumen de la invención

La invención se refiere a compuestos de fórmula I



en la cual

R representa Ar, Het, -C≡C-Ar o -C≡C-Het,

W representa NR²R^{2'}, Het¹, CH₂Het¹, A, Cyc, CH₂Cyc, Ar, CH₂Ar, [C(R³)₂]_mNR⁶COA o [C(R³)₂]_mCR³(COOA)NR⁶COA,

R¹ representa A,

R², R^{2'} cada uno, independientemente uno del otro, representan H, A o [C(R³)₂]_nCyc,

R³ representa H o alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C,

R⁴ representa H, OA', Hal o A',

X¹, X², X³, X⁴ cada uno, independientemente uno del otro, representan CH o N,

A representa alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH₂- y/o CH no adyacentes se pueden reemplazar con átomos N- y/o O- y en el que 1-7 átomos de H se pueden reemplazar con R⁵,

Cyc representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o monosustituido por A',

A' representa alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H se pueden reemplazar con F,

R⁵ representa F o Cl,

R⁶ representa H o A',

- 5 Ar representa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, CN, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pCOOR³, A, Cyc y/u OCH₂Cyc,

- 10 Het representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, furo[3,2-b]piridilo o pirrolo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, [C(R³)₂]_nOA', [C(R³)₂]_nN(R³)₂, CON(R³)₂, Het¹, A, [C(R³)₂]_nCN y/o =O,

- 15 Het¹ representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O,

Hal representa F, Cl, Br o I,

- 20 m representa 1, 2 o 3,

n representa 0, 1 o 2,

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

q representa 0, 1, 2 o 3,

con la condición de que solo uno o dos de X¹, X², X³, X⁴ representan N,

- 25 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

La invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereómeros y los hidratos y solvatos de estos compuestos.

- 30 Además, la invención se refiere a derivados farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I. El término solvatos de los compuestos se entiende que significa aducciones de moléculas de solvente inertes sobre los compuestos que se forman debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. Se entiende que la invención también se refiere a los solvatos de las sales. El término derivados farmacéuticamente aceptables se refiere a, por ejemplo, las sales de los compuestos de acuerdo con la invención. Como se usa en este documento y a menos que se indique lo contrario, el término "profármaco" significa
- 35 un derivado de un compuesto de fórmula I que puede hidrolizar, oxidar o reaccionar de otro modo en condiciones biológicas (in vitro o in vivo) para proporcionar un compuesto activo, particularmente un compuesto de fórmula I. Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, derivados y metabolitos de un compuesto de fórmula I que incluyen unidades estructurales biohidrolizables tales como amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables, y análogos de fosfato
- 40 biohidrolizables. En ciertas realizaciones, los profármacos de compuestos con grupos funcionales carboxilo son los ésteres de alquilo inferior del ácido carboxílico. Los ésteres de carboxilato se forman convenientemente esterificando cualquiera de las unidades estructurales de ácido carboxílico presentes en la molécula. Los profármacos se pueden preparar por lo general usando métodos bien conocidos, tales como los descritos por Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery 6th ed. (Donald J. Abraham ed., 2001, Wiley) y Design and Application of Prodrugs (H. Bundgaard ed., 1985, Harwood Academic Publishers Gmhf).
- 45

La expresión "cantidad eficaz" representa la cantidad de un medicamento o de un ingrediente activo farmacéutico que causa en un tejido, sistema, animal o humano una respuesta biológica o médica que se busca o desea, por ejemplo, por un investigador o médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" representa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene la siguiente consecuencia:

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, síndrome, afección, dolencia, trastorno o efectos secundarios o también la reducción en el avance de una enfermedad, dolencia o trastorno.

- 5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también abarca las cantidades que son efectivas para aumentar la función fisiológica normal.

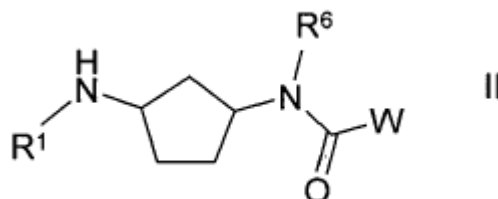
La invención también se refiere al uso de las mezclas de los compuestos de fórmula I, por ejemplo, mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo, en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

Estas son en particular preferiblemente mezclas de compuestos estereoisoméricos.

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

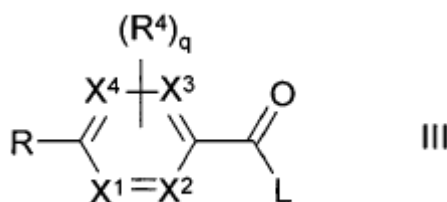
- 15 La invención se refiere a los compuestos de fórmula I y sus sales y a un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I y las sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizados porque

un compuesto de fórmula II



en la que R¹, R⁶ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



20

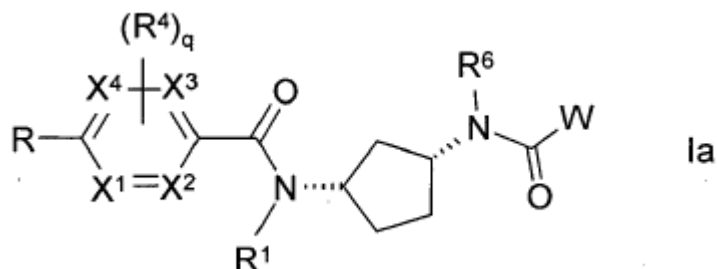
en la que R, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1,

y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de forma reactiva funcionalmente,

y/o

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

- 25 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) se configuran en cis, tal como en la siguiente fórmula (Ia)



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

Por encima y por debajo, los radicales R^1 , R^4 , R^6 , R , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , q y W tienen los significados indicados para la fórmula I, a menos que se indique expresamente lo contrario.

- 5 A representa alquilo, este es ramificado o no ramificado (lineal), y tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de C. A preferiblemente representa metilo, adicionalmente etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo o tert-butilo, adicionalmente también pentilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, además preferiblemente, por ejemplo, trifluorometilo.
- 10 A preferiblemente representa alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 - y/o CH no adyacentes se pueden reemplazar con átomos N- y/u O- y en el que 1-7 átomos de H se pueden reemplazar con R^5 en el que 1-7 átomos de H se pueden reemplazar con R^5 .

- 15 A muy en particular preferiblemente representa alquilo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de C, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Además, A representa preferiblemente CH_2OCH_3 , CH_2CH_2O o $CH_2CH_2OCH_3$. Cyc representa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferiblemente no sustituido o monosustituido por OH, Hal o A.

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

R^2 preferiblemente representa H.

$R^{2'}$ preferiblemente representa H.

- 25 R^3 preferiblemente representa H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo, en particular preferiblemente H o metilo.

R^4 preferiblemente representa H, OA' , Hal o A' .

R^5 preferiblemente representa F o Cl.

R^6 preferiblemente representa H.

- 30 Ar representa preferiblemente o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-nitrofenilo, o-, m- o p-aminofenilo, o-, m- o p-(N-metilamino)fenilo, o-, m- o p-(N-metilaminocarbonil)fenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-etoxicarbonil-fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetilaminocarbonil) fenilo, o-, m- o p-(N-etilamino)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dietilamino)fenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-(metilsulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(metilsulfonil)fenilo, o-, m- o p-cianofenilo, o-, m- o p-carboxifenilo, o-, m- o p-metoxicarbonilfenilo, o-, m- o p-acetilfenilo, o-, m- o p-amino-sulfonilfenilo, o-, m- o p-[2-(morfolin-4-il)etoxil]fenilo, o-, m- o p-[3-(N,N-dietilamino)propoxil]fenilo, además preferiblemente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,4- o 2,5-dinitrofenilo, 2,5- o 3,4-dimetoxifenilo, 3-nitro-4-clorofenilo, 3-amino-4-cloro-, 2-amino-3-cloro-, 2-amino-4-cloro-, 2-amino-5-cloro- o 2-amino-6-clorofenilo, 2-nitro-4-N,N-dimetilamino- o 3-nitro-4-N,N-dimetilaminofenilo, 2,3-
- 35
- 40

diaminofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxi-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 3,6-dicloro-4-aminofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 3-amino-6-metilfenilo, 3-cloro-4-acetamidofenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.

- 5 Ar además preferiblemente representa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, CN, CON(R³)₂, [C(R³)₂]_pOA, [C(R³)₂]_pCOOR³, A, Cyc y/u OCH₂Cyc.

Ar¹ preferiblemente representa fenilo o naftilo.

- Independientemente de otras sustituciones, Het representa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 1,3-benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabicyclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo. Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados. Independientemente de otras sustituciones, Het de este modo también puede representar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro-1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-3,4-dihidro-2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenedioxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 2,3-etilenedioxifenilo, 3,4-etilenedioxifenilo, 3,4-(difluorometilenedioxifenilo)fenilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenedioxifenilo)fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobenzoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

- Het preferiblemente representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático mono- o biccíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, [C(R³)₂]_nOA', [C(R³)₂]_nN(R³)₂, CON(R³)₂, Het¹, A, [C(R³)₂]_nCN y/o =O.

- Het además preferiblemente representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, furo[3,2-b]piridilo o pirrolo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, [C(R³)₂]_nOA', [C(R³)₂]_nN(R³)₂, CON(R³)₂, A, CN y/o =O.

- Het además preferiblemente representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidroindolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, furo[3,2-b]piridilo o pirrolo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, [C(R³)₂]_nOA', [C(R³)₂]_nN(R³)₂, CON(R³)₂, A, CN y/o =O.

- Independientemente de otras sustituciones, Het¹ representa, por ejemplo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 1-, 2- o 3-pirrolilo, 1-, 2, 4- o 5-imidazolilo, 1-, 3-, 4- o 5-pirazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 2-, 4- o 5-tiazolilo, 3-, 4- o 5-isotiazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, además preferiblemente 1,2,3-triazol-1-, -4- o -5-ilo, 1,2,4-triazol-1-, -3- o -5-ilo, 1- o 5-tetrazolilo, 1,2,3-oxadiazol-4- o -5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3- o -5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2- o -5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3- o -5-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4- o -5-ilo, 3- o 4-piridazinilo, pirazinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-indolilo, 4- o 5-isoindolilo, indazolilo, 1-, 2-, 4- o 5-bencimidazolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-benzopirazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzoxazolilo, 3-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisoxazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-benzotiazolilo, 2-, 4-, 5-, 6- o 7-bencisotiazolilo, 4-, 5-, 6- o 7-benz-2,1,3-oxadiazolilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinolilo, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-isoquinolilo, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-cinolinilo, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-quinazolinilo, 5- o 6-quinoxalino, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8-2H-benzo-1,4-oxazinilo,

además preferiblemente 1,3- benzodioxol-5-ilo, 1,4-benzodioxan-6-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-, -5-ilo o 2,1,3-benzoxadiazol-5-ilo, azabiciclo[3.2.1]octilo o dibenzofuranilo.

Los radicales heterocíclicos también pueden ser parcial o completamente hidrogenados. Independientemente de otras sustituciones, Het de este modo también puede representar, por ejemplo, 2,3-dihidro-2-, -3-, -4- o -5-furilo, 2,5-dihidro-2-, -3-, -4- o 5-furilo, tetrahidro-2- o -3-furilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, tetrahidro-2- o -3-tienilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirrolilo, 2,5-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5- pirrolilo, 1-, 2- o 3-pirrolidinilo, tetrahidro-1-, -2- o -4-imidazolilo, 2,3-dihidro-1-, -2-, -3-, -4- o -5-pirazolilo, tetrahidro- 1-, -3- o -4-pirazolilo, 1,4-dihidro-1-, -2-, -3- o -4-piridilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- o -6-piridilo, 1-, 2-, 3- o 4-piperidinilo, 2-, 3- o 4-morfolinilo, tetrahidro-2-, -3- o -4-piranilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxan-2-, -4- o -5-ilo, hexahidro-1-, -3- o -4-piridazinilo, hexahidro-1-, -2-, -4- o -5-pirimidinilo, 1-, 2- o 3-piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-quinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- o -8-isoquinolilo, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- o 8- 3,4-dihidro- 2H-benzo-1,4-oxazinilo, además preferiblemente 2,3-metilenedioxifenilo, 3,4-metilenedioxifenilo, 2,3-etilenedioxifenilo, 3,4-etilenedioxifenilo, 3,4-(difluorometilenedioxi)fenilo, 2,3-dihidrobencofuran-5- o 6-ilo, 2,3-(2-oxometilenedioxi) fenilo o también 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6- o -7-ilo, además preferiblemente 2,3-dihidrobencofuranilo, 2,3-dihidro-2-oxofuranilo, 3,4-dihidro-2-oxo-1H-quinazolinilo, 2,3-dihidrobencoxazolilo, 2-oxo-2,3-dihidrobencoxazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 1,3-dihidroindol, 2-oxo-1,3-dihidroindol o 2-oxo-2,3-dihidrobencimidazolilo.

Het¹ preferiblemente representa un heterociclo saturado, insaturado o aromático monocíclico que tiene de 1 a 4 átomos de N, O y/o S, que es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O.

Het¹ además preferiblemente representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o =O.

Hal preferiblemente representa F, Cl o Br, pero también I, en particular preferiblemente F o Cl.

A lo largo de la invención, todos los radicales que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, esto es, son independientes entre sí.

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

Los compuestos de fórmula I y también los materiales de partida para su preparación se preparan, además, por métodos conocidos per se, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), para ser precisos en las condiciones de reacción que son conocidas y apropiadas para dichas reacciones. También se puede hacer uso de variantes conocidas per se, que no se mencionan en este documento con mayor detalle.

Los compuestos de partida de las fórmulas II y III son generalmente conocidos. Sin embargo, si son novedosas, se pueden preparar por métodos conocidos per se.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener preferiblemente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

En los compuestos de fórmula III, L preferiblemente representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado reactivamente, tal como, por ejemplo, un éster activado, una imidazolida o alquilsulfoniloxi que tiene de 1-6 átomos de C (preferiblemente metil-sulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi) o arilsulfoniloxi que tiene de 6-10 átomos de C (preferiblemente fenil- o p-tolilsulfoniloxi)

La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base orgánica, tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanina, piridina o quinolina. La adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo u otra sal de un ácido débil de los metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio, también puede ser favorable. Dependiendo de las condiciones utilizadas, el tiempo de reacción es de unos pocos minutos a 14 días, la temperatura de reacción está entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Ejemplos de solventes inertes apropiados son hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o tert-butanol; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofuran (THF) o dioxano; glicol éteres, tales como etilenglicol monometilo o monoetiléter, etilenglicoldimetiléter (diglima); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tales como acetonitrilo; sulfóxidos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como

ácido fórmico o ácido acético; nitrocompuestos, tales como nitrometano o nitrobenzeno; ésteres, tales como acetato de etilo, o mezclas de dichos solventes. Se da preferencia particular a acetonitrilo, diclorometano y/o DMF.

Sales farmacéuticas y otras formas

- Dichos compuestos 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 forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se preparan en su mayor parte por métodos convencionales. Si el compuesto de fórmula I contiene un grupo carboxilo, se puede formar una de sus sales apropiadas haciendo reaccionar el compuesto con una base apropiada para dar la correspondiente sal de adición de base. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, que incluyen hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo, etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos de fórmula I también se incluyen. En el caso de ciertos compuestos de fórmula I, se pueden formar sales de adición de ácido tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sales correspondientes de los mismos, tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, y alquil- y monoarilsulfonatos, tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, y otros ácidos orgánicos y sales correspondientes de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De acuerdo con lo anterior, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, formiato, galacturato (del ácido mónico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esto no representa una restricción.
- Además, las sales de bases de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro(III), hierro(II), litio, magnesio, manganeso(III), manganeso(II), potasio, sales de sodio y zinc, pero esto no pretende representar una restricción. De las sales mencionadas anteriormente, se da preferencia a amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, y las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Las sales de los compuestos de fórmula I que se derivan de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, que también incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N, N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y tris(hidroximetil) metilamina (trometamina), pero esto no pretende representar una restricción.

- Los compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar usando agentes tales como haluros de alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y tert-butilo; dialquilo (C_1 - C_4) sulfatos, por ejemplo dimetil, dietil y diamil sulfato; haluros de aril alquilo (C_{10} - C_{18}), por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; y haluros de aril alquilo (C_1 - C_4), por ejemplo cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Tanto los compuestos solubles en agua como en aceite de acuerdo con la invención se pueden preparar usando tales sales.

- Las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que son preferidas incluyen acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilito y trometamina, pero esto no pretende representar una restricción.

Se da preferencia particular a clorhidrato, diclorhidrato, bromhidrato, maleato, mesilato, fosfato, sulfato y succinato.

- Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de fórmula I se preparan poniendo la forma de la base libre en contacto con una cantidad suficiente del ácido deseado, provocando la formación de la sal de una manera convencional. La base libre se puede regenerar poniendo la forma de sal en contacto con una base y aislando la base libre de manera convencional. Las formas de base libre difieren en un cierto aspecto de las formas de sal correspondientes de las mismas con respecto a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes

polares; para los fines de la invención, sin embargo, las sales corresponden de otra manera a las respectivas formas de base libre de las mismas.

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

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

Si un compuesto de acuerdo con la invención contiene más de un grupo que es capaz de formar sales farmacéuticamente aceptables de este tipo, la invención también abarca sales múltiples. Las formas de sales múltiples típicas incluyen, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, pero esto no pretende representar una restricción.

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

Isótopos

Además, se pretende que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopo de los mismos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de fórmula I es idéntica a este compuesto, aparte del hecho de que uno o más átomos del compuesto han sido reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que generalmente ocurre de forma natural. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que se pueden incorporar en un compuesto de fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ya sea que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo se puede usar de varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I marcado con isótopo en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es apropiado para ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, esto es, tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a la preparación simple y excelente capacidad de detección. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopo. Una estabilidad metabólica más alta se traduce directamente en una semivida in vivo aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto de fórmula I marcado con isótopo, generalmente se puede preparar llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo marcado sin isótopo. mediante un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también se puede incorporar en un compuesto de fórmula I para el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto de isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez es causado por el cambio en las energías de estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes después de este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado generalmente resulta en una reducción de la energía del estado base para un enlace químico y, de este modo, causa una reducción en la velocidad de rotura del enlace que limita la velocidad. Si la rotura del enlace se produce en o cerca de una región de punto de montura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las proporciones de distribución del producto se pueden alterar sustancialmente. Para la explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia de

velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible a la oxidación, el perfil de este compuesto in vivo se puede modificar drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en el arte intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras se conservan las propiedades in vitro deseables. Es razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos pobres son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos in vitro actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos de fórmula I deuterados con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. De este modo se obtienen mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de fórmula I, y se pueden expresar cuantitativamente en términos de aumentos en la semivida in vivo ($t/2$), concentración en el efecto terapéutico máximo (C_{max}), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en términos de reducción de eliminación, dosis y costos de materiales.

Lo siguiente está destinado a ilustrar lo anterior: un compuesto de fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en la cual diversas combinaciones de átomos de hidrógeno son reemplazadas por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que ha mejorado la mejora en la resistencia al metabolismo oxidativo. De esta forma, se determina que la semivida del compuesto original se puede extender hasta en un 100% como resultado del intercambio de deuterio con hidrógeno de este tipo.

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

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

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

Las formulaciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración a través de cualquier procedimiento apropiado deseado, por ejemplo, por vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (que incluye vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones se pueden preparar usando todos los procedimientos conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, combinando el ingrediente activo con el (los) excipiente(s) o adyuvante(s).

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

De este modo, por ejemplo, en el caso de administración oral en forma de una comprimido o cápsula, el componente de ingrediente activo se puede combinar con un excipiente inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente aceptable, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto a un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico triturado de manera similar, tal como, por ejemplo, un

carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. Un sabor, conservante, dispersante y colorante también pueden estar presentes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo como se describió anteriormente y rellenando con ella conchas de gelatina conformadas. Los deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida, se pueden adicionar a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado. También se puede adicionar un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, con el fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de que se haya tomado la cápsula.

Además, si se desea o es necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes, lubricantes y disgregantes apropiados, así como colorantes. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes hechos de maíz, caucho natural y sintético, tales como, por ejemplo, goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, adicionando un lubricante y un disgregante y prensando toda la mezcla para dar comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto triturado de forma apropiada con un diluyente o una base, como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerador de absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de hacer comprimidos, dando grumos de forma no uniforme, que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral con el fin de evitar que se peguen a los moldes de moldeo de comprimidos. A continuación, la mezcla lubricada se prensa para dar comprimidos. Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden combinar con un excipiente inerte de flujo libre y luego se pueden presionar directamente para dar comprimidos sin llevar a cabo las etapas de granulación o prensado en seco. Puede estar presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. Se pueden adicionar tintes a estos recubrimientos con el fin de poder diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

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

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

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como, por ejemplo, vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y derivados fisiológicamente funcionales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden administrar usando anticuerpos monoclonales como portadores individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de medicamento dirigidos. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspargamidofenol o poli(óxido de etileno) polilisina, sustituidos por radicales de palmitoilo. Los compuestos se pueden acoplar adicionalmente a una clase de polímeros biodegradables que son apropiados para lograr la liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-épsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden administrar como parches independientes para un contacto prolongado y estrecho con la epidermis del receptor. De este modo, por ejemplo, el ingrediente activo se puede liberar del emplastro mediante iontoforesis, como se describe en términos generales en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

- 5 Los compuestos farmacéuticos adaptados para administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, rociadores, aerosoles o aceites.

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

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en el ojo incluyen gotas oculares, en las que el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador apropiado, en particular un solvente acuoso.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan pastillas para deshacer en la boca, pastillas y enjuagues bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden administrar en forma de supositorios o enemas.

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

- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración por inhalación abarcan polvos o nieblas finamente particulados, que se pueden generar mediante diversos tipos de dispensadores presurizados con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal se pueden administrar como formulaciones de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que comprenden antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos y solutos, por medio de los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del receptor que se va a tratar; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden comprender medios de suspensión y espesantes. Las formulaciones se pueden administrar en recipientes de una sola dosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se almacenan en estado congelado en seco (liofilizado), de modo que solo la adición del líquido estéril portador, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usar es necesario. Las soluciones y suspensiones de inyección preparadas de acuerdo con la receta se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

40 Es evidente que, además de los constituyentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones también pueden comprender otros agentes habituales en la técnica con respecto al tipo particular de formulación; de este modo, por ejemplo, las formulaciones que son apropiadas para la administración oral pueden comprender aromas.

45 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I depende de una serie de factores, que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y el procedimiento de administración, y en última instancia es determinado por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención está generalmente en el intervalo desde 0.1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y particularmente por lo general en el intervalo desde 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De este modo, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg es generalmente entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad se puede administrar como una dosis única por día o generalmente en una serie de dosis parciales (tales como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea la misma. Se puede determinar una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma como la fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención per se. Se puede suponer que dosis similares son apropiadas para el tratamiento de otras afecciones mencionadas anteriormente.

Se puede lograr un tratamiento combinado de este tipo con la ayuda de dispensación simultánea, consecutiva o separada de los componentes individuales del tratamiento. Los productos de combinación de este tipo emplean los compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 La invención adicionalmente se refiere a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I y/o sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo del medicamento adicional.

La invención también se refiere a un conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones,

10 y

(b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

15 El conjunto comprende recipientes apropiados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, conteniendo cada una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y/o sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

20 "Tratamiento" como se usa en este documento, significa un alivio, en todos o en parte, de los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentización, o interrupción de una mayor progresión o empeoramiento de esos síntomas, o prevención o profilaxis de la enfermedad o trastorno en un sujeto en riesgo de desarrollar la enfermedad o trastorno.

25 El término "cantidad eficaz" en relación con un compuesto de fórmula (I) puede significar una cantidad capaz de aliviar, en todos o en parte, los síntomas asociados con un trastorno o enfermedad, o ralentizar o detener una mayor progresión o el empeoramiento de esos síntomas, o prevenir o proporcionar profilaxis para la enfermedad o trastorno en un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en este documento, tal como afecciones inflamatorias, afecciones inmunológicas, cáncer o afecciones metabólicas.

30 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) es una cantidad que inhibe una tanquirasa en una célula, tal como, por ejemplo, in vitro o in vivo. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) inhibe la tanquirasa en una célula en un 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 99%, en comparación con la actividad de la tanquirasa en una célula no tratada. La cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I), por ejemplo, en una composición farmacéutica, puede estar a un nivel que ejercerá el efecto deseado; por ejemplo, aproximadamente 0.005 mg/kg del peso corporal de un sujeto a aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal de un sujeto en dosificación unitaria tanto para administración oral como parenteral.

Uso

35 Los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o afecciones cardiovasculares. Se espera que el tratamiento con los presentes compuestos reduzca la morbilidad y mortalidad cardiovascular asociadas con la aterosclerosis debido a sus propiedades antilipídicas, así como antiinflamatorias. Las afecciones de la enfermedad cardiovascular incluyen macroangiopatías de diversos órganos internos que causan infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia arterial periférica de las extremidades inferiores. Debido a su efecto sensibilizador a la insulina, también se espera que los compuestos de fórmula I impidan o retrasen el desarrollo de diabetes tipo 2 a partir del síndrome metabólico y la diabetes del embarazo. Por lo tanto, se espera que el desarrollo de complicaciones a largo plazo asociadas con la hiperglucemia crónica en la diabetes mellitus, tales como las microangiopatías que causan enfermedad renal, el daño a la retina y la enfermedad vascular periférica de las extremidades inferiores, se retrasen.

45 Además, los presentes compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir trastornos y/o afecciones inflamatorias y/o neurodegenerativas. Ejemplos de tales trastornos o afecciones son el síndrome de ovarios poliquísticos y los estados de enfermedad inflamatoria que incluyen trastornos neurodegenerativos tales como deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

50 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para disminuir la producción de sebo en las glándulas sebáceas de la piel después de la aplicación sistémica o tópica. Las enfermedades de la glándula sebácea son acné, seborrea, sebaceoma y carcinoma sebáceo. La patogénesis del acné implica la

(sobre)producción de lípidos por la glándula sebácea y, por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser particularmente útil en el tratamiento del acné. Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles como agentes antimicobacterianos en el tratamiento de infecciones micobacterianas, tales como, por ejemplo, tuberculosis. Los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar afecciones asociadas con infección viral, como por ejemplo hepatitis C, AIDS, Polio, influenza, verrugas.

Los ejemplos de enfermedades inflamatorias incluyen artritis reumatoide, psoriasis, dermatitis de contacto, reacción de hipersensibilidad retardada y similares.

También se incluye el uso de los compuestos de fórmula I y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad inducida por FASN o una afección inducida por FASN en un mamífero, en el que para este procedimiento se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención a un mamífero enfermo que necesita dicho tratamiento. La cantidad terapéutica varía de acuerdo con la enfermedad específica y se puede determinar por el experto en el arte sin un esfuerzo excesivo.

La expresión "enfermedades o afecciones inducidas por FASN" se refiere a afecciones patológicas que dependen de la actividad de FASN. Las enfermedades asociadas con la actividad FASN incluyen cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que incluyen mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la inhibición de FASN juega un papel.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso para la inhibición de FASN.

La presente invención se refiere específicamente a compuestos de fórmula I y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, para el uso en el tratamiento de cáncer, esclerosis múltiple, enfermedades cardiovasculares, lesión del sistema nervioso central y diferentes formas de inflamación.

Los cánceres representativos de que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquio, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

Además, los cánceres representativos que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen cáncer de cerebro (gliomas), glioblastomas, leucemias, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de huesos y tiroides.

Las enfermedades cardiovasculares representativas que los compuestos de fórmula I son útiles para tratar o prevenir incluyen, pero no se limitan a, reestenosis, aterosclerosis y sus consecuencias tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, daño isquémico al corazón, pulmón, intestino, riñón, hígado, páncreas, bazo o cerebro

Los compuestos de fórmula I descritos se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos, que incluyen agentes anticancerosos. Como se usa en este documento, el término "agente anticanceroso" se refiere a cualquier agente que se administre a un paciente con cáncer para el tratamiento del cáncer.

El tratamiento anticancerígeno definido en este documento se puede aplicar como una terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) agentes antiproliferativos/antineoplásicos/que dañan el ADN y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, cloroambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como

- 5 fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinósido, hidroxiaurea y gemcitabina); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas, como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca, como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina, y taxoides, como taxol y taxotere); inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas, como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, irinotecán y camptotecina) y agentes diferenciadores de las células (por ejemplo, ácido trans-retinoico total, ácido 13-cis-retinoico y fenretinida);
- 10 (ii) agentes citostáticos, tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de la LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteroas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa, tales como finasterida;
- 15 (iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerosas (por ejemplo, inhibidores de metaloproteinasas, como marimastat, e inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno uroquinasa);
- 20 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™] y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de la farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la tirosina quinasa de la familia del EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi) quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinil-fenil)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 25 (v) agentes antiangiogénicos, tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab [Avastin™], compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional publicadas WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la $\alpha v \beta 3$ integrina y angiostatina);
- 30 (vi) agentes que dañan los vasos, tales como combretastatina A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que están dirigidas a los objetivos enumerados anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-Ras;
- 35 (viii) métodos de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, métodos para el reemplazo de genes aberrantes, tales como método de aberrante de p53 o aberrante de BRCA1 o BRCA2, GDEPT (terapia enzimática de profármaco dirigida por genes), tales como los que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y métodos para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o la radioterapia, tal como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 40 (ix) métodos de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, métodos ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales de pacientes, tales como la transfección con citocinas, tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, métodos para disminuir la anergia de las células T, métodos que usan células inmunes transfectadas, tales como células dendríticas transfectadas con citoquinas, métodos que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas, y métodos que usan anticuerpos antiidiotípicos.
- 45 El tratamiento anticancerígeno definido anteriormente se puede aplicar como una monoterapia o puede implicar, además de los compuestos de fórmula I descritos en este documento, cirugía convencional o radioterapia o terapia médica. Tal terapia medicinal, por ejemplo, una quimioterapia o una terapia dirigida, puede incluir uno o más, pero preferiblemente uno, de los siguientes agentes antitumorales:

Agentes alquilantes

- 50 Tales como altretamina, bendamustina, busulfan, carmustina, clorambucil, clormetina, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, tosílato de improsulfán, lomustina, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, ranimustina,

temozolomida, tiotepa, treosulfan, mecloretamina, carboquona, apaziquona, fotemustina, glufosfamida, palifosfamida, pipobroman, trofosfamida, uramustina;

Compuestos de platino

- 5 Tales como carboplatino, cisplatino, eptaplatino, hidrato de miriplatino, oxaliplatino, lobaplatino, nedaplatino, picoplatino, satraplatino;

Agentes que alteran el ADN

Tales como amrubicina, bisantreno, decitabina, mitoxantrona, procarbazona, trabectedina, clofarabina, amsacrina, brostalicina, pixantrona, lomustina; inhibidores de la topoisomerasa, tales como etopósido, irinotecán, razoxano, sobuzoxano, tenipósido, topotecán, amonafida, belotecán, acetato de eliptinio, voreloxina;

- 10 Modificadores de microtúbulos

Tales como cabazitaxel, docetaxel, eribulina, ixabepilona, paclitaxel, vinblastina, vincristina, vinorelbina, vindesina, vinflunina, fosbretabulina, tesetaxel:

Antimetabolitos

- 15 Tales como asparaginasa, azacitidina, levofolínato de calcio, capecitabina, cladribina, citarabina, enocitabina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, gemcitabina, mercaptopurina, metotrexato, nelarabina, pemetrexed, pralatrexato, azatioprina, tioguanina, carmofur, doxifluridina, elacitarabina, raltitrexed, sapacitabina, tegafur, trimetrexato;

Antibióticos contra el cáncer

- 20 Tales como bleomicina, dactinomicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, levamisol, miltefosina, mitomicina C, romidepsina, estreptozocina, valrubicina, zinostatina, zorubicina, daunorubicina, plicamicina, aclarrubicina, peplomycin, pirarubicina;

Hormonas/Antagonistas

- 25 Tales como abarelix, abiraterona, bicalutamida, buserelina, calusterona, clorotrianiseno, degarelix, dexametasona, estradiol, flucortolona, fluoximesterona, flutamida, fulvestrant, goserelina, histrelina, leuprorelina, megestrol, mitotano, nafarelin, nandrolona, nilutamida, octreotida, prednisolona, raloxifeno, tamoxifeno, tiotropina alfa, toremifeno, trilostano, triptorelina, dietilestilbestrol, acolbifeno, danazol, deslorelina, epitostanol, orteronel, enzalutamida;

Inhibidores de aromatasa

Tales como aminoglutetimida, anastrozol, exemestano, fadrozol, letrozol, testolactona, formestano;

- 30 Inhibidores de quinasas de molécula pequeña

- 35 Tales como crizotinib, dasatinib, erlotinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib, bosutinib, gefitinib, axitinib, afatinib, alisertib, dabrafenib, dacomitinib, dinaciclib, dovitinib, enzastaurina, nintedanib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, midostaurina, motesanib, neratinib, orantinib, perifosina, ponatinib, radotinib, rigosertib, tipifarnib, tivantinib, tivozanib, trametinib, pimasertib, brivanib alaninato, cediranib, apatinib, cabozantinib S-malato, carfilzomib, ibrutinib, icotinib;

Fotosensibilizadores

Tal como Methoxsalen, porfímero de sodio, talaporfina, temoporfin;

Anticuerpos

- 40 Tal como alemtuzumab, besilesumab, brentuximab vedotin, cetuximab, denosumab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, bevacizumab, catumaxomab, elotuzumab, epratuzumab, farletuzumab, mogamulizumab, necitumumab, nimotuzumab, obinutuzumab, ocaratuzumab, oregovomab,

ramucirumab, rilotumumab, siltuximab, tocilizumab, zalutumumab, zanolimumab, matuzumab, dalotuzumab, onartuzumab, pertuzumab, racotumomab, tabalumab;

Citoquinas

Tal como aldesleukina, interferon alfa, interferón alfa2a, interferon alfa2b, tasonermina, teceleukina, oprelvekina;

5 Conjugados de fármacos

Tales como denileukin diftotox, ibritumomab tiuxetan, iobenguane 1123, prednimustina, trastuzumab emtansina, estramustina, gemtuzumab ozogamicina, aflibercept, cintredekin besudotox, edotreotida, inotuzumab ozogamicina, naptumomab estafenatox, oportuzumab monatox, tecnecio (99mTc) arcitumomab, vintafolida;

Vacunas

10 Tales como sipuleucel, vitespen, emepepimut-S, oncoVAX, rindopepimut, troVax, stimuvax;

Misceláneo

15 alitretinoína, bexaroteno, bortezomib, everolimus, ácido ibandronico, imiquimod, lenalidomida, lentinan, metirosina, mifamurtida, ácido pamidronico, pegaspargasa, pentostatina, sipuleucel3, sizofiran, tamibarotena, temsirolimus, talidomida, tretinoína, vismodegib, ácido zoledrónico, talidomida, vorinostat, celecoxib, cilengitida, entinostat, etanidazole, ganetespib, idronoxil, iniparib, ixazomib, lonidamina, nimorazol, panobinostat, peretinoína, plitidepsina, pomalidomida, procodazol, ridaforolimus, tasquinimod, telotristat, timalfasina, tirapazamina, tosedostat, trabedersen, ubenimex, valspodar, genticina, picibanil, reolisina, clorhidrato de retaspimicina, trebananib, virulizina.

20 Las siguientes abreviaturas se refieren respectivamente a las siguientes definiciones: aq (acuoso), h (hora), g (gramo), L (litro), mg (miligramo), MHz (Megahertz), min. (minuto), mm (milímetro), mmol (milimol), mM (milimolar), p.f. (punto de fusión), eq (equivalente), ml (mililitro), µl (microlitro), ACN (acetonitrilo), AcOH (ácido acético), CDCl₃ (cloroformo deuterado), CD₃OD (metanol deuterado), CH₃CN (acetonitrilo), c-hex (ciclohexano), DCC (diciclohexil carbodiimida), DCM (diclorometano), DIC (diisopropil carbodiimida), DIEA (diisopropiletilamina), DMF (dimetilformamida), DMSO (dimetilsulfóxido), DMSO-d₆ (dimetilsulfóxido deuterado), EDC (1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etilcarbodiimida), ESI (ionización por electroaspersión), EtOAc (acetato de etilo), Et₂O (éter dietílico), EtOH (etanol), HATU (dimetilamino-([1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetilamonio hexafluorofosfato), HPLC (cromatografía líquida de alta resolución), i-PrOH (2-propanol), K₂CO₃ (carbonato de potasio), LC (cromatografía líquida), MeOH (metanol), MgSO₄ (sulfato de magnesio), MS (espectrometría de masas), MTBE (metil tert-butil éter), NaHCO₃ (bicarbonato de sodio), NaBH₄ (borohidruro de sodio), NMM (N-metil morfolina), RMN (resonancia magnética nuclear), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio), RT (temperatura ambiente), Rt (tiempo de retención), SPE (extracción en fase sólida), TBTU (tetrafluoroborato de 2-(1-H-benzotriazol-1,1,3,3-tetrametilurometilo), TEA (triethylamina), TFA (ácido trifluoroacético), THF (tetrahidrofurano), TLC (cromatografía en capa fina), UV (ultravioleta).

Descripción de los ensayos in vitro

Abreviaturas:

35 GST = Glutación-S-transferasa

FRET = transferencia de energía de resonancia de fluorescencia

HTRF® = (fluorescencia resuelta en el tiempo homogénea)

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

DTT = Ditiotreitolo

40 BSA = albúmina de suero de bovino

CHAPS = detergente;

CHAPS = Prueba de actividad bioquímica de 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio]-1-propanosulfonato de la ácido graso sintasa humana FASN

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

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

LCMS:

Método A

Método: A-0.1 % de HCOOH en H₂O, B-0.1 % de HCOOH en ACN: Flujo- 2.4 ml/min.

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

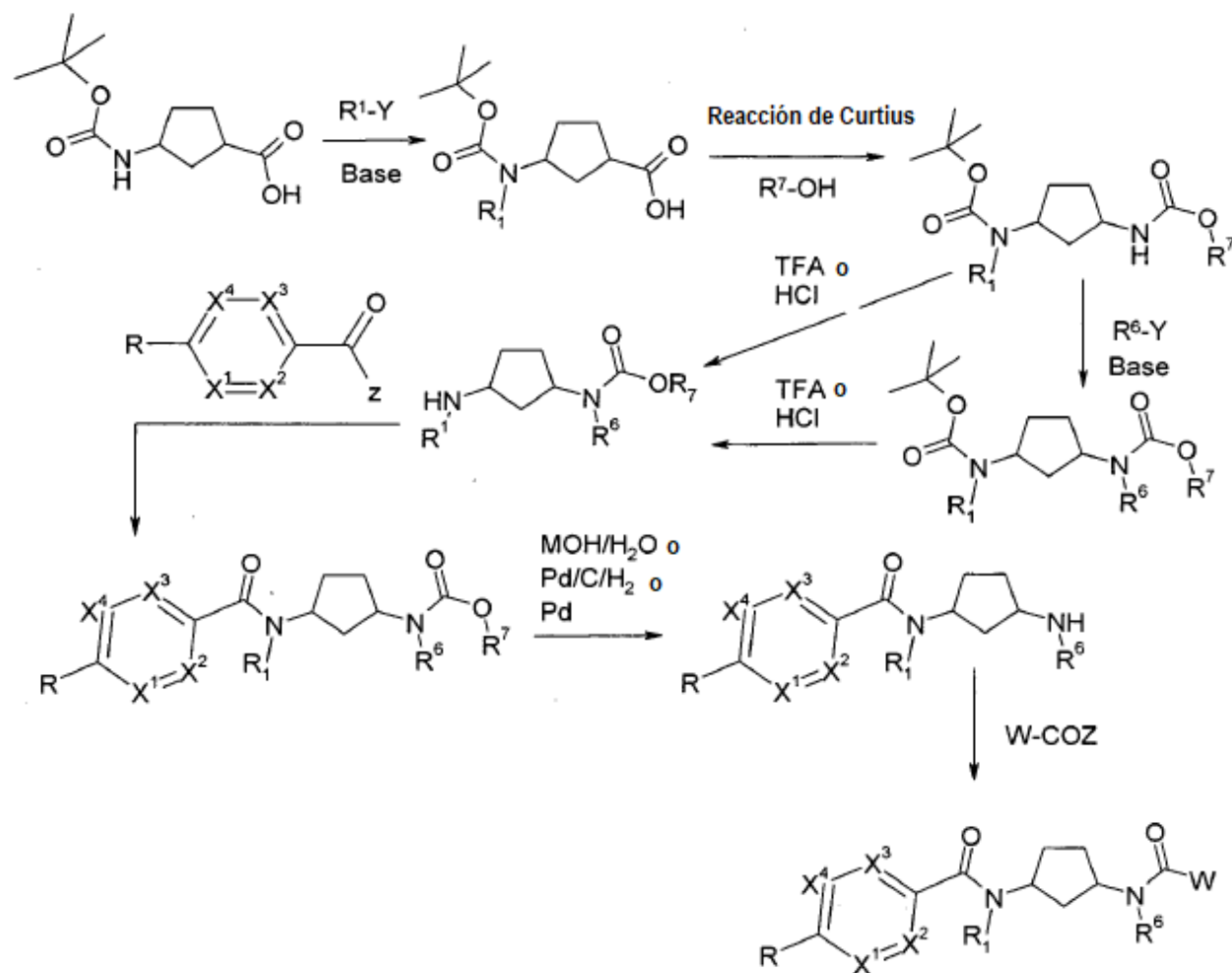
Método B

Método: A-0.1 % de TFA en H₂O B-0.1 % de TFA en ACN: Flujo- 2.4 ml/min.

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

El ¹H RMN se registró en un espectrómetro Bruker DPX-300, DRX-400 o AVII-400, usando una señal residual de solvente deuterado como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con respecto a la señal del solvente residual (δ = 2.49 ppm para ¹H RMN en DMSO-d₆). Los datos de ¹H RMN se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento y número de hidrógenos). La multiplicidad se abrevia de la siguiente manera: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ancho).

Síntesis general



R^7 = metilo, etilo, bencilo o alilo;

Y = Cl, Br, I o $-OSO_2-R^8$;

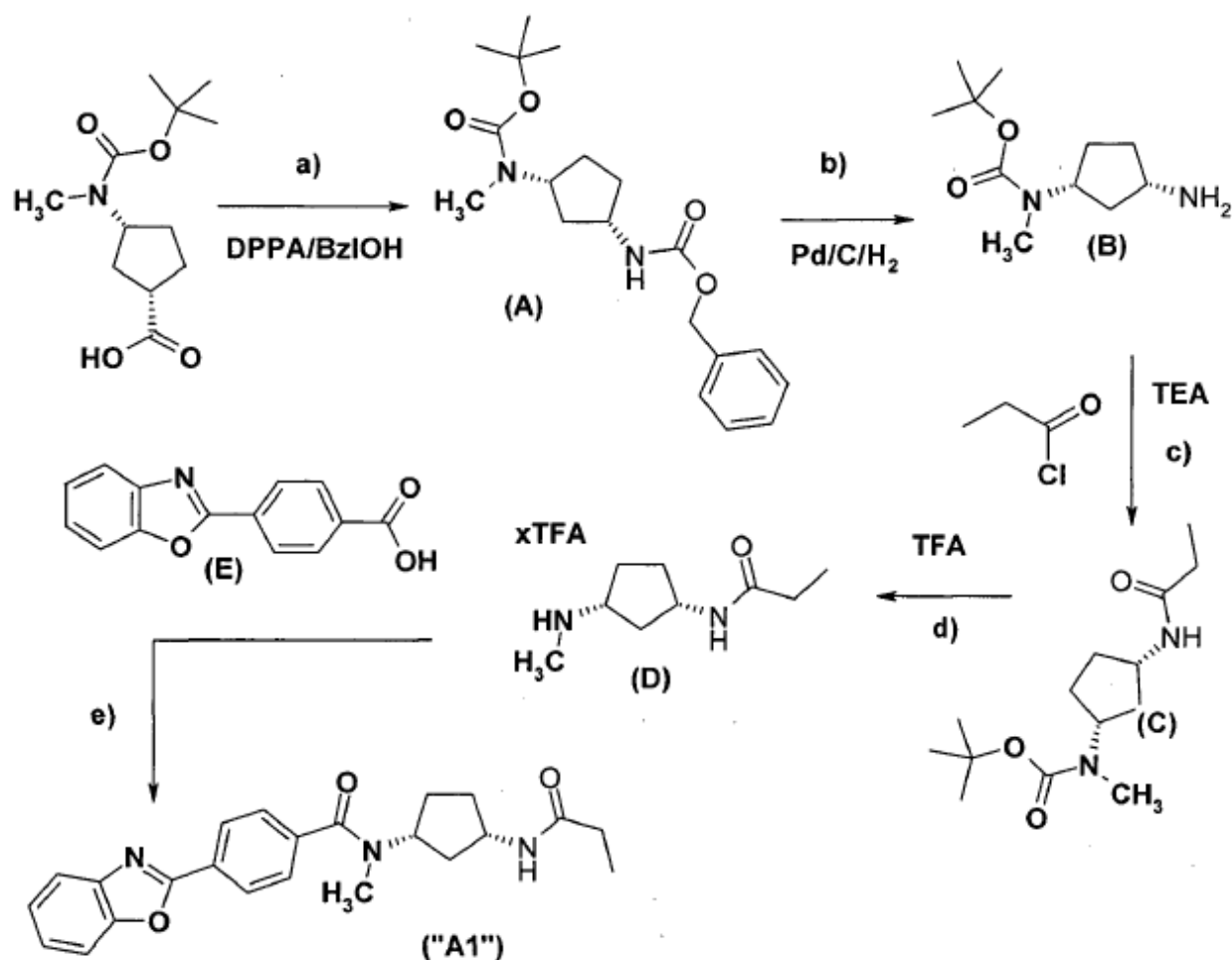
R^8 = metilo, trifluorometilo, fenilo o toliilo;

5 Base = NaH, KH, $LiN(i\text{-propil})_2$, $LiN((CH_3)_3Si)_2$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH o KOH;

Z = -Cl, Br, OH o éster de ácido carboxílico activado.

Ejemplo 1

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



a) Ácido (1S,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico (Roberto J. Brea Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 5710 -5713) (200 mg; 0,82 mmol), difenilfosforilazida (DPPA) (233,2 mg; 0,82) y trietilamina (83,2 mg; 0,82 mmol) en 5 ml de tolueno se agitaron a 80 °C, durante 1 h. Se adicionó alcohol bencílico (BzIOH) (84,7 µl; 0,82 mmol) a la mezcla, que se agitó a 110 °C, durante 14 h. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. La solución se lavó sucesivamente con 10 ml de agua y 10 ml de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, evaporó a sequedad y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea (n-heptano:acetato de etilo 95:5) para producir 174 mg (50,4%) éster bencílico del ácido [(1S,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl-metil-amino)-ciclopentil]-carbámico (A) como una resina de color marrón claro. LC/MS : 249 (M+H-BOC).

b) Una mezcla de éster bencílico del ácido [(1S,3R)-3-(tert-butoxycarbonyl-metil-amino)-ciclopentil]-carbámico (1) (174 mg; 0,5 mmol) y 5% de Pd/C (100 mg) en tetrahidrofurano (9 ml) se hidrogenó durante 15.5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar el éster tert-butilico del ácido ((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-metil-carbámico (B) (108 mg, 100%) como una resina de color marrón claro. LC/MS : 215 (M+H).

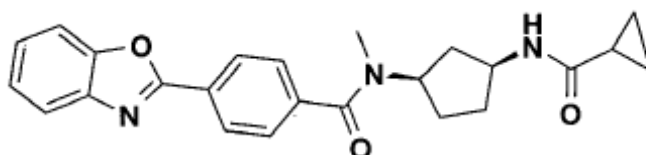
c) A la solución enfriada (0 °C) del éster tert-butilico del ácido ((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-metil-carbámico (2) (36 mg; 0,17 mmol) y trietilamina (70 µl; 0,50 mmol) en diclorometano (5 ml) se le adiciona gota a gota cloruro de propionilo (15,5 mg; 0,17 mmol) disuelto en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente, se lavó con solución de NaHCO₃ al 5% (10 ml) y agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea para producir el éster tert-butilico del ácido metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbámico (C) (31 mg, 68,3%) como un aceite de color marrón; LC/MS: 271 (M+H).

d) Al éster tert-butilico del ácido metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbámico (3) (31 mg; 0,115 mmol) en 15 ml de diclorometano se le adicionó ácido trifluoroacético (1 ml; 13 mmol) La solución se agitó durante 14 h a temperatura ambiente y luego se redujo a sequedad al vacío para proporcionar 33 mg (100%) de N-((1S,3R)-3-metilamino-ciclopentil)-propionamida trifluoroacetato (D) como una resina incolora; LC/MS : 171 (M+H).

e) ácido 4-benzoxazol-2-il-benzoico (E) (Dinesh Kumar Aust. J. Chem. 2008 (61) 881 - 887) (27,8 mg; 0,116 mmol), N-((1S,3R)-3-metilamino-ciclopentil)-propionamida trifluoroacetato (4) 33 mg; 0,116 mmol.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)- N'-etilcarbodiimida para síntesis (33,4 mg; 0,174 mmol), y 1-hidroxibenzotriazol (17,8 mg; 0,116 mmol) se disolvieron en 3 ml de N,N-dimetilformamida y luego se adicionó 4-metilmorfolina para síntesis (51 µl; 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo 3 veces x 10 ml de acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó 3 veces con agua y 1 vez con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía instantánea (diclorometano: metanol 95:5) para producir 22 mg (48,4%) de 4-benzoxazol-2-il-Nmetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A1") como una espuma de color blanco; LC/MS : 392 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (m, 2H+NH), 7.59 (s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.83, 3.84 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.6 mezcla de rotámeros), 4.01 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.38 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

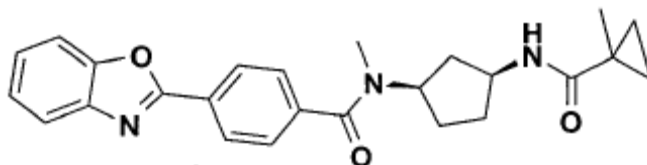
De manera análoga al procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 1 c) - e) se sintetizan los siguientes compuestos:

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A2")



LC/MS: M+H = 404; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J = 6.8 Hz, 1H, NH), 7.83 (dd, J = 14.8, 7.2 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.1 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 3H), 2.06 (br. s, 1H), 1.95 - 1.39 (m, 6H), 0.74 - 0.51 (m, 4H);

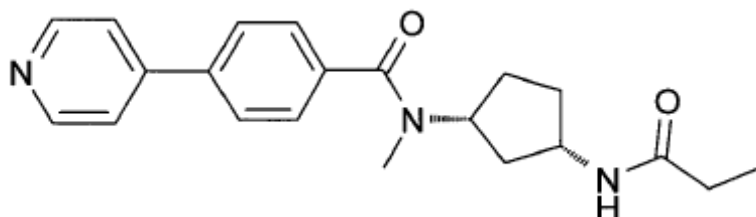
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metil-ciclopropanocarbonil)-amino]-ciclopentil]-benzamida ("A3")



LC/MS: M+H = 418; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 14.6, 7.2 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H, NH), 4.76, 3.91 (2x br.s, 1H, proporción=1:1.4 mezcla de rotámeros), 3.98 (br. s, 1H), 2.92 (br. s, 3H), 1.83 (br. s, 1H), 1.97 (br. s, 1), 1.91 - 1.46 (m, 5H), 1.25 (s, 3H), 0.92 (s, 2H), 0.48 (s, 2H).

Tratamiento de la amina (D) (ejemplo 1d) con un ácido carboxílico de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo (1e) conduce a los siguientes compuestos:

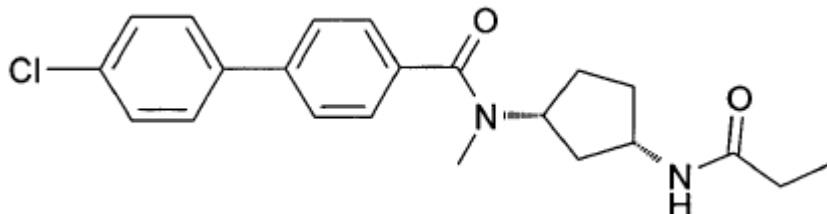
N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-piridin-4-il-benzamida ("A4")



LC/MS: M+H = 352; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.66 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H; NH), 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.80, 3.80 (2x br.s, 1H, , proporción=1:2,6

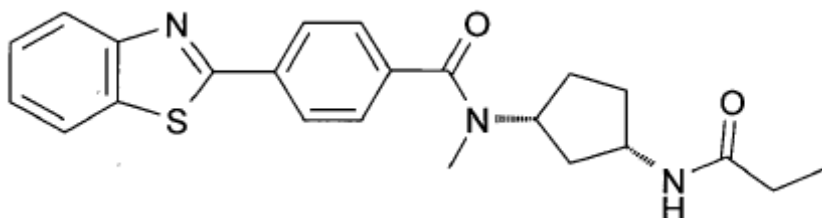
mezcla de rotámeros), 4.13, 4.02 (2x br.s, 1H, proporción=1:2,6 mezcla de rotámeros), 2.88 (br. s, 3H), 2.04 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.88 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico ("A5")



- 5 LC/MS: $M+H = 385$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H; NH), 7.74 (dd, $J = 8.5, 3.6$ Hz, 4H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.78, 3.88 (2x br.s, 1H, proporción=1:1,3 mezcla de rotámeros), 4.08 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 3H), 2.04 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.91 - 1.63 (m, 3H), 1.66 - 1.36 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

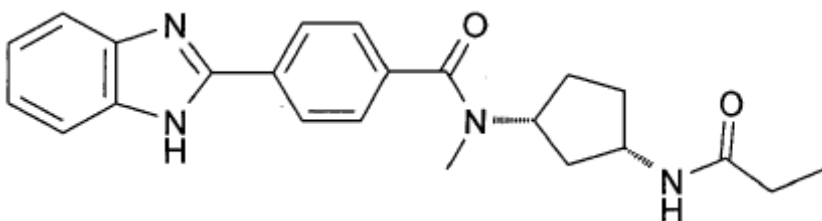
4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A6")



10

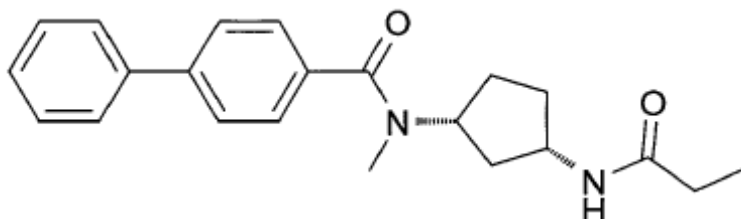
LC/MS: $M+H = 408$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.22 - 8.12 (m, 3H), 8.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H; NH), 7.64 - 7.51 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.80, 3.86 (2x br.s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros) 4.02 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.92 - 1.63 (m, 3H), 1.65 - 1.37 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

- 15 4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A7")



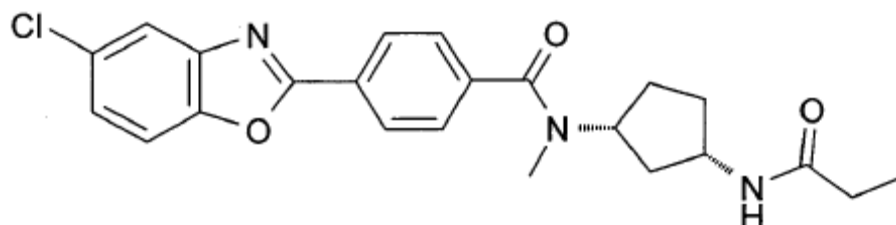
- 20 LC/MS: $M+H = 391$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.97 (s, 1H; NH), 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 4.80, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.5, mezcla de rotámeros), 4.14, 4.02 (2x br.s, 1H, , proporción=1:2.5, mezcla de rotámeros) 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico ("A8")



LC/MS: M+H = 351; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.72 (t, J = 8.0 Hz, 4H), 7.56 - 7.34 (m, 5H), 4.83, 4.10 (2x br.s, 1H, proporción=1:1,5 mezcla de rotámeros), 3.88 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

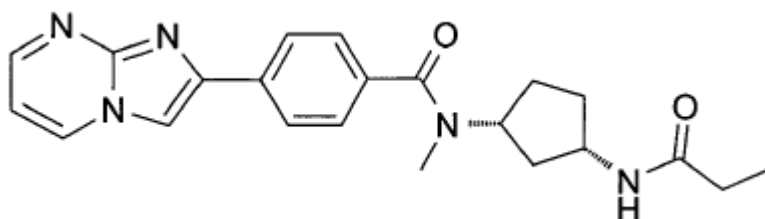
4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A9")



5

LC/MS: M+H = 426; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 6.6 Hz, 1H; NH), 7.59 (s, 2H), 7.50 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 4.82, 3.83 (2x br.s, 1H, proporción = 1:2.7 mezcla de rotámeros), 3.99 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.8 Hz, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

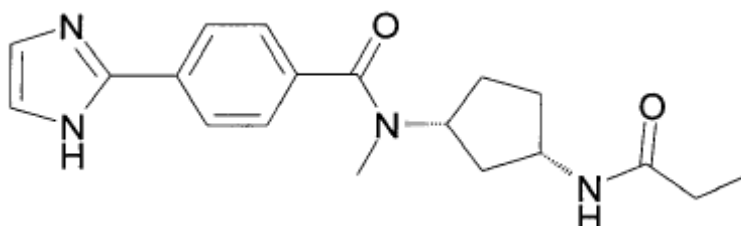
10 4-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A10")



LC/MS: M+H = 392; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.45 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.76, 3.90 (2x br.s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 4.15 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.21 - 1.92 (m, 3H), 1.95 - 1.65 (m, 3H), 1.66 - 1.40 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 3H);

15

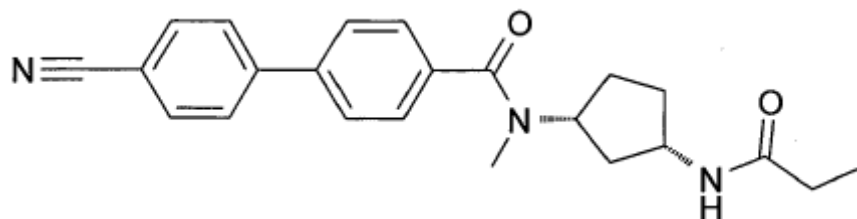
4-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A11")



LC/MS: M+H = 341; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.61 (s, 1H; NH), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 4.77, 3.86 (2x br.s, 1H, proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros), 4.04 (br. s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.93 - 1.62 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

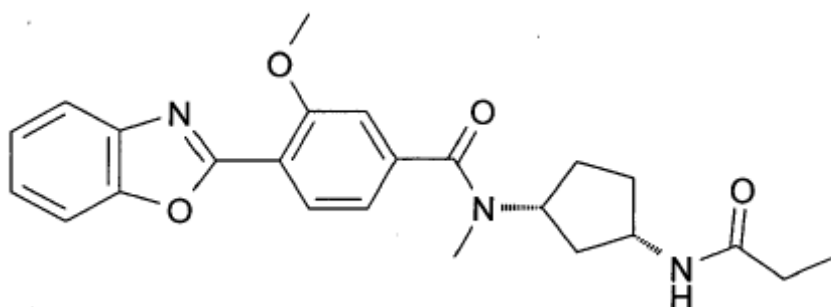
20

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico ("A12")



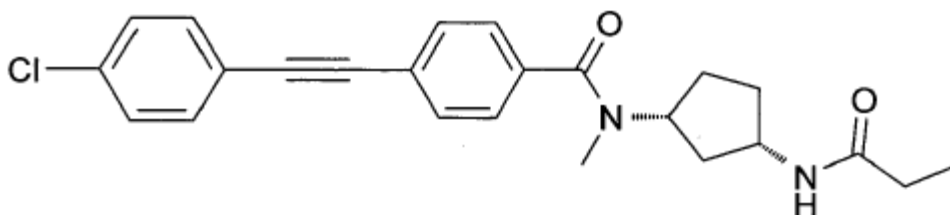
LC/MS: M+H = 376; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.97 - 7.90 (m, 4H), 7.83 - 7.78 (m, 3H), 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.80, 3.87 (2x br.s, 1H, , proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 4.14, 4.07 (2x br.s, 1H, , proporción=1:3 mezcla de rotámeros) 2.88 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A13")



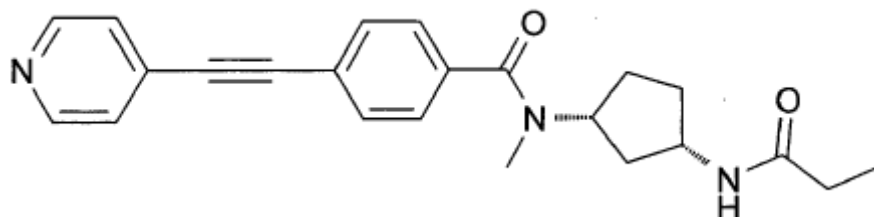
LC/MS: M+H = 422; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 3H), 7.52 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.83, 3.86 (2x br.s, 1H, , proporción=1:2.8 mezcla de rotámeros) 4.03 (br. s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.18 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.65 (m, 3H), 1.68 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(4-cloro-feniletinil)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A14")



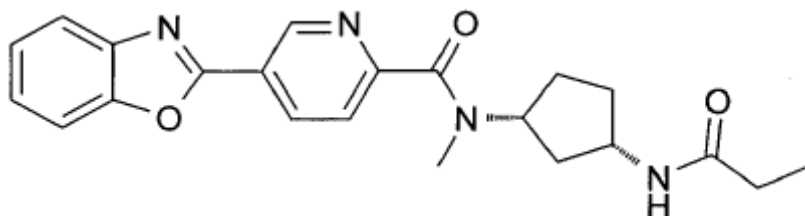
LC/MS: M+H = 409. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 7.0 Hz, 1H; NH), 7.60 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 4.77, 3.84 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.4, mezcla de rotámeros), 4.12, 3.94 (2x br. s, 1H, , proporción=1:2.4 mezcla de rotámeros), 2.86 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 (br. s, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 3H), 1.60 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-piridin-4-iletinil-benzamida ("A15")



LC/MS: M+H = 376; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.64 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 6.9 Hz, 1H; NH), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.43 (s, 2H), 4.77, 3.85 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.4, mezcla de rotámeros), 3.95 (br. s, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.90 - 1.62 (m, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 5 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-benzoxazol-2-il-piridina-2-carboxílico ("A16")

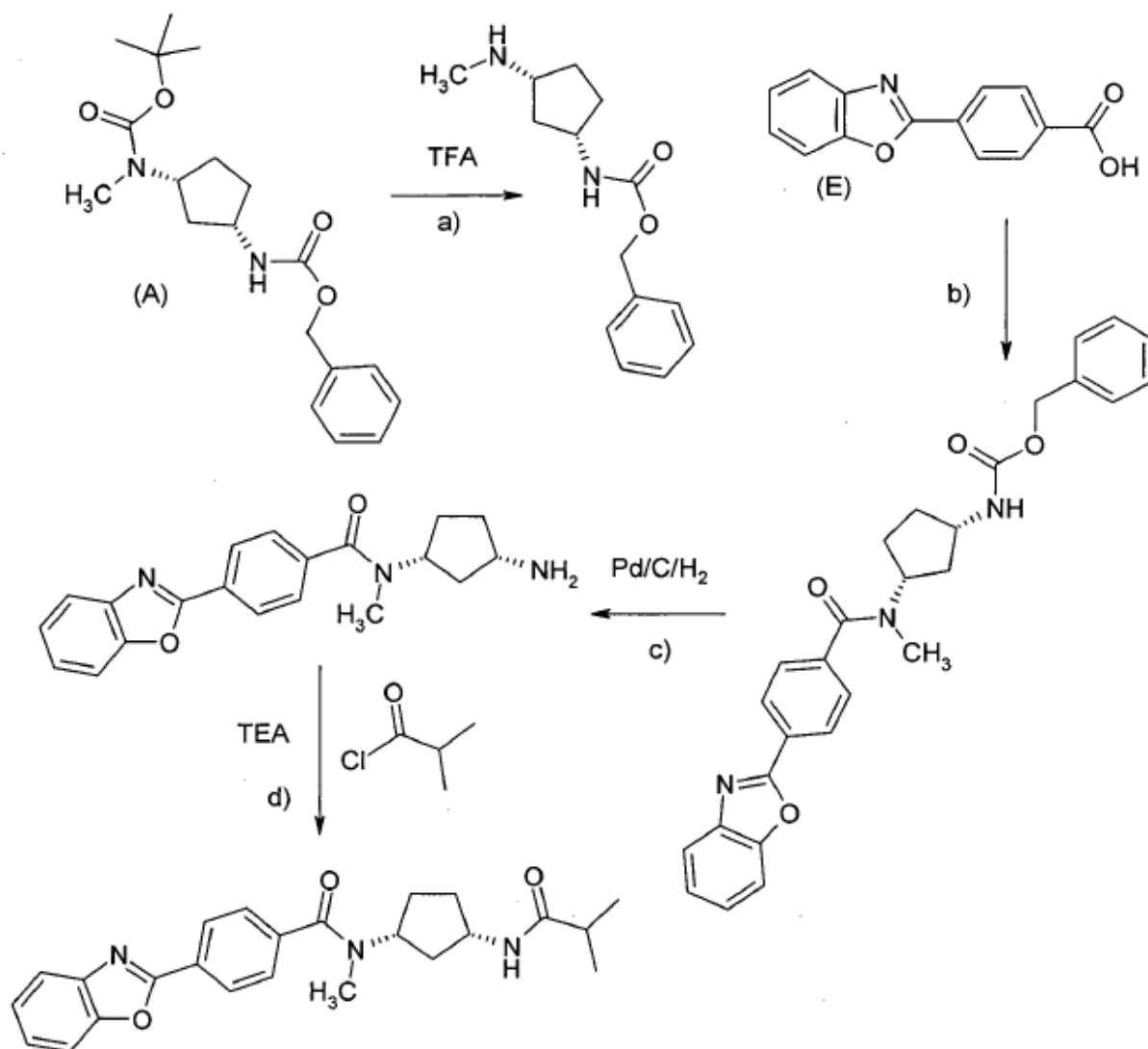


LC/MS: M+H = 393; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.35(s, 1H), 8.65 - 8.60 (m, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 4H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 4.87, 3.82 (2x br.s, 1H, proporción=1:1.6, mezcla de rotámeros), 4.06, 4.00 (2x q, J=8.4 Hz, 1H, proporción=1:1.6, mezcla de rotámeros), 2.94, 2.85 (2x s, proporción=1:1.6, mezcla de rotámeros 3H), 2.17 - 1.99 (m, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 3H), 1.63 - 1.42 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 3H).

10

Ejemplo 17

4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-isobutirilamino-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A17")

Esquema 2

a) El tratamiento del compuesto (A) (ejemplo 1a) con ácido trifluoroacético como se describió anteriormente en el ejemplo (1d) conduce al trifluoroacetato del éster bencílico del ácido ((1S,3R)-3-metilaminociclopentil)-carbámico; LC/MS : 249 (M+H).

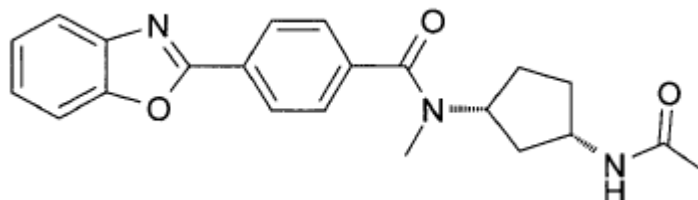
5 b) El tratamiento del trifluoroacetato éster bencílico del ácido amina ((1S,3R)-3-metilamino-ciclopentil)-carbámico con ácido 4-benzoxazol-2-il-benzoico (E) como se describió anteriormente en el ejemplo (1e) conduce al éster bencílico del ácido {(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil}-carbámico; LC/MS : 470 (M+H).

10 c) Hidrogenación del éster bencílico del ácido {(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil}-carbámico con un 5 por ciento de Pd/C/H₂ como se describe anteriormente en el ejemplo (1b) conduce a N-((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida; LC/MS : 336 (M+H).

15 d) El tratamiento de la amina N-((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida con cloruro de isobutirilo como se describe anteriormente en el ejemplo (1c) conduce a 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-isobutirilaminociclopentil)-N-metil-benzamida ("A17"); LC/MS: 406 (M+H); ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 - 7.79 (m, 2H), 7.76 (d, J = 6.4 Hz, 1H; NH), 7.59 (br. s, 2H), 7.51 - 7.37 (m, 2H), 4.83, 3.83 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.0 mezcla de rotámeros), 3.99 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 3H), 2.32 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 2.04 (br. s, 1H), 1.88 - 1.43 (m, 5H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

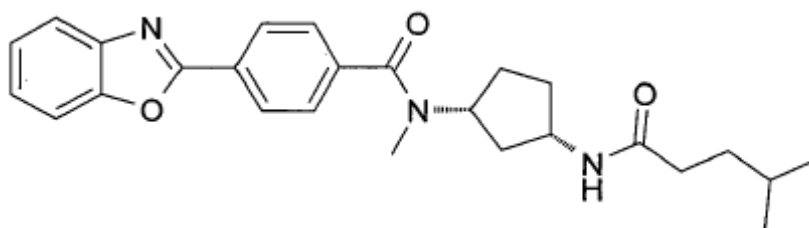
De manera análoga al procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo 17 (d) se sintetizan los siguientes compuestos:

N-((1R,3S)-3-acetilamino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A18")



- 5 LC/MS: M+H = 378; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 6.6 Hz, 1H; NH), 7.83 (ddd, J = 13.0, 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.58 (br. s, 2H), 7.44 (qd, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.82 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.9 mezcla de rotámeros), 3.99 (br. s, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.04 (br. s, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 6H). 1.64 - 1.42 (m, 2H);

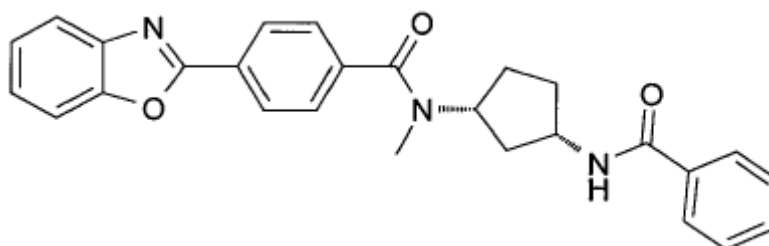
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(4-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A19")



10

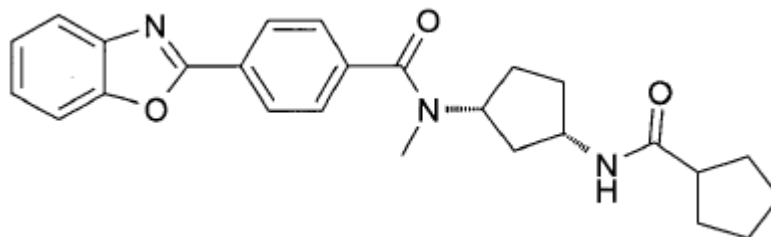
LC/MS: M+H = 434; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.78 (m, 3H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.85 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.7 mezcla de rotámeros), 4.01 (br. s, 1H), 2.89 (br. s, 3H), 2.10 - 1.98 (m, 3H), 1.89 - 1.63 (m, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 1H), 1.49 (td, J = 13.3, 12.2, 5.5 Hz, 2H), 1.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H);

- 15 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-benzoilamino-ciclopentil)-N-metil-benzamida ("A20")



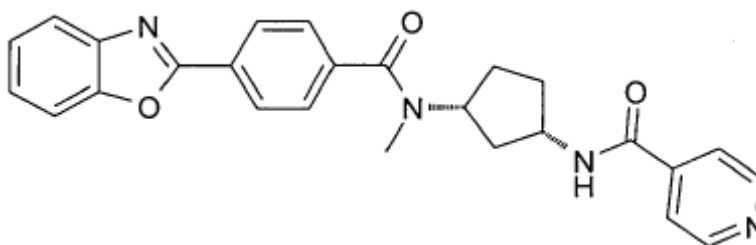
LC/MS: M+H = 440; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.41 (s, 1H; NH), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dtd, J = 9.8, 7.5, 6.7, 5.1 Hz, 4H), 4.85, 4.06 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.3 mezcla de rotámeros), 4.28 (br. s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.12 (br. s, 1H), 1.95 - 1.62 (m, 5H);

- 20 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A21")



LC/MS: M+H = 432; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 14.6, 7.3 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H; NH), 7.59 (s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.84 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 3.99 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.05 (br. s, 1H), 1.93 - 1.37 (m, 13H);

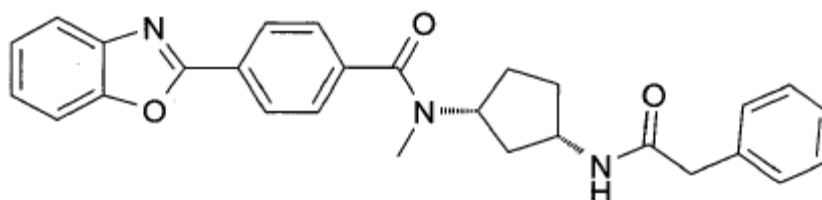
5 N-((1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-yl-benzoyl)-metil-amino]-ciclopentil)-isonicotinamida ("A22")



LC/MS: M+H = 441; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.72 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.68 (br. s, 1H; NH), 8.27 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 14.5, 7.2 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.87, 4.10 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.24 (br. s, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.14 (br. s, 1H), 2.03 - 1.58 (m, 5H);

10

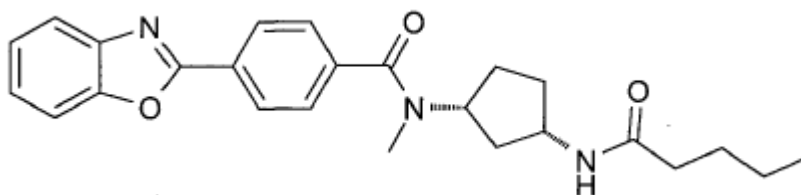
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-fenilacetilamino-ciclopentil)-benzamida ("A23")



LC/MS: M+H = 454; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.83 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 7.58 (br. s, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.32 - 7.17 (m, 5H), 4.82, 3.84 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.5 mezcla de rotámeros), 4.01 (br. s, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.06 (br. s, 1H), 1.92 - 1.42 (m, 5H);

15

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-pentanoilamino-ciclopentil)-benzamida ("A24")



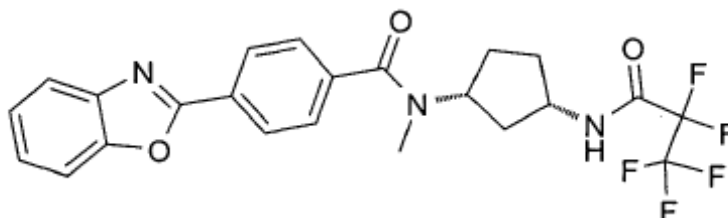
LC/MS: M+H = 420; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 - 7.78 (m, 3H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.84 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.01 (br. s, 1H),

20

2.89 (s, 3H), 2.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 4H), 1.25 (h, $J = 7.4$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

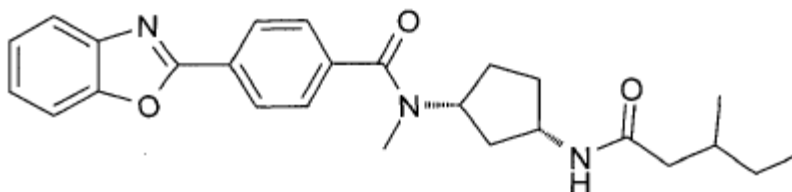
El tratamiento de la amina N-((1R,3S)-3-amino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida (ejemplo 17c) con un ácido carboxílico de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente en el ejemplo (1e) conduce a los siguientes compuestos:

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A25")



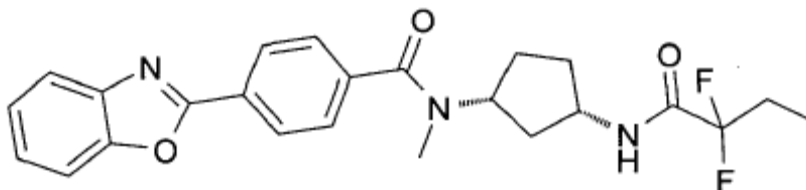
LC/MS: $M+H = 482$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.53 (s, 1H; NH), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (ddd, $J = 12.7, 7.2, 1.7$ Hz, 2H), 7.60 (br. s, 2H), 7.45 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 4.83, 4.03 (2x br.s, 1H, proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros), 4.22, 4.06 (2x br.s, 1H, proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros), 2.91 (s, 3H), 2.11 (br. s, 1H), 1.99 - 1.58 (m, 5H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A26")



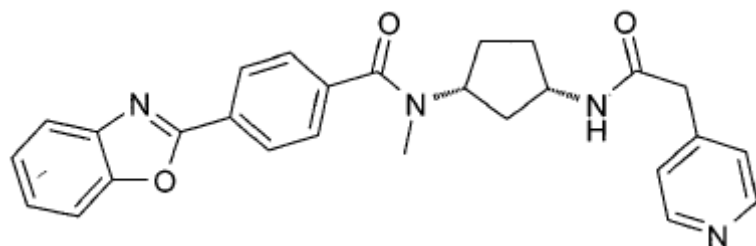
LC/MS: $M+H = 434$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 4.82, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.01 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 3H), 2.03 (dd, $J = 13.4, 6.0$ Hz, 2H), 1.96 - 1.64 (m, 5H), 1.58 (q, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.30 (dp, $J = 13.2, 7.3$ Hz, 1H), 1.14 (dp, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 0.85 - 0.79 (m, 6H);

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2,2-difluoro-butirilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A27")



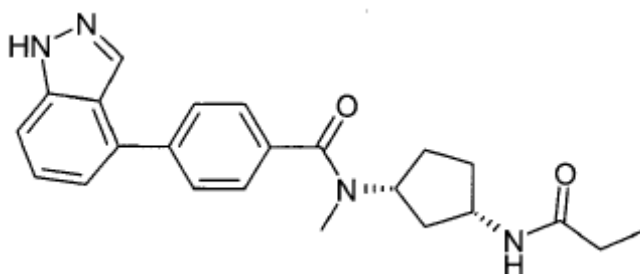
LC/MS: $M+H = 442$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.72 (br. s, 1H; NH), 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 4.82, 3.97 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.17, 4.04 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 2.91 (br. s, 3H), 2.03 (tq, $J = 15.4, 7.3$ Hz, 3H), 1.95 - 1.69 (m, 4H), 1.64 (br. s, 1H), 0.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(2-piridin-4-il-acetilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A28")



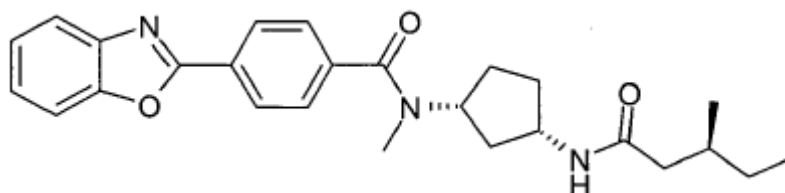
LC/MS: M+H = 455; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.68 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.35 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 8.26 (d, 2H), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.77 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 3.65 (s, 2H), 2.89 (br. s, 3H), 2.09 (br. s, 1H), 1.98 - 1.66 (m, 3H), 1.69 - 1.39 (m, 2H);

N-((1R,3S)-3-etilcarbamoyl-ciclopentil)-4-(1H-indazol-4-il)-N-metil-benzamida ("A29")



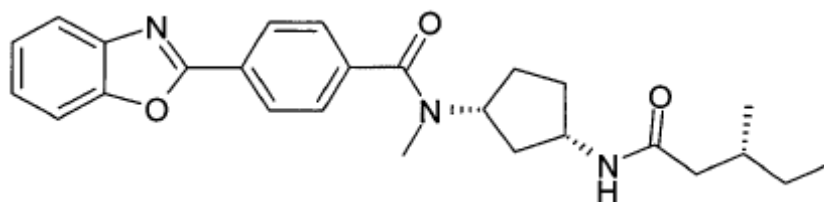
LC/MS: M+H = 391; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13.24 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 - 7.74 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.79, 4.15 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.2, mezcla de rotámeros), 3.92 (br. s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (br. s, 1H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.91 - 1.69 (m, 3H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-((S)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A30")



LC/MS: M+H = 434; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 4.82, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros) 4.01 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 3H), 2.05 (dd, J = 13.3, 6.0 Hz, 2H), 1.93 - 1.66 (m, 5H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (td, J = 15.2, 14.3, 7.7 Hz, 1H), 1.15 (dp, J = 14.6, 7.3 Hz, 1H), 0.88 - 0.79 (m, J = 6.9 Hz, 6H);

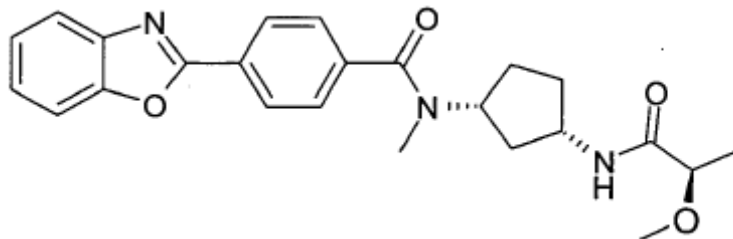
4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-((R)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A31")



LC/MS: M+H = 434; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.91 - 7.80 (m, 3H), 7.60 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 4.82, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros) 4.01 (br. s, 1H), 2.90

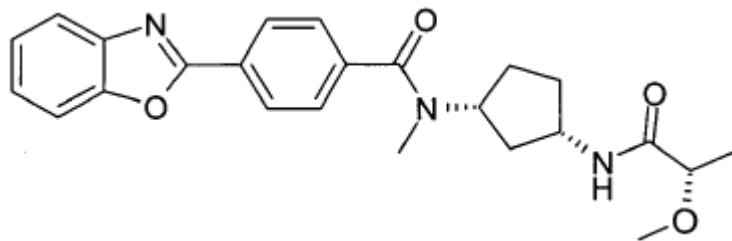
(br. s, 3H), 2.05 (dd, $J = 13.3, 6.0$ Hz, 2H), 1.93 - 1.66 (m, 5H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 1.29 (td, $J = 15.2, 14.3, 7.7$ Hz, 1H), 1.15 (dp, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 0.88 - 0.79 (m, $J = 6.9$ Hz, 6H);

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((R)-2-metoxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A32")



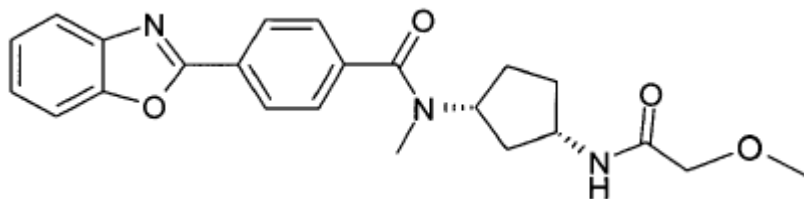
- 5 LC/MS: $M+H = 422$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H; NH), 7.85 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.60 (br. s, 2H), 7.46 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 4.83, 3.93 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros) 4.03 (br. s, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (br. s, 3H), 2.02 (br. s, 1H), 1.94 - 1.53 (m, 5H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-metoxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A33")



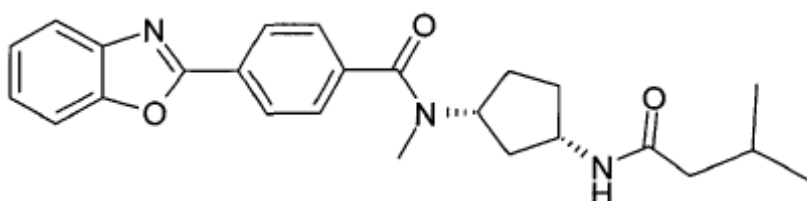
- 10 LC/MS: $M+H = 422$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.89 (s, 1H; NH), 7.85 (ddd, $J = 12.6, 6.9, 1.5$ Hz, 2H), 7.60 (br. s, 2H), 7.46 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H), 4.83, 3.93 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.03 (br. s, 1H), 3.75 - 3.55 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.93 (br. s, 3H), 2.02 (br. s, 1H), 1.94 - 1.53 (m, 5H), 1.21 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H);

- 15 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxi-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A34")



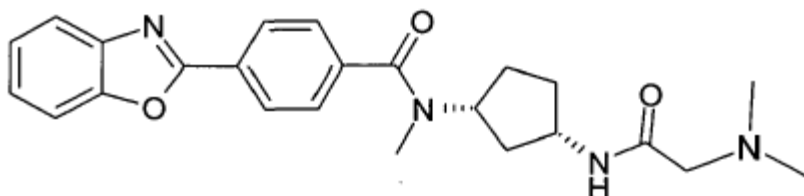
LC/MS: $M+H = 408$; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.58-(s, 2H), 7.45 (pd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 2H),), 4.81, 4.12 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 3.98 (br. s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.91 (br. s, 3H), 2.18 - 1.47 (m, 6H);

- 20 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A35")



LC/MS: M+H = 420; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.92 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.86 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 2.90 (br. s, 3H), 2.06 (br. s, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.35 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.3 Hz, 6H);

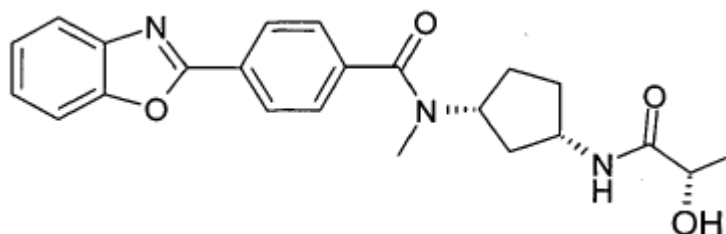
4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A36")



5

LC/MS: M+H = 421; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H; NH), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.83, 3.94 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.13 - 1.91 (m, 1H), 1.91 - 1.65 (m, 4H), 1.66 - 1.46 (m, 1H);

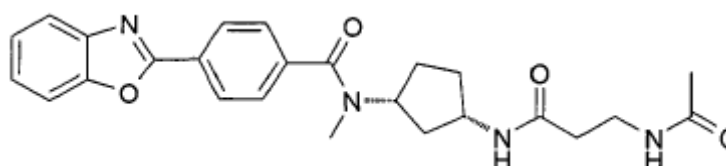
10 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-hidroxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A37")



LC/MS: M+H = 408; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 6.4 Hz, 1H; NH), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H; OH), 4.82, 4.07 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 3.93 (dt, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 1.99 (br. s, 1H), 1.92 - 1.64 (m, 4H), 1.66 - 1.49 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H);

15

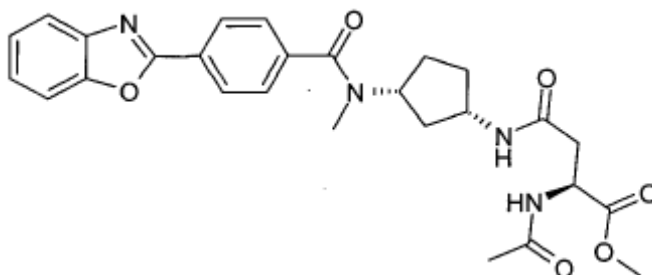
N-[(1R,3S)-3-(3-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A38")



LC/MS: M+H = 449; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J = 6.9 Hz, 1H; NH), 7.88 - 7.76 (m, 3H), 7.59 (s, 2H), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 4.82, 3.86 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.5 mezcla de rotámeros), 4.06 (br. s, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 2H), 2.89 (br. s, 3H), 2.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 1H), 1.63 - 1.45 (m, 3H);

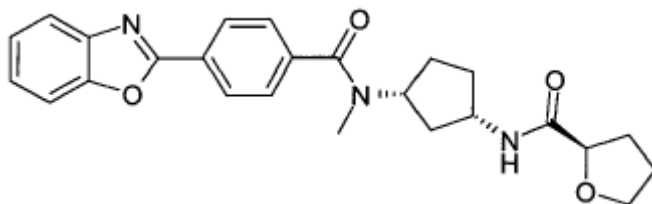
20

Éster metílico del ácido (S)-2-acetilamino-N-[(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil]-succinámico ("A39")



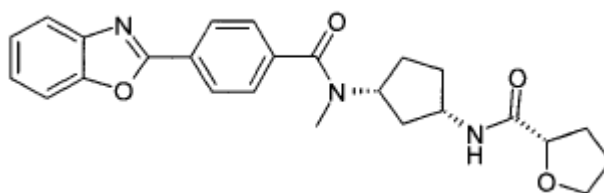
5 LC/MS: M+H = 507; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H; NH), 7.99 (d, J = 7.0 Hz, 1H; NH), 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.83, 3.85 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.55 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 4.32, 3.99 (2x br. s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 2.89 (br. s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.1, 6.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 15.1, 6.9 Hz, 1H), 2.08 (br. s, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.81 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H);

{{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil)-amida del ácido (R)-tetrahydro-furan-2- carboxílico ("A40")



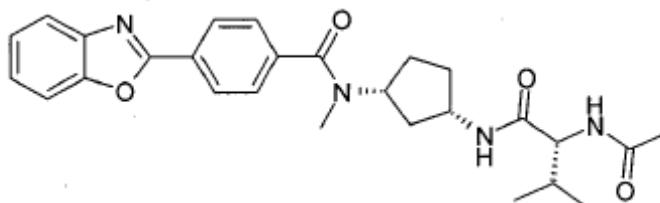
10 LC/MS: M+H = 434; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H; NH), 7.58 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.81, 4.00 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.3 mezcla de rotámeros), 4.17 (s, 1H), 4.13, 3.91 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.3 mezcla de rotámeros), 3.91 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 2.92 (br. s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.96 (br. s, 1H), 1.90 - 1.64 (m, 7H), 1.65 - 1.50 (m, 1H);

15 {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico ("A41")



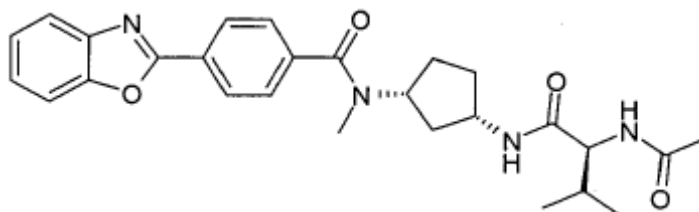
20 LC/MS: M+H = 434; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.58 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H),), 4.81, 4.00 (2x br.s, 1H, proporción=1:2.3 mezcla de rotámeros), 4.17 (br. s, 1H), 4.13, 3.91 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.3 mezcla de rotámeros), 3.91 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 2.93 (br. s, 3H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.95 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 7H), 1.65 - 1.46 (m, 1H);

N-[(1R,3S)-3-((R)-2-acetilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A42")



LC/MS: M+H = 477; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (br. s, 1H; NH), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.83, 3.86 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.5 mezcla de rotámeros), 4.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (br. s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.22 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.76 - 1.41 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6H);

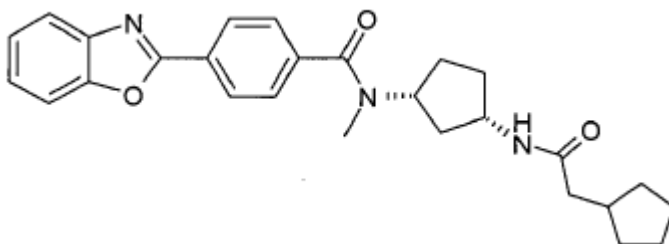
- 5 N-[(1R,3S)-3-((S)-2-acetilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A43")



LC/MS: M+H = 477; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.10 (br. s, 1H; NH), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.83, 3.86 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.5 mezcla de rotámeros), 4.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.00 (br. s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.22 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.76 - 1.41 (m, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 6H);

10

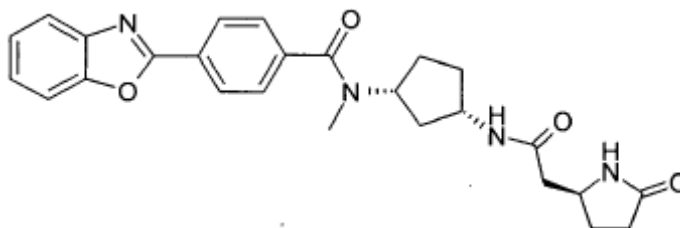
- 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-ciclopentil-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida ("A44")



LC/MS: M+H = 446; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 - 7.77 (m, 3H), 7.58 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.83 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.2 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 2.91 (br. s, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.62 (m, 5H), 1.63 - 1.39 (m, 6H), 1.18 - 1.03 (m, 2H);

15

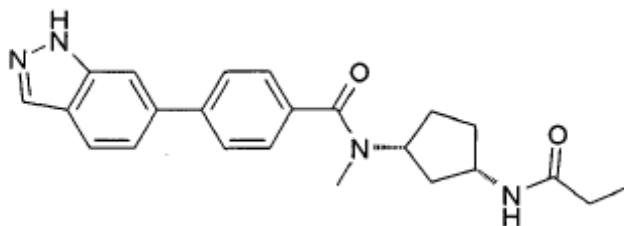
- 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-[2-((S)-5-oxo-pirrolidin-2-il)-acetilamino]-ciclopentil)-benzamida ("A45")



LC/MS: M+H = 461; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 5.7 Hz, 1H; NH), 7.84 (dd, J = 13.3, 7.3 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.53 (s, 1H; NH), 7.46 (pd, J = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 4.83, 3.81 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.2 mezcla de rotámeros), 4.00 (br. s, 1H), 2.92 (br. s, 3H), 2.31 (dd, J = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 2.25 - 1.97 (m, 5H), 1.94 - 1.42 (m, 6H);

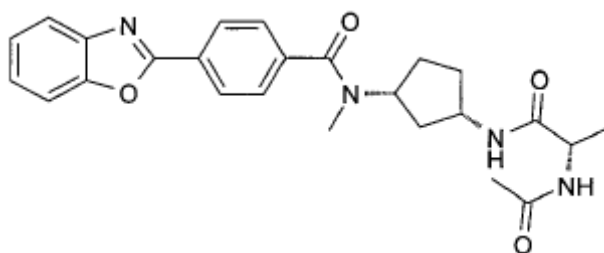
20

- 4-(1H-indazol-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A46")



LC/MS: M+H = 391; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 3H), 4.77, 4.15 (2x br. s, 1H, proporción=1:2.5 mezcla de rotámeros), 3.91 (br. s, 1H), 2.89 (br. s, 3H), 2.13 - 2.00 (m, 3H), 1.93 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.45 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

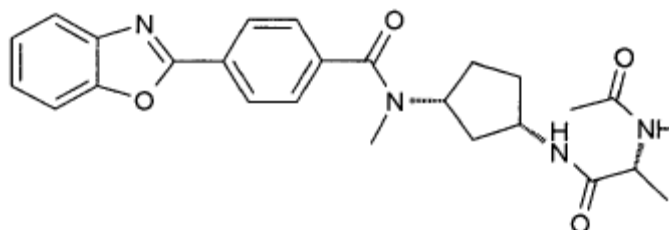
5 N-[(1R,3S)-3-((S)-2-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A47")



LC/MS: M+H = 449; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 7.1 Hz, 2H; 2x NH), 7.84 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.84 (2x br. s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (br. s, 1H), 2.89 (br. s, 3H), 2.21 - 1.44 (m, 9H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

10

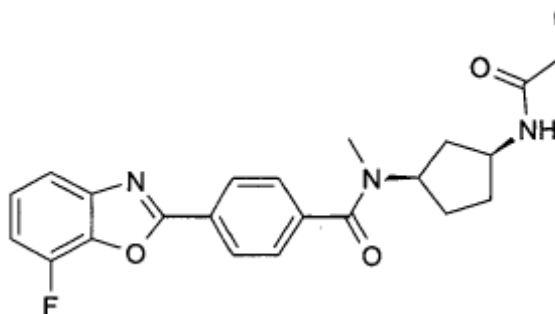
N-[(1R,3S)-3-((R)-2-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A48")



LC/MS: M+H = 449; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 7.1 Hz, 2H; 2x NH), 7.84 (dd, J = 13.3, 7.2 Hz, 2H), 7.59 (br. s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 4.82, 3.84 (2x br. s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.22 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.01 (br. s, 1H), 2.89 (br. s, 3H), 2.21 - 1.44 (m, 9H), 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H);

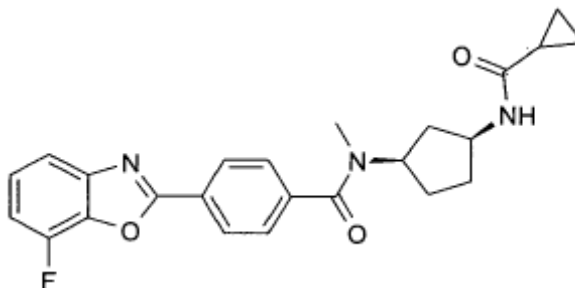
15

4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A49")



LC/MS: M+H = 410; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (br. s, 2H), 4.85, 3.84 (2x br.s, 1H, proporción=1:1,5 mezcla de rotámeros), 4.16, 3.99 (2x br. s, 1H, proporción=1:1,5 mezcla de rotámeros), 7.50 - 7.37 (m, 2H), 2.92 (br. s, 3H), 2.22 - 1.93 (m, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

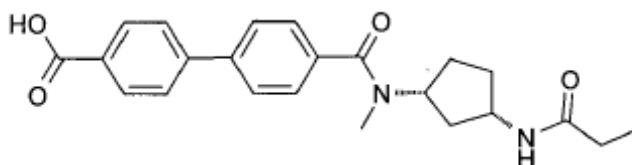
5 N-[(1R,3S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-ciclopentil]-4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-benzamida ("A50")



LC/MS: M+H = 422; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.33 - 8.24 (m, 2H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.71 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (br. s, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 2H), 4.85, 3.87 (2x br.s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.17, 4.00 (2x br. s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 2.94 (br. s, 3H), 2.23 - 1.96 (m, 1H), 1.97 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 3H), 0.78 - 0.51 (m, 4H);

10

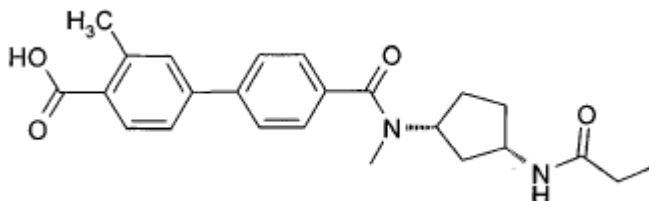
Ácido 4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico ("A51")



LC/MS: M+H = 395; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (br., 2H), 2.88 (br. s, 3H), 2.22 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15

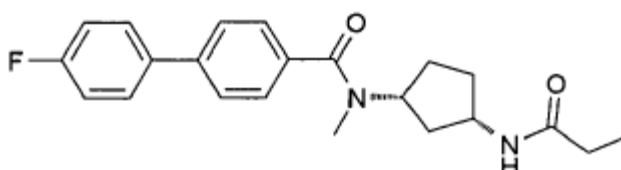
Ácido 3-metil- 4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico ("A52")



LC/MS: M+H = 409; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.94 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.45 (br. s, 4H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.81, 3.88 (2x br. s, 1H, proporción=1:2 mezcla de rotámeros), 4.10 (br. s, 1H), 2.89 (br. s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

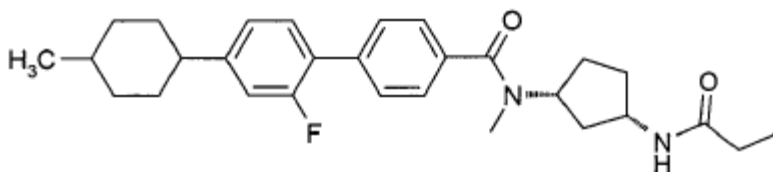
20

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ("A53")



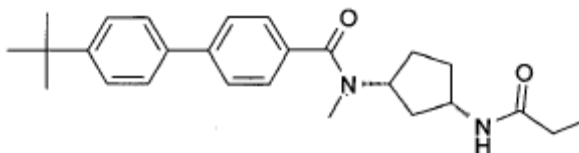
LC/MS: M+H = 369; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.79 - 7.74 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.83, 3.88 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,2 mezcla de rotámeros) 4.12 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 5 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2'-fluoro-4'-(4-metil-ciclohexil)-bifenil-4-carboxílico ("A54")



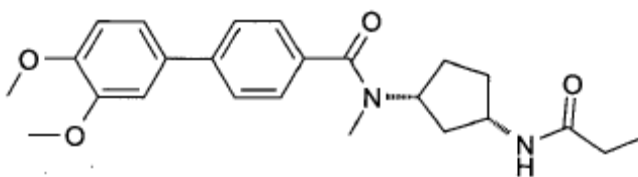
- 10 LC/MS: M+H = 465; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.60 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.21 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.79, 3.90 (2x br. s, 1H, proporción=1:3,6 mezcla de rotámeros), 4.11 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.59 - 2.53 (m, 1H), 2.16 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.67 (m, 7H), 1.65 - 1.37 (m, 5H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.5 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido tert-butil-bifenil-4-carboxílico ("A55")



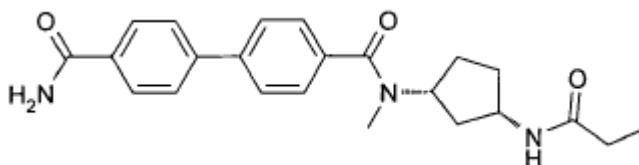
- 15 LC/MS: M+H = 407; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 (br. s, 2H), 4.80, 4.14 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,5 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.46 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3',4'-dimetoxi-bifenil-4-carboxílico ("A56")



- 20 LC/MS: M+H = 411; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.78, 4.11 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,5 mezcla de rotámeros), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.14 - 1.91 (m, 3H), 1.92 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

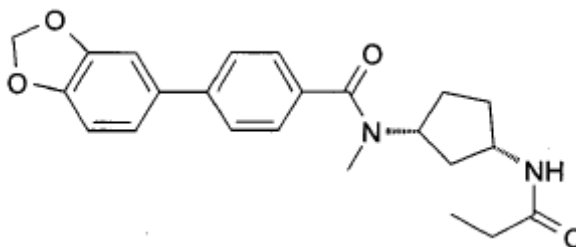
4'-amida 4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico ("A57")



- 25 LC/MS: M+H = 394; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 4H), 7.46 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.80, 4.09 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,2 mezcla de

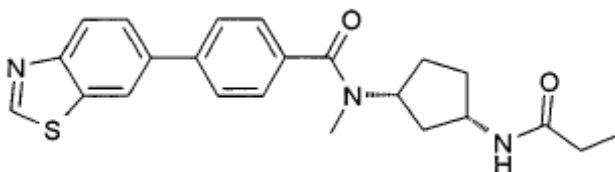
rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A58")



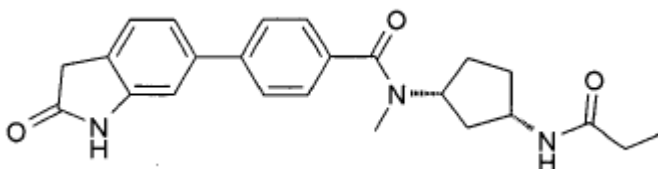
- 5 LC/MS: M+H = 395; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.78, 4.11 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,5 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-benzotiazol-6-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A59")



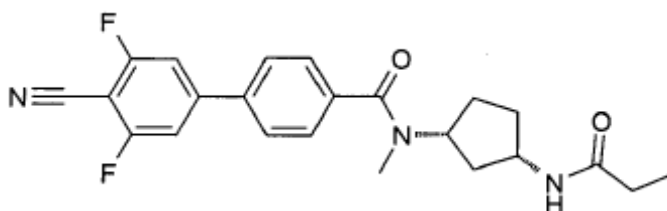
- 10 LC/MS: M+H = 408; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm] 9.42 (s, 1H), 8.54 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.15 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A60")



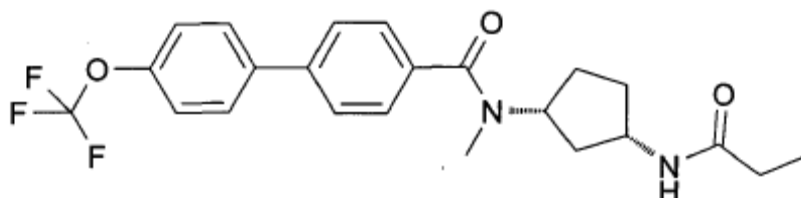
- 15 LC/MS: M+H = 406; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.46 (s, 1H; NH), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.13 (br. s, 1H), 3.90 (br. s, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.14 - 1.91 (m, 3H), 1.88 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 20 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-3',5'-difluoro-bifenil-4-carboxílico ("A61")



LC/MS: M+H = 412; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.95 - 7.89 (m, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.12 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

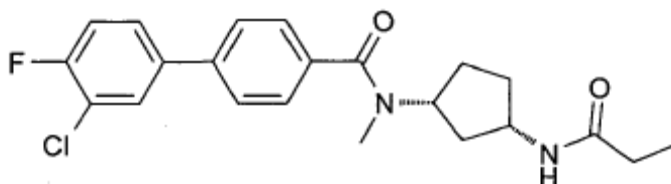
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico ("A62")



5

LC/MS: M+H = 435; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.89 - 7.79 (m, 3H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 4H), 4.14 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.19 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.66 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

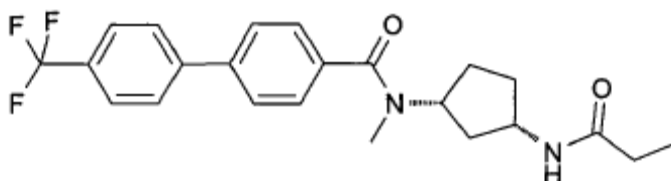
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-cloro- 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ("A63")



10

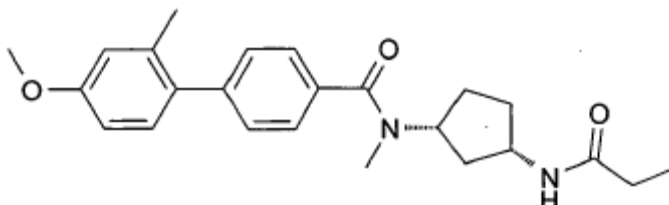
LC/MS: M+H = 403; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.94 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.78 - 7.70 (m, 3H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.76, 4.13 (2x br. s, 1H, proporción=1:4,6 mezcla de rotámeros), 4.13 (s, 0H), 3.98 - 3.75 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.12 - 1.90 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-trifluorometil-bifenil-4-carboxílico ("A64")



LC/MS: M+H = 419; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.94 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.90 - 7.76 (m, 5H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.24 - 1.91 (m, 3H), 1.92 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

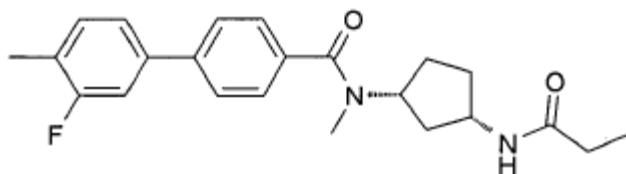
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metoxi-2'-metil- bifenil-4-carboxílico ("A65")



20

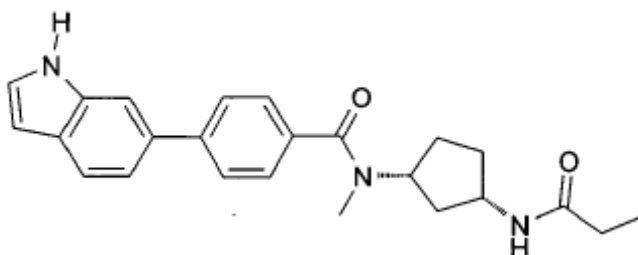
LC/MS: M+H = 395; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 4.80, 4.15 (2x br. s, 1H, proporción=1:4,6 mezcla de rotámeros), 3.92 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.14 - 1.92 (m, 3H), 1.89 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-metil- bifenil-4-carboxílico ("A66")



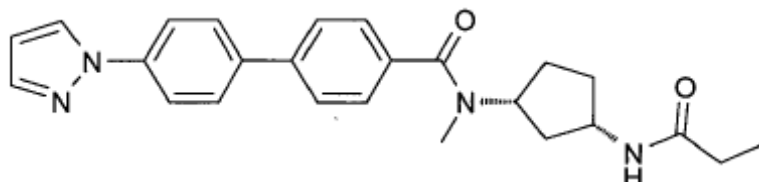
LC/MS: M+H = 383; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.57 - 7.35 (m, 5H), 4.91- 3.73 (br. m, 2H), 2.89 (br. s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(1H-indol-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A67")



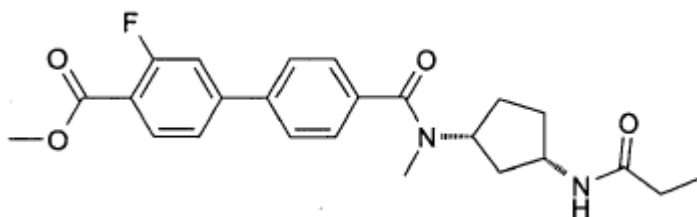
LC/MS: M+H = 390; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.21 (s, 1H; NH), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.34 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.76, 4.15 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,9 mezcla de rotámeros), 3.94 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.91 - 1.66 (m, 3H), 1.68 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-pirazol-1-il-bifenil-4-carboxílico ("A68")



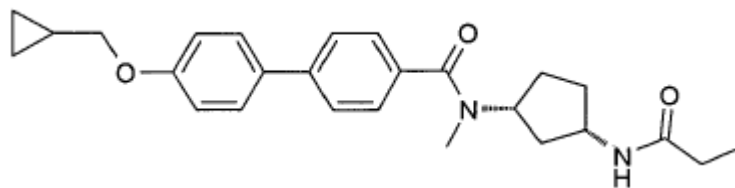
LC/MS: M+H = 417; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.58 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 3H), 7.82 - 7.75 (m, 3H), 7.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.81, 4.09 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,3 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.18 - 1.90 (m, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

éster metílico del ácido 3-fluoro-4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico ("A69")



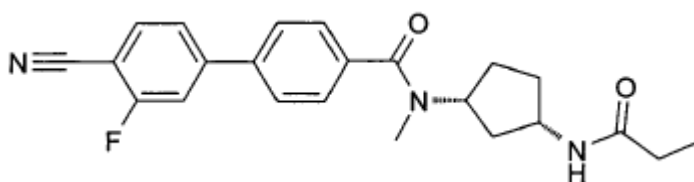
LC/MS: M+H = 427; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.98 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.77 - 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.15 - 1.88 (m, 3H), 1.92 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-carboxílico ("A70")



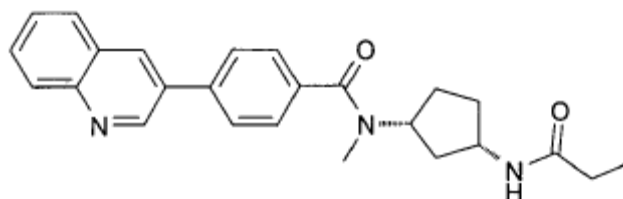
LC/MS: M+H = 421; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.13 (br. s, 1H), 3.89 (br. s, 1H), 3.86 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.16 - 1.87 (m, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 2H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.61 - 0.55 (m, 2H), 0.36 - 0.31 (m, 2H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ("A71")



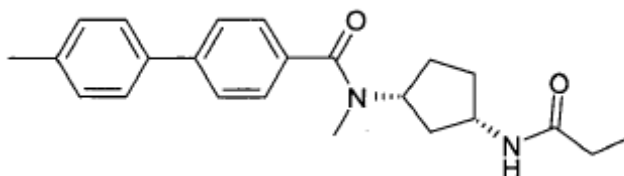
LC/MS: M+H = 394; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.03 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.81 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (br. d, J = 7.4 Hz, 2H), 2.88 (br. s, 3H), 2.13 - 1.86 (m, 3H), 1.90 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-quinolin-3-il-benzamida ("A72")



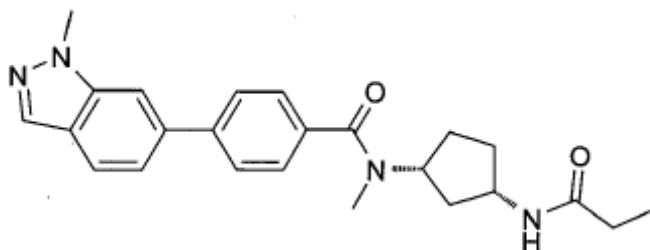
LC/MS: M+H = 402; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (ddd, J = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 4.83, 4.11 (2x br. s, 1H, proporción=1:3,6 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.92 - 1.66 (m, 3H), 1.65 - 1.45 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metil-bifenil-4-carboxílico ("A73")



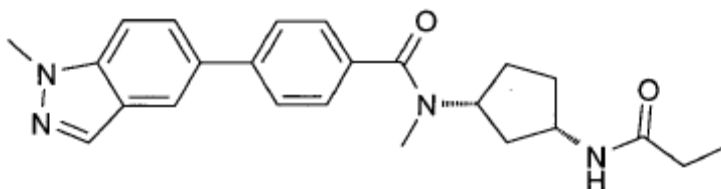
LC/MS: M+H = 365; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.15 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 1.67 - 1.43 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A74")



LC/MS: M+H = 405; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.08 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 4.81, 4.16 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,3 mezcla de rotámeros), 4.12 (s, 3H), 3.93 (br. s, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91 - 1.66 (m, 3H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

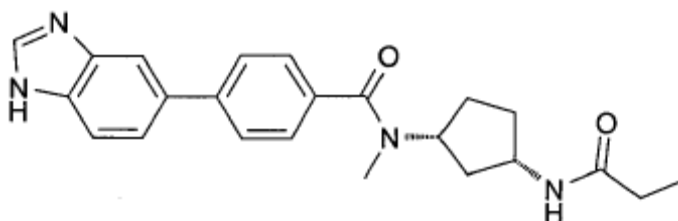
5 N-metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A75")



LC/MS: M+H = 405; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.82 - 7.72 (m, 4H), 7.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.77, 4.15 (2x br. s, 1H, proporción=1:1,3 mezcla de rotámeros), 4.09 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.45 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

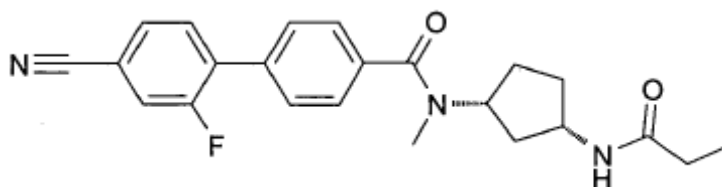
4-(1H-benzimidazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A76")



LC/MS: M+H = 391; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.42 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.78, 4.15 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,4 mezcla de rotámeros), 3.90 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.15 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.66 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15

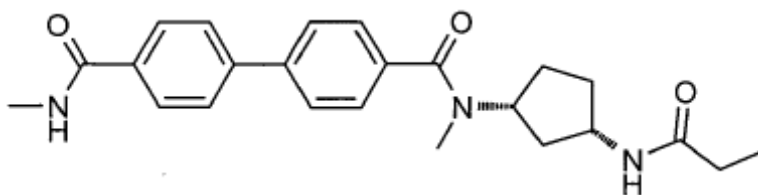
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido ciano-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ("A77")



LC/MS: M+H = 394; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.00 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.67 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50 (br. s, 2H), 4.82, 3.83 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,5 mezcla de rotámeros), 4.03 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

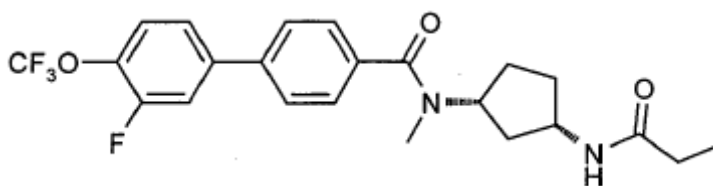
20

4'-metilamida 4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico ("A78")



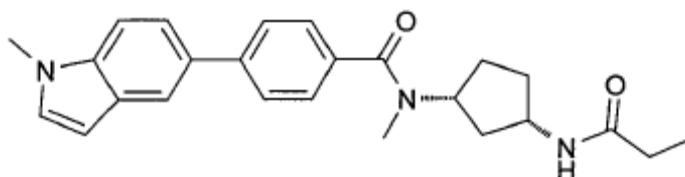
LC/MS: M+H = 408; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.50 (q, J = 4.3 Hz, 1H; NH), 7.94 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.86 - 7.76 (m, 5H), 7.46 (br. s, 2H), 4.81, 3.86 (2x br. s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 4.06 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 3H), 2.81 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91 - 1.64 (m, 3H), 1.64 - 1.38 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido fluoro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico ("A79")



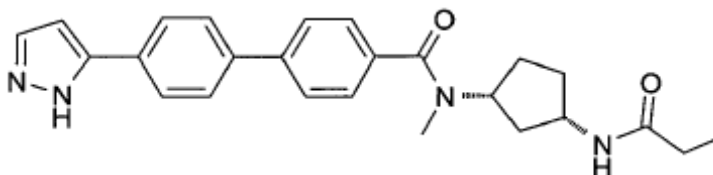
LC/MS: M+H = 453; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.93 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.70 - 7.61 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 4.79, 4.08 (2x br. s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.88 (br. s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A80")



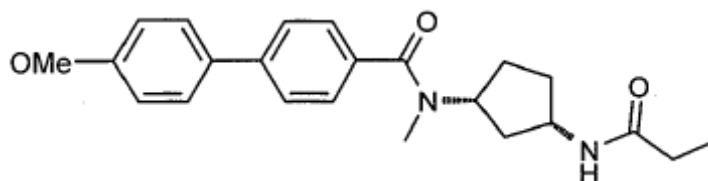
LC/MS: M+H = 404; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.78, 4.15 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2.1), 3.89 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 (br. s, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.66 - 1.39 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-(2H-pirazol-3-il)-bifenil-4-carboxílico ("A81")



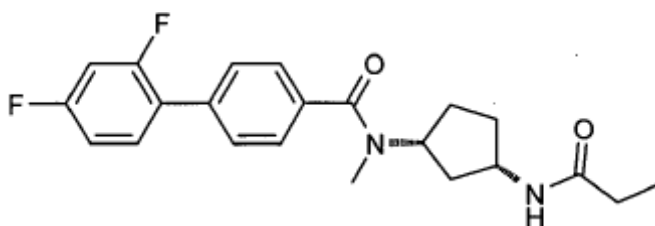
LC/MS: M+H = 417; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.87 - 7.68 (m, 6H), 7.52 - 7.38 (m, 2H), 6.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.75, 4.14 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2.4), 3.90 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (br. s, 1H), 1.90 - 1.65 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico ("A82")



LC/MS: M+H = 417; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.80 (d, J = 7.4 Hz, 1H; NH), 7.66 (t, J = 8.6 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.94 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 (br. s, 1H), 1.90 - 1.62 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

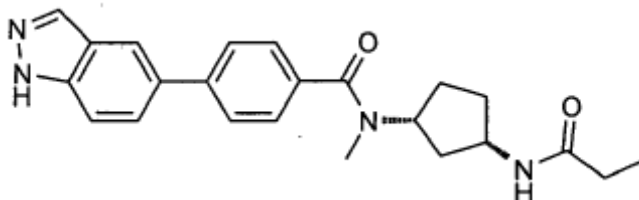
5 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico ("A83")



LC/MS: M+H = 387; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.83 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.59 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.46 (br. s, 2H), 7.39 (ddd, J = 11.6, 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (td, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.81, 4.07 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2.3), 3.90 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

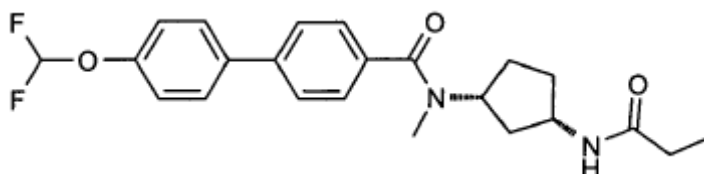
4-(1H-indazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A84")



LC/MS: M+H = 391; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13.12 (s, 1H; NH), 8.11 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.90 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (br. s, 1H), 1.91 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15

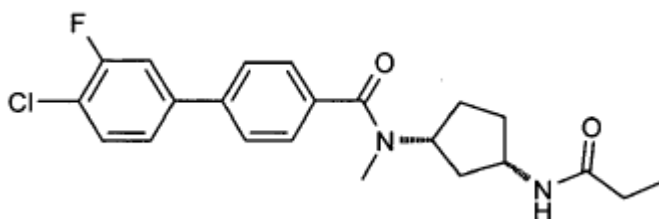
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-difluorometoxi-bifenil-4-carboxílico ("A85")



LC/MS: M+H = 417; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.80 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.65, 4.14 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:1.7), 3.90 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (br. s, 1H), 1.91 - 1.64 (m, 3H), 1.65 - 1.41 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

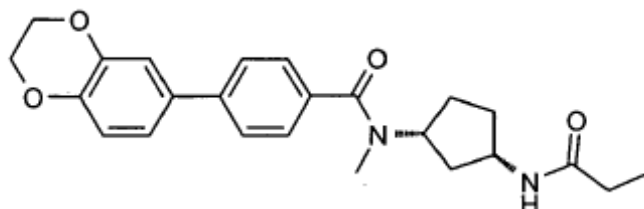
20

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-carboxílico ("A86")



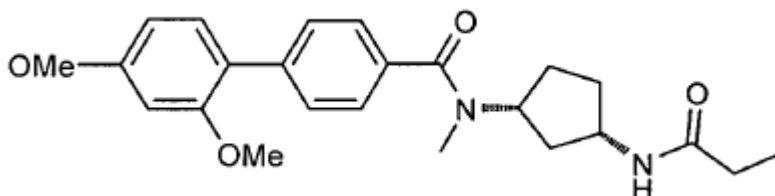
LC/MS: M+H = 403; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆ + TFA-d₁) δ [ppm] 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.79, 4.16 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2), 3.92 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.07 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (br. s, 1H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.69 - 1.43 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A87")



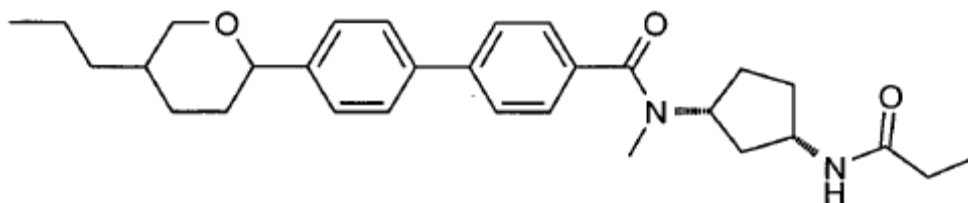
LC/MS: M+H = 409; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.72, 4.13 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2,2), 4.28 (s, 4H), 3.90 (br. s, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (br. s, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 3H), 1.63 - 1.40 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-dimetoxi-bifenil-4-carboxílico ("A88")



LC/MS: M+H = 411; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.90 (br. s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.98 (br. s, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 3H), 1.67 - 1.40 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

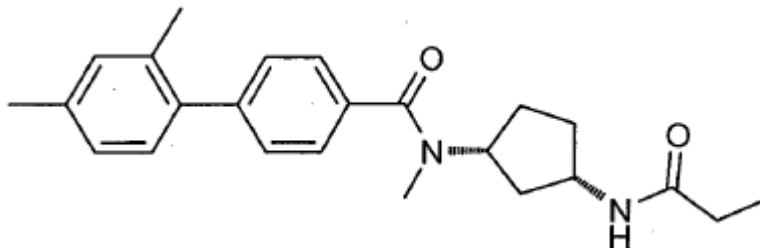
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-(5-propil-tetrahidro-piran-2-il)-bifenil-4-carboxílico ("A89")



LC/MS: M+H = 477; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 4.31 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H), 4.78, 4.12 (2x br. s, 1H; mezcla de rotámeros, 1:2,4), 4.00 (ddd, J = 11.2, 4.4, 2.0 Hz, 2H), 3.86 (br. s, 1H), 3.16 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04

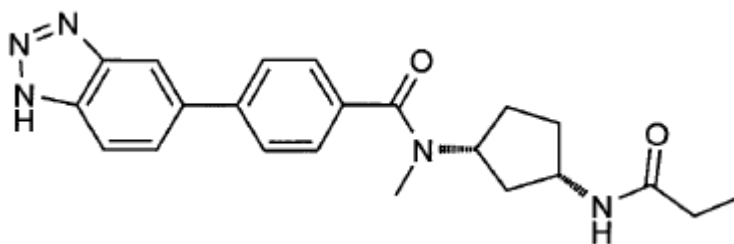
(q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 3H), 1.84 - 1.66 (m, 3H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 1.40 - 1.22 (m, 3H), 1.20 - 1.04 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4- carboxílico ("A90")



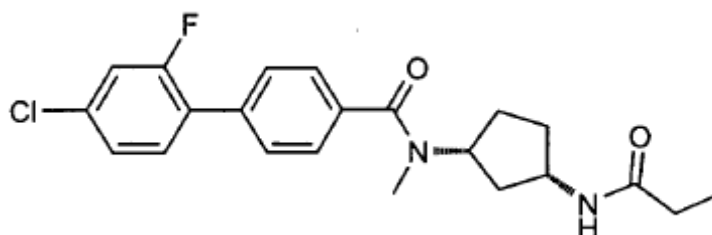
- 5 LC/MS: $M+H = 379$; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.84 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.47 - 7.31 (m, 4H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.80, 4.11 (2x br. s, 1H, , proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 3.90 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

4-(1H-benzotriazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A91")



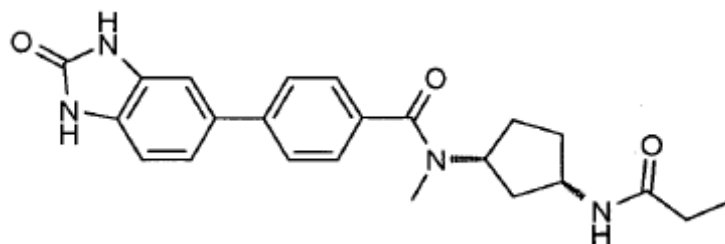
- 10 LC/MS: $M+H = 392$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 15.77 (br. s, 1H; NH), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.91 - 7.71 (m, 4H), 7.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.75, 4.14 (2x br. s, 1H, , proporción=1:1,6 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.93 - 1.66 (m, 3H), 1.67 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

- 15 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-2'-fluoro- bifenil-4-carboxílico ("A92")



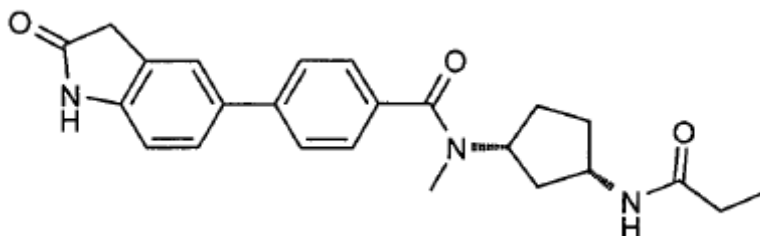
- 20 LC/MS: $M+H = 403$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H; NH), 7.65 - 7.59 (m, 3H), 7.57 (dd, $J = 10.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.80, 4.11 (2x br. s, 1H, , proporción=1:2,8 mezcla de rotámeros), 3.90 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A93")



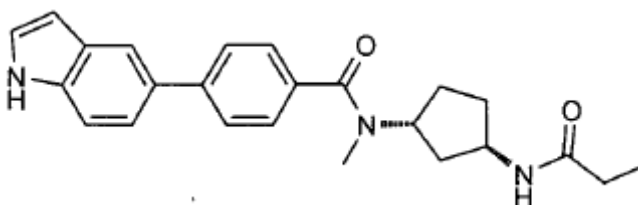
5 LC/MS: M+H = 407; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.71 (d, J = 12.9 Hz, 2H; NH), 7.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H; NH), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.27 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78, 4.12 (2x br. s, 1H, proporción=1:2,8 mezcla de rotámeros), 3.89 (s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.88 - 1.64 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A94")



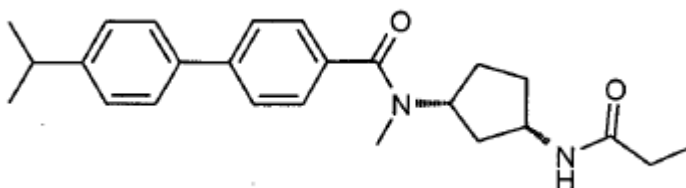
10 LC/MS: M+H = 406; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 10.48 (s, 1H; NH), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.76, 4.12 (2x br. s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 3.90 (br. s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.04 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A95")



15 LC/MS: M+H = 390; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.17 (s, 1H; NH), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H; NH), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 3H), 7.39 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.77, 4.14 (2x br. s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 3.90 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.05 (q, J = 7.6 Hz, 3H), 1.89 - 1.64 (m, 3H), 1.65 - 1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

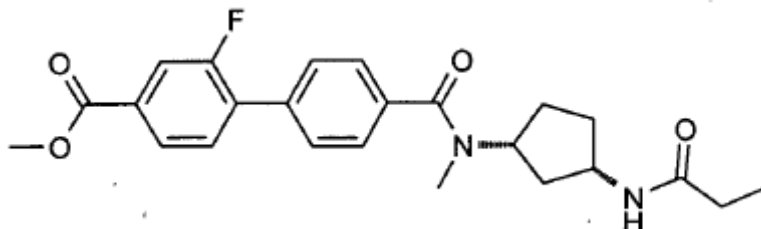
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-isopropil-bifenil-4-carboxílico ("A96")



20 LC/MS: M+H = 393; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 7.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H; NH), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.76, 4.14 (2x br. s, 1H, proporción=1:3

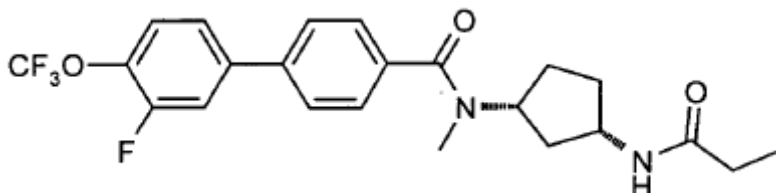
mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.95 (dq, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 1.24 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

éster metílico del ácido 2-fluoro-4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico ("A97")



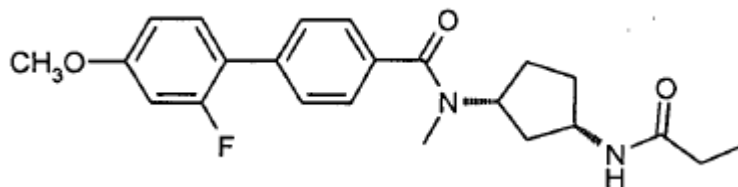
- 5 LC/MS: $M+H = 427$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.89 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 2H), 7.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.05 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.89 - 1.65 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico ("A98")



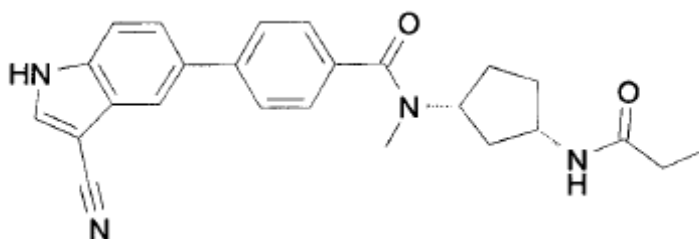
- 10 LC/MS: $M+H = 453$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.92 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 3H), 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.52 - 7.40 (m, 2H), 4.78, 4.12 (2x br. s, 1H, proporción=1:3 mezcla de rotámeros), 3.89 (br. s, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (q, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.91 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2'-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico ("A99")



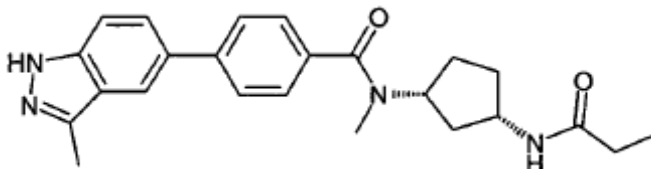
- 15 LC/MS: $M+H = 399$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H; NH), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.34 (br., s, 1H), 6.99 - 6.87 (m, 1H), 3.90 (br. s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.12 - 1.95 (m, 3H), 1.87 - 1.65 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

4-(3-ciano-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A99a")



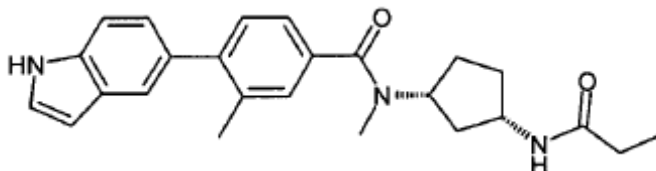
LC/MS: M+H = 415; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.29 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.01 - 4.66, 4.33 - 4.03, 4.03 - 3.69 (3x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros 1:2), 2.89 (s, 3H), 2.15 - 1.39 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

5 N-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A100")



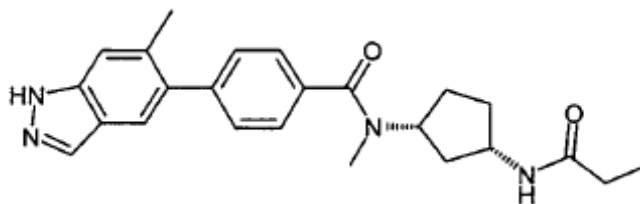
10 LC/MS: M+H = 405; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.71 (s, 1H), 8.06 - 8.03 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.82 - 7.77 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 5.06 - 4.54, 4.47 - 4.03, 4.03 - 3.71 (3x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 2.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.89 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.43 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(1H-indol-5-il)-3,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A101")



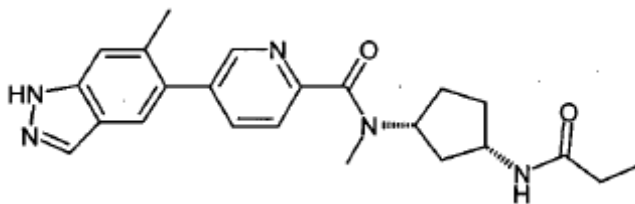
15 LC/MS: M+H = 404; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.14 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.38 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 5.07 - 4.54, 4.48 - 4.07, 4.07 - 3.72 (3x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 2.89 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.88 - 1.68 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

N-metil-4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A102")



20 LC/MS: M+H = 405; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 12.95 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.42 (s, 4H), 4.75, 4.14, 3.92 (3x br. s, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 2.90 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 3H), 1.89 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.47 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

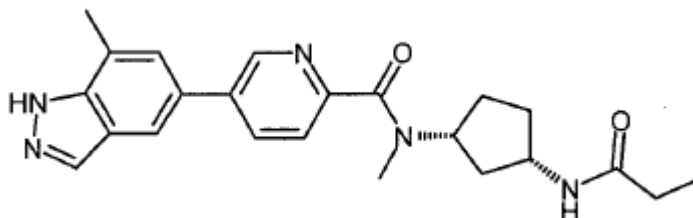
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2- carboxílico ("A103")



25 LC/MS: M+H = 406; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 13.04 (s, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 - 7.91 (m, 1H), 7.87, 7.83 (2x d, J = 6.9 Hz, J = 7.2 Hz, 1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 7.68, 7.66 (2x s,

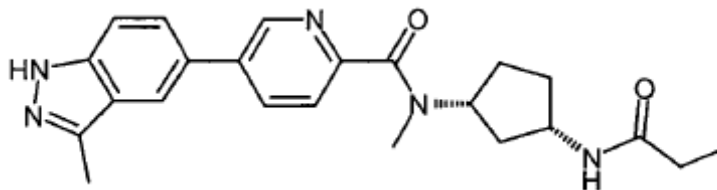
1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 7.61, 7.56 (2x d, $J = 7.9$ Hz, 1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 7.49 (s, 1H), 4.88, 4.16 (2x p, $J = 8.5$ Hz, $J = 8.2$ Hz, 1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 4.06, 3.86 (2x h, $J = 7.1$ Hz, 1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 2.94, 2.90 (2x s, 3H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 2.36, 2.34 (2x s, 3H, proporción 2:3, mezcla de rotámeros), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.69 (m, 3H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A104")



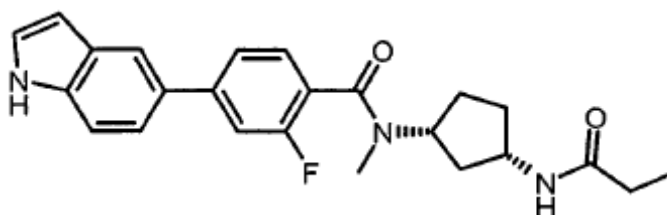
LC/MS: M+H = 406; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.10 (s, 1H), 8.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.36 (br. s, 1H), 3.96 (br. s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.71 - 1.46 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A105")



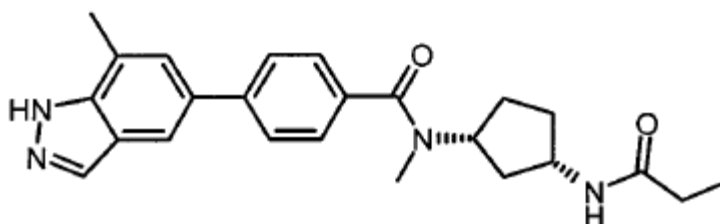
LC/MS: M+H = 406; ^1H RMN (400 MHz, 353 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.55 (s, 1H), 8.93 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.1, 2.3$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 - 7.46 (m, 3H), 4.37 (br. s, 1H), 3.96 (br. s, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.21 - 1.46 (m, 8H), 1.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

2-fluoro-4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A106")



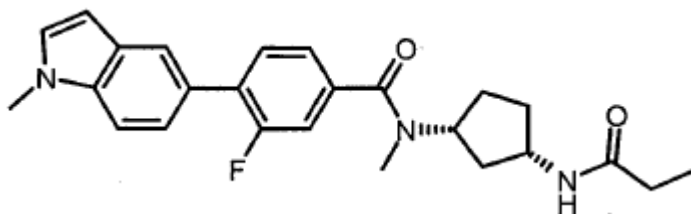
LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.22, 11.18 (2x s, 1H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 8.01 - 7.78 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.31 (m, 2H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 4.92 - 4.78, 4.26 - 4.05, 4.09 - 3.91, 3.90 - 3.78 (4x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 2.93, 2.80 (2x s, 3H, proporción = 2:1, mezcla de rotámeros), 2.17 - 1.42 (m, 8H), 1.05 - 0.91 (m, 3H);

N-metil-4-(7-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A107")



LC/MS: M+H = 405; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.21 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.67, 4.17, 3.92 (3x br. s, 2H, mezcla de rotámeros), 2.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.69 - 1.44 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

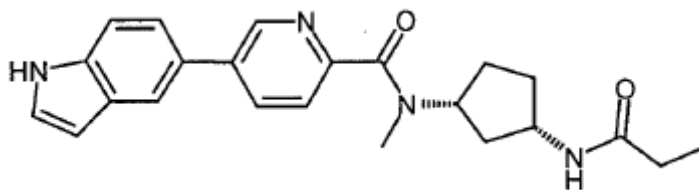
- 5 3-fluoro-N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A108")



LC/MS: M+H = 422; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 6.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.78, 4.14, 3.94 (3x br. s, 2H, mezcla de rotámeros), 3.83 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.13 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

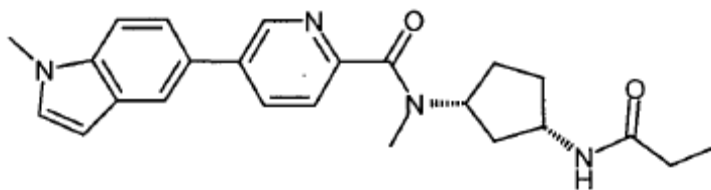
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A109")



LC/MS: M+H = 391; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.22 (s, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 1H), 7.67 - 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 4.95 - 4.78, 4.27 - 4.12, 4.12 - 3.99, 3.92 - 3.76 (4x m, 2H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 2.93, 2.90 (2x s, 3H, proporción = 3:2, mezcla de rotámeros), 2.19 - 1.99 (m, 3H), 1.99 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.40 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 3H);

15

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridina-2- carboxílico ("A110")

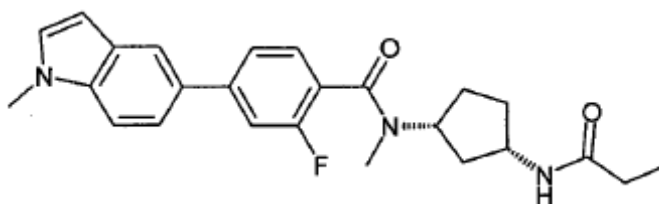


20

LC/MS: M+H = 405; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.84, 7.80 (2x d, J = 5.3 Hz, J = 6.8 Hz, 1H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 7.63 - 7.53 (m, 3H), 7.40 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.77, 4.26 - 4.14, 4.12 - 4.00, 3.89-3.83 (4x m, 2H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 3.84 (s, 3H), 2.93, 2.89 (2x s, 3H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.65 (m, 3H), 1.65 - 1.43 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 3H);

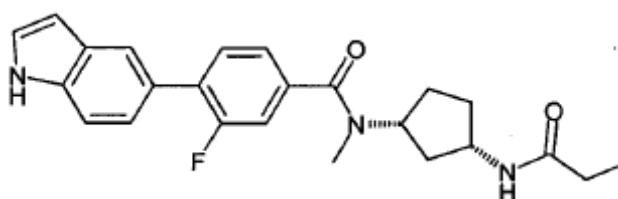
25

2-fluoro-N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A111")



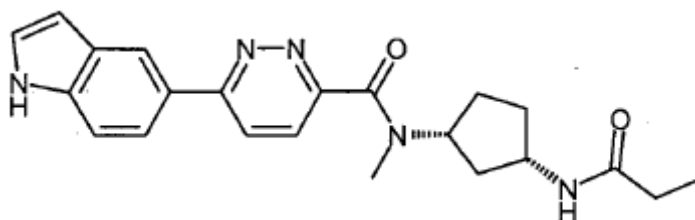
LC/MS: M+H = 422; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.93 (s, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 (br. s, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 6.50 (d, $J=3.1$, 1H), 4.92 - 4.80, 4.24 - 4.08, 4.08 - 3.94, 3.90 - 3.78 (4x m, 2H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 3.82 (s, 3H), 2.93, 2.81 (2x s, 3H, proporción 3:2, mezcla de rotámeros), 2.17 - 1.43 (m, 8H), 1.05 - 0.87 (m, 3H);

3-fluoro-4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A112")



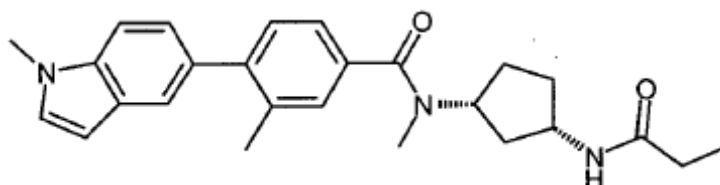
LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.21 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.34 - 7.19 (m, 3H), 6.53 - 6.47 (m, 1H), 4.78, 4.14, 4.03 (3x br. s, 2H, proporción = 2:3, mezcla de rotámeros), 2.89 (s, 3H), 2.14 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.65 - 1.44 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(1H-indol-5-il)-piridazina-3- carboxílico ("A113")



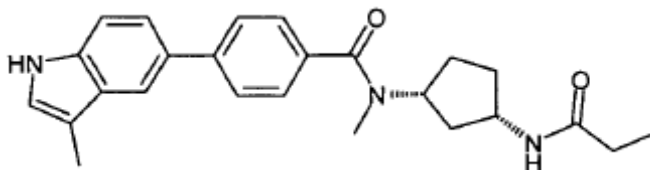
LC/MS: M+H = 392; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 4.99 - 4.13 (2x m, 1H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 4.12 - 3.79 (2x m, 1H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 2.99, 2.94 (2x s, 3H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.97 - 1.42 (m, 5H), 1.05 - 0.93 (m, 3H);

3,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A114")



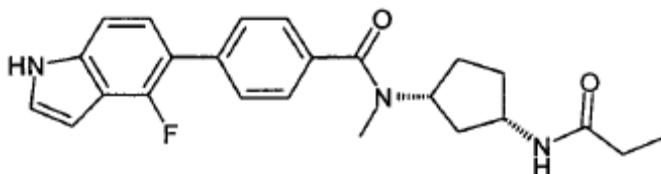
LC/MS: M+H = 418; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.34 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 - 8.30 (m, 1H), 8.04 - 7.97 (m, 1H), 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 1H), 4.99 - 4.13 (2x m, 1H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 4.12 - 3.79 (2x m, 1H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 2.99, 2.94 (2x s, 3H, proporción = 1:1.7 mezcla de rotámeros), 2.18 - 2.00 (m, 3H), 1.97 - 1.42 (m, 5H), 1.05 - 0.93 (m, 3H);

N-metil-4-(3-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A115")



LC/MS: M+H = 404; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.79 (s, 1H), 7.86 - 7.63 (m, 4H), 7.53 - 7.36 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 4.76 - 3.74 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.17 - 1.38 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

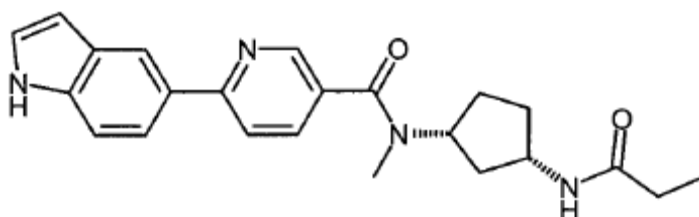
5 4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A116")



LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.46 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (dd, 2H, J = 8.3, 1.6 Hz), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 6.55 (ddd, J = 3.0, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.19 - 3.58 (2x m, 2H, proporción 1:1, mezcla de rotámeros), 2.89 (s, 3H), 2.16 - 1.05 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

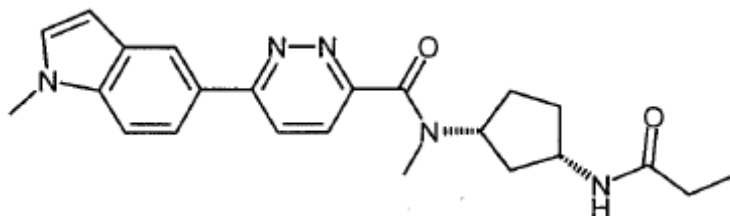
6-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A117")



LC/MS: M+H = 391; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 - 8.32 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 1H), 6.63 - 6.48 (m, 1H), 5.19 - 3.79 (2x m, 2H, proporción 1:1, mezcla de rotámeros), 2.93 (s, 3H), 2.25 - 1.45 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

15

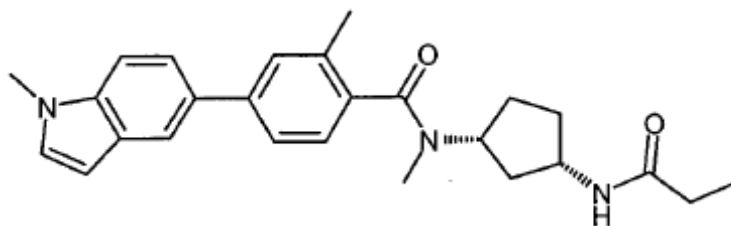
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico ("A118")



LC/MS: M+H = 406; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.44 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.91 - 7.71 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.29 - 4.14 (2x m, 1H, proporción 1:0.54, mezcla de rotámeros), 3.92 - 3.80 (m, 4H), 3.00-2.90(2x s, 3H, proporción 1:0.54, mezcla de rotámeros), 2.22 - 1.41 (m, 8H), 0.99 (2x t, J = 7.6 Hz, 3H, proporción 1:0.54, mezcla de rotámeros);

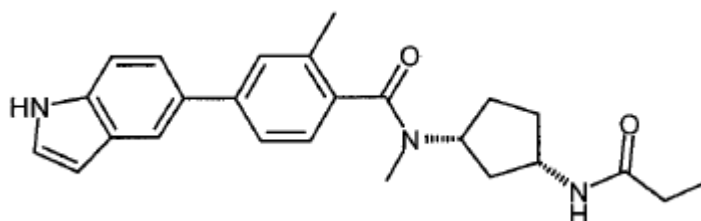
20

2,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A119")



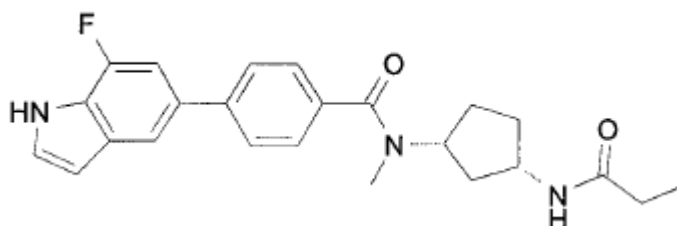
5 LC/MS: M+H = 418; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.85 (s, 1H), 7.91 - 7.74 (2x d, J = 9.1 Hz, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 7.58 (s, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.24 - 7.06 (2x d, J = 7.8 Hz, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 6.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.95 - 3.85 (2x m, 2H, proporción 1:1, mezcla de rotámeros), 4.10 - 3.75 (2x m, 1H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 3.82 (s, 3H), 2.96-2.70 (2x s, 3H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 1.41 (m, 8H), 1.08 - 0.92 (2x t, J = 7.6 Hz, 3H, proporción 2:1, mezcla de rotámeros);

4-(1H-indol-5-il)-2,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A120")



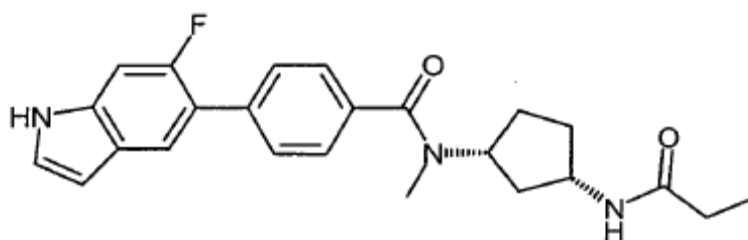
10 LC/MS: M+H = 404; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 - 6.41 (m, 1H), 4.70 - 3.66 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 - 1.48 (m, 8H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A121")



15 LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.66 (s, 1H), 7.81 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 3H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 12.8, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (td, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 4.87 - 3.64 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 - 1.92 (m, 3H), 1.92 - 1.40 (m, 5H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

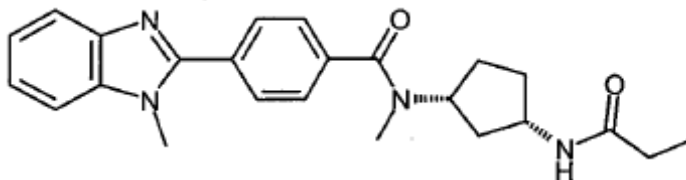
4-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A122")



20 LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.21 (s, 1H), 7.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 3.1, 2.4 Hz, 1H), 7.29 (br d, J = 11.7 Hz,

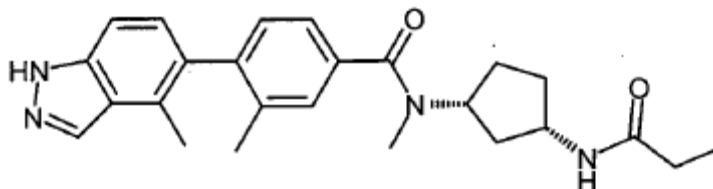
1H), 6.53 - 6.45 (m, 1H), 5.09 - 3.61 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 3H), 1.93 - 1.42 (m, 5H), 0.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

N-metil-4-(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A123")



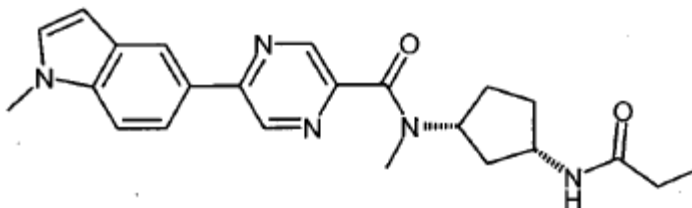
- 5 LC/MS: $M+H = 405$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.48 (m, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 5.14 - 3.71 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.25 - 1.38 (m, 8H), 0.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

3,N-dimetil-4-(4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A124")



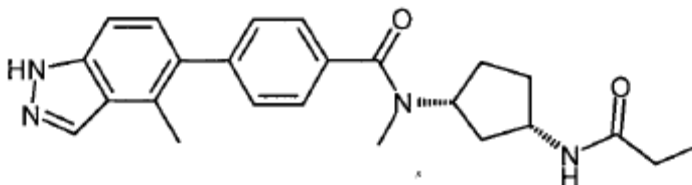
- 10 LC/MS: $M+H = 419$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.02 - 3.76 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.18 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.46 (m, 5H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazina-2-carboxílico ("A125")



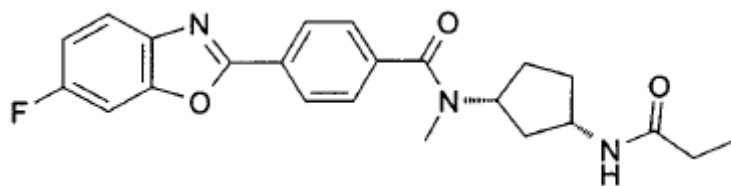
- 15 LC/MS: $M+H = 406$; 1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 9.20 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.02 (dd, $J = 8.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.72 - 3.91 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.26 - 1.46 (m, 8H), 1.03 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

N-metil-4-(4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A126")



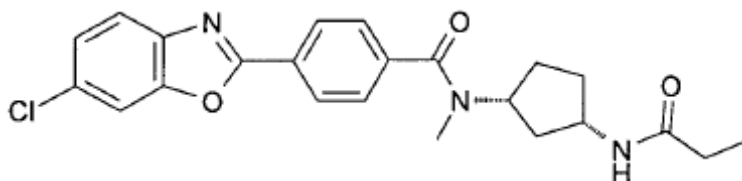
- 20 LC/MS: $M+H = 405$; 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 13.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 5H), 7.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.12 - 3.67 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.95 - 1.14 (m, 6H), 1.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H);

4-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A127")



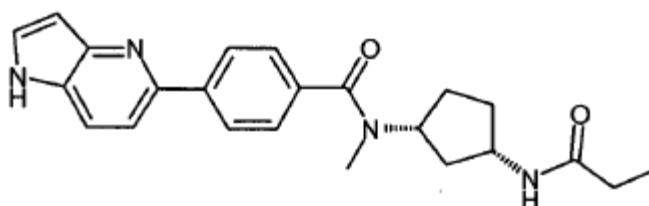
LC/MS: M+H = 410; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 8.8, 5.0 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 7.66 - 7.51 (m, 2H), 7.32 (ddd, J = 10.0, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 - 3.61 (4x m, mezcla de rotámeros, proporción 2:1, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.22 - 1.37 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 5 4-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A128")



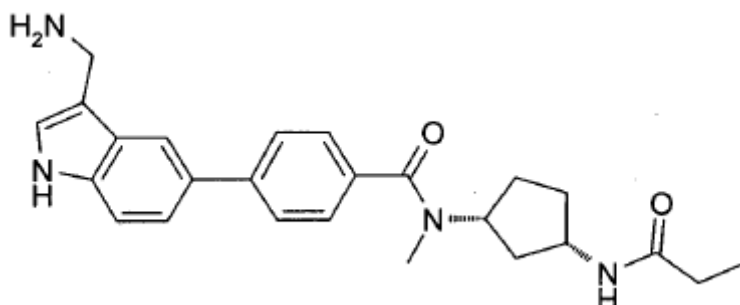
LC/MS: M+H = 426; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.97 - 4.67, 4.25 - 3.70 (2x m, 2H, proporción 1:2 mezcla de rotámeros), 2.89 (br. s, 3H), 2.26 - 1.39 (m, 8H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 10 N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-(1H-pirroló[3,2-b]piridin-5-il)-benzamida ("A129")



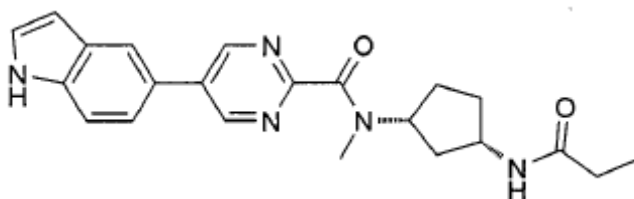
LC/MS: M+H = 391; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 12.17 (br s, 1H), 8.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.23 - 3.77 (br m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.21 - 1.39 (m, 8H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 15 4-(3-aminometil-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A130")



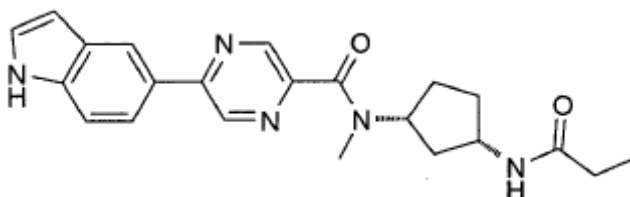
LC/MS: M+H = 419; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 10.98 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 3H), 7.32 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.97 - 3.81, 3.72 - 3.07 (2x m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.15 - 2.01 (m, 3H), 1.92 - 1.67 (m, 3H), 1.66 - 1.42 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 20 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-pirimidina-2-carboxílico ("A131")



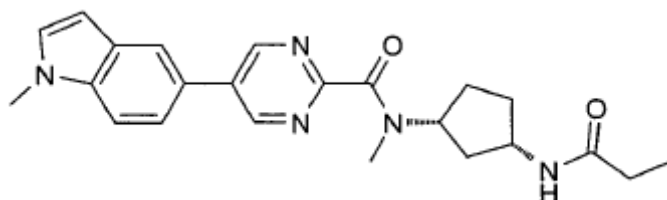
LC/MS: M+H = 392; ¹H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.04 (s, 1H), 9.13 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.72 - 7.43 (m, 3H), 7.38 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.98 - 4.67, 4.29 - 3.65 (2x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 2.99 - 2.65 (m, 3H), 2.27 - 1.44 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 5 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-pirazina-2-carboxílico ("A132")



LC/MS: M+H = 392; ¹H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.07 (s, 1H), 9.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.28 (m, 1H), 6.65 - 6.47 (m, 1H), 4.80 - 4.07, 4.07 - 3.85 (2x m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.20 - 1.48 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

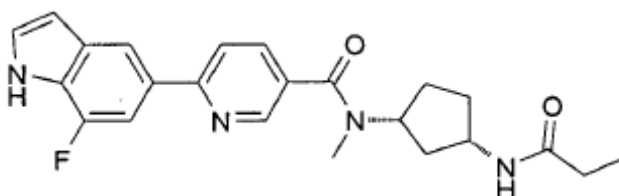
- 10 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidina-2-carboxílico ("A133")



LC/MS: M+H = 406; ¹H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO-d₆) δ [ppm] 9.14 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.69 - 7.43 (m, 3H), 7.36 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.04 - 4.55, 4.27 - 3.95, 3.95 - 3.67 (3x m, 2H, proporción = 1:2, mezcla de rotámeros), 3.83 (s, 3H), 2.99 - 2.54 (m, 3H), 2.30 - 1.35 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.5 Hz, 3H);

15

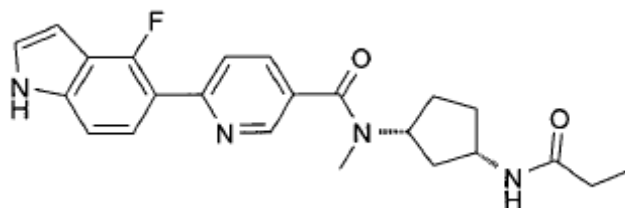
- 6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A134")



LC/MS: M+H = 409; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.69 (s, 1H), 8.56 (s, 8H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.61 - 6.54 (m, 1H), 5.06 - 4.41, 4.36 - 3.60 (2x m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.19 - 1.34 (m, 8H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

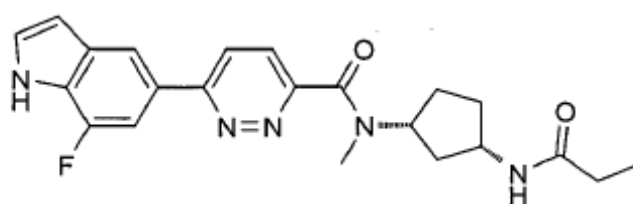
20

- 6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A135")



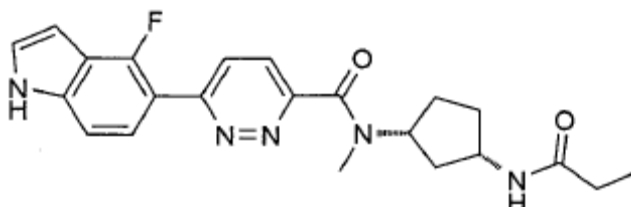
LC/MS: M+H = 409; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.31 (s, 1H), 8.75 - 8.54 (m, 1H), 7.97 - 7.81 (m, 2H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.67 - 6.51 (m, 1H), 4.54 - 4.34 (m, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.23 - 1.49 (m, 8H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 5 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico ("A136")



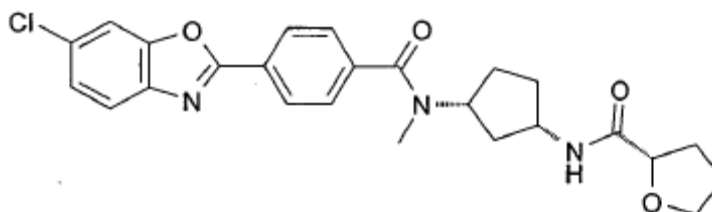
LC/MS: M+H = 410; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.90 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 - 7.74 (m, 3H), 7.53 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 6.81 - 6.58 (m, 1H), 5.07 - 3.75 (4x m, proporción 1:2, mezcla de rotámeros, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.22 - 1.39 (m, 8H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 10 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico ("A137")



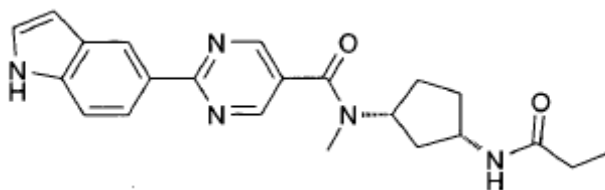
LC/MS: M+H = 410; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.39 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 6.74 - 6.50 (m, 1H), 4.97 - 3.77 (br m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.30 - 1.44 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

- 15 ((1S,3R)-3-[[4-(6-cloro-benzooxazol-2-il)-benzoil]-metil-amino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A138")



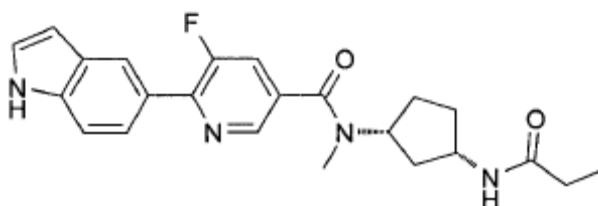
- 20 LC/MS: M+H = 468; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (br s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (br s, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 1H), 4.09 - 3.85 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.19 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.71 (m, 7H), 1.71 - 1.49 (m, 1H);

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-pirimidina-5-carboxílico ("A139")



LC/MS: M+H = 392; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.07 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.75 - 8.61 (m, 1H), 8.22 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.56 (ddd, J = 3.0, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.30 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.17 - 1.49 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

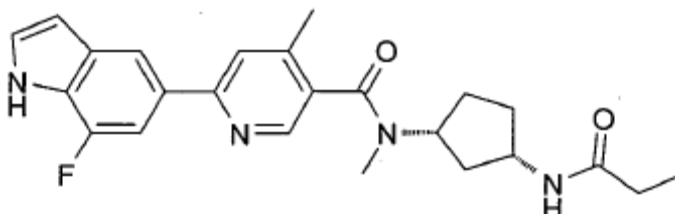
5 5-fluoro-6-(1H-indol-5-yl)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A140")



LC/MS: M+H = 409; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.03 (s, 1H), 8.55 - 8.43 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (dt, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 11.9, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.60 - 6.46 (m, 1H), 4.40 (br s, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.49 (m, 6H), 1.00 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

10

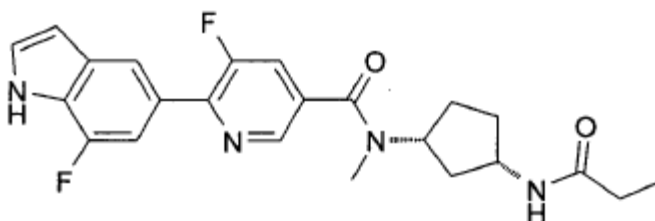
6-(7-fluoro-1H-indol-5-yl)-4,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A141")



LC/MS: M+H = 423; ^1H RMN (400 MHz, 363 K, DMSO- d_6) δ [ppm] 11.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 13.2, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (br d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.68 - 6.50 (m, 1H), 4.80 - 3.45 (m, 2H), 2.88 (br s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.13 - 1.47 (m, 8H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

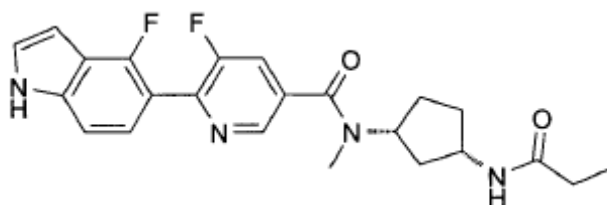
15

5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-5-yl)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A142")



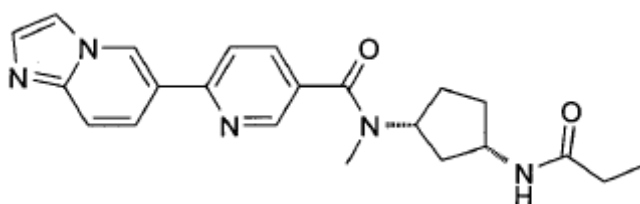
LC/MS: M+H = 427; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]

5-fluoro-6-(4-fluoro-1H-indol-5-yl)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A143")



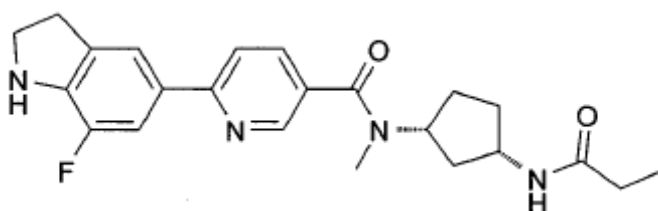
LC/MS: M+H = 427; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

6-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A144")



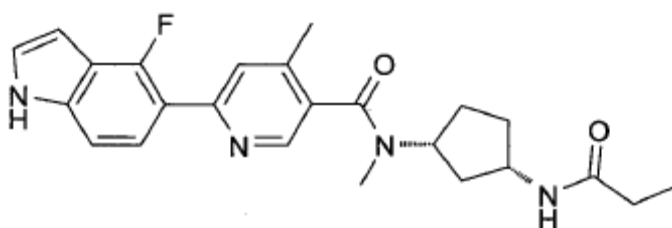
5 LC/MS: M+H = 392; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

6-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A145")



LC/MS: M+H = 411; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

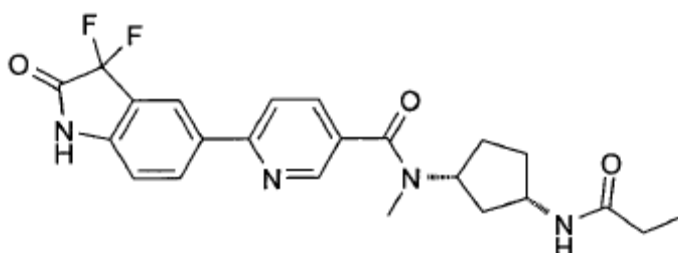
6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-4,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A146")



10

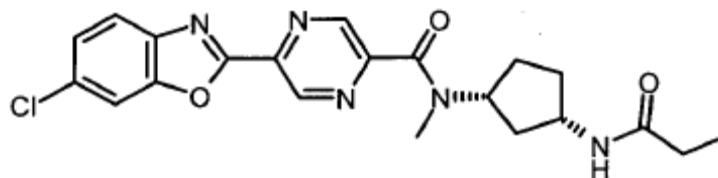
LC/MS: M+H = 423; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

6-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A147")



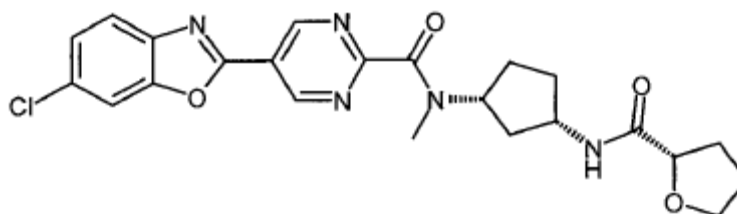
LC/MS: M+H = 443; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirazina-2-carboxílico ("A148")



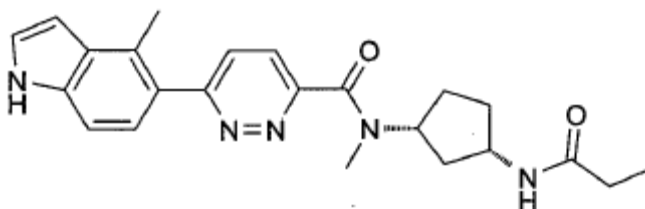
5 LC/MS: M+H = 428; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

metil-((1R,3S)-3-(((S)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-amino)-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirimidina-2-carboxílico ("A149")



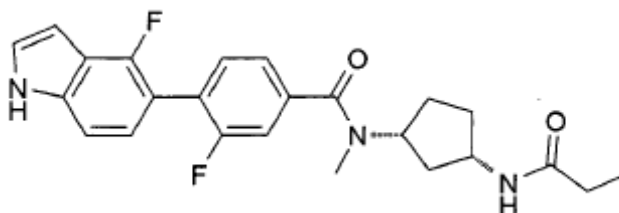
LC/MS: M+H = 470; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

10 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(4-metil-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico ("A150")



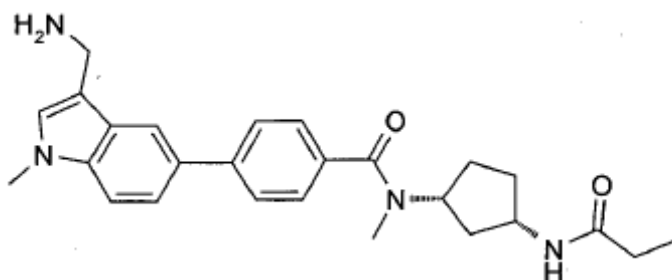
LC/MS: M+H = 406; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

3-fluoro-4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A151")



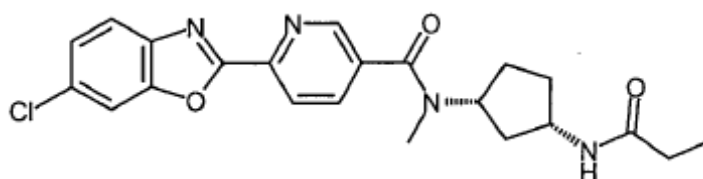
15 LC/MS: M+H = 426; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

4-(3-aminometil-1-metil-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A152")



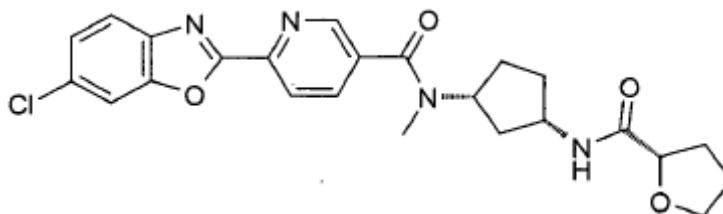
LC/MS: M+H = 433; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]

6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A153")



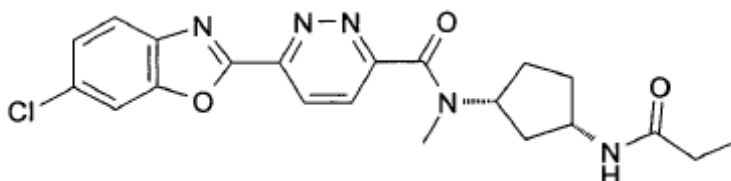
5 LC/MS: M+H = 427; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]

6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-[(S)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-amino)-ciclopentil)-nicotinamida ("A154")



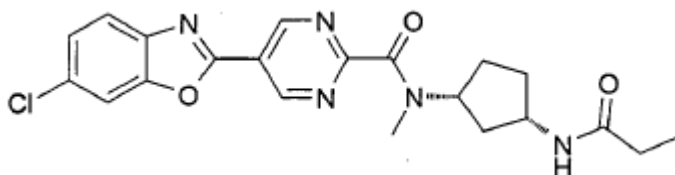
LC/MS: M+H = 469; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]

10 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-piridazina-3- carboxílico ("A155")



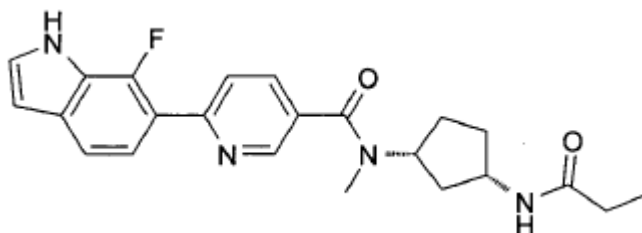
LC/MS: M+H = 428; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]

15 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirimidina-2-carboxílico ("A156")



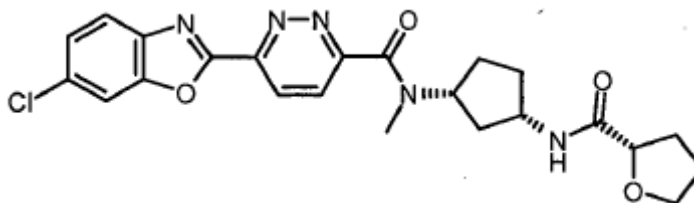
LC/MS: M+H = 428; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

6-(7-fluoro-1H-indol-6-yl)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A157")



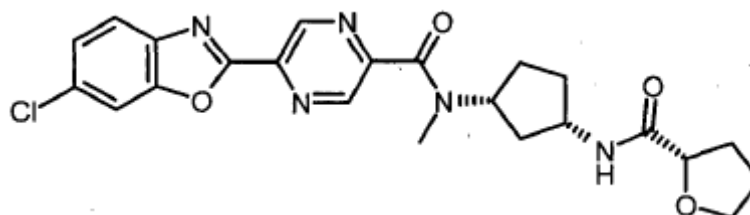
5 LC/MS: M+H = 409; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

6-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[[[(2S)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]ciclopentil]piridazina-3-carboxamida ("A158")



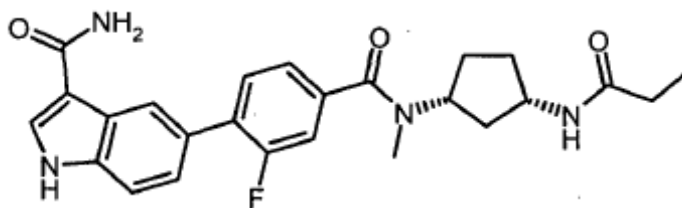
LC/MS: M+H = 470; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

10 metil-((1R,3S)-3-[(S)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-amino]-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirazina-2-carboxílico ("A159")



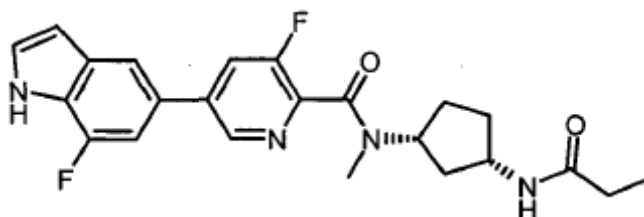
LC/MS: M+H = 470; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

15 amida del ácido 5-{2-fluoro-4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-fenil}-1H-indol-3-carboxílico ("A160")



LC/MS: M+H = 451; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

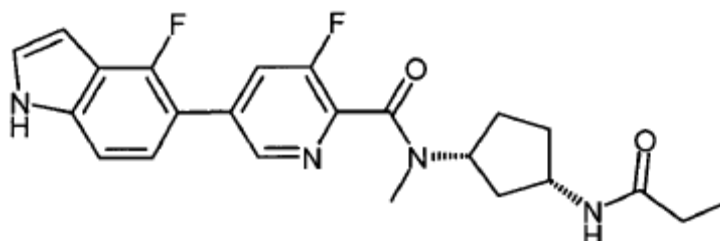
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A161")



5

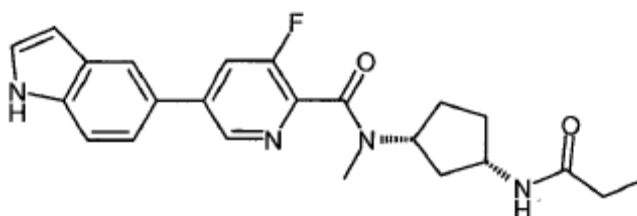
LC/MS: M+H = 427; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A162")



10 LC/MS: M+H = 427; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]

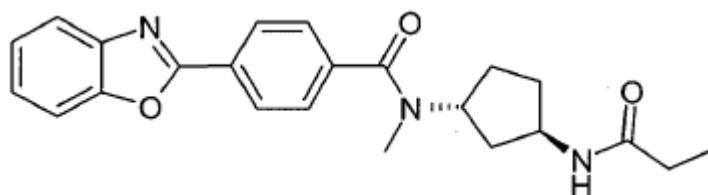
metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico ("A163")



LC/MS: M+H = 409; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm].

Ejemplo 18

15 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3R)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A165")



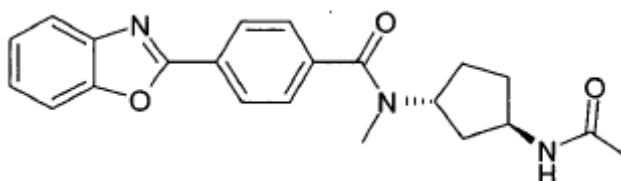
a) Tratamiento del ácido (1R,3R)-3-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentanocarboxílico con difenilfosforilazida (DPPA) como se describe anteriormente en el ejemplo 1a conduce a éster bencílico del ácido [(1R,3R)-3-(tert-butoxicarbonilmetil-amino)-ciclopentil]-carbámico como resina incolora; LC/MS: M+H - t-BuOCO = 249.

5 b) Comenzando con éster bencílico del ácido [(1R,3R)-3-(tert-butoxicarbonil-metil-amino)-ciclopentil]-carbámico y siguiendo la secuencia de reacción 17a) - 17c) como se describe anteriormente en el ejemplo 17 conduce a N-((1R,3R)-3-amino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida como un sólido de color blanco; MS: M+H - NH₃ = 319.

10 c) Tratamiento de la N-((1R,3R)-3-amino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida con cloruro de propionilo como se describe anteriormente en el ejemplo 1c conduce a 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3R)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida ("A165"); LC/MS: M+H = 392; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (ddd, J = 12.7, 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.69 - 7.52 (m, 3H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 5.05, 4.14 (2x br.s, 2H, proporción = 1:1.8 mezcla de rotámeros), 2.86 (s, 3H), 2.17 - 1.77 (m, 5H), 1.77 - 1.52 (m, 2H), 1.49 - 1.24 (m, 1H), 1.13 - 0.74 (m, 3H).

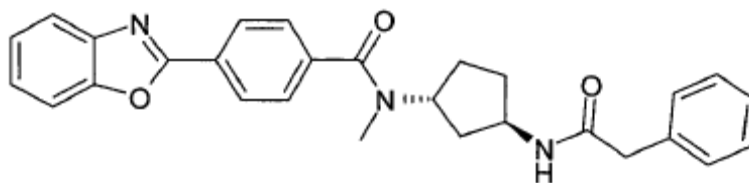
15 Los siguientes compuestos se prepararon de forma análoga:

N-((1R,3R)-3-acetilamino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida ("A166")



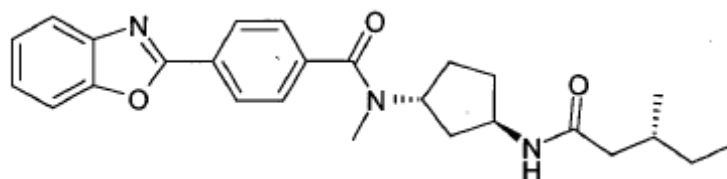
20 LC/MS: M+H = 378; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.93, 7.74 (2x br.s, 1H, , proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros; NH), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 7.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 5.05, 4.13 (2x br.s, 2H, , proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros), 2.85 (br. s, 3H), 2.12 - 1.21 (m, 9H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3R)-3-fenilacetilamino-ciclopentil)-benzamida ("A167")



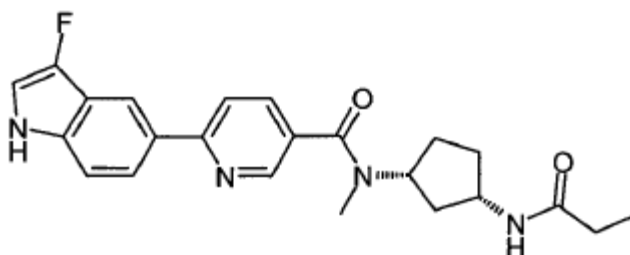
25 LC/MS: M+H = 454; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.26 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H; NH), 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.09 (m, 5H), 5.07, 4.13 (2x br.s, 2H, proporción = 1:1.8 mezcla de rotámeros), 3.28 (br. s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.12 - 1.24 (m, 6H);

4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3R)-3-((R)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A168")



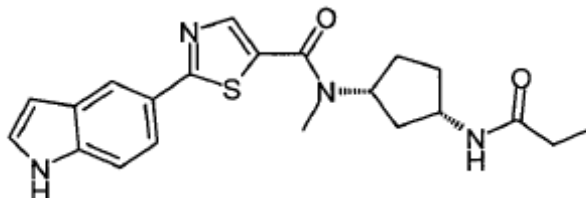
LC/MS: M+H = 434; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.64 (br. s, 1H; NH), 7.59 (br.s, 2H), 7.45 (pd, J = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 5.06, 4.13 (2x br.s, 2H, , proporción=1:1.8 mezcla de rotámeros) 2.86 (br. s, 3H), 2.15 - 1.53 (m, 8H), 1.50 - 0.97 (m, 3H), 0.95 - 0.62 (m, 6H);

- 5 6-(3-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida ("A169")



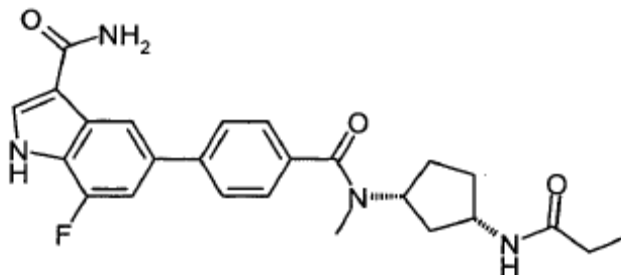
LC/MS: M+H = 408; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C): δ [ppm] 10.75 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, J =8.2Hz, 1H), 7.96 (d, J =8.7Hz, 1H), 7.82 (d, J =7.9Hz, 1 H), 7.60 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (d, J =8.5Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 1H), 4.07 - 3.87 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.23 - 1.46 (m, 8H), 1.02 (t, J =7.5Hz, 3H);

- 10 metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-tiazol-5-carboxílico ("A170")



LC/MS: M+H = 396; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 363 K): δ [ppm] 11.16 (s, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.47 (m, 2H), 7.41 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 1 H), 4.77 - 4.59 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.25 - 2.01 (m, 3H), 1.94 - 1.80 (m, 3H), 1.71 - 1.53 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

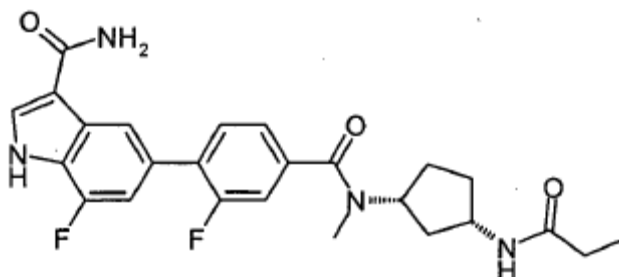
- 15 amida del ácido 7-fluoro-5-{4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-fenil}-1H-indol-3- carboxílico ("A171")



LC/MS: M+H = 450; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C): δ [ppm] 11.90 (s, 1 H), 8.28 (d, J =1.3Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.44 (d, J =8.3Hz, 2H), 7.32 (dd, J =12.7Hz, 1.4Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.18-1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.72 (m, 3H), 1.72 - 1.45 (m, 2H), 1.02 (t, J =7.6Hz, 3H);

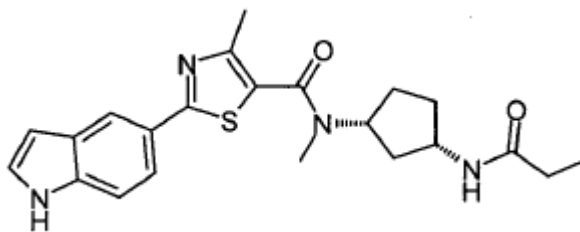
- 20

amida del ácido 7-fluoro-5-{2-fluoro-4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoyl]-fenil}-1H-indol-3-carboxílico ("A172")



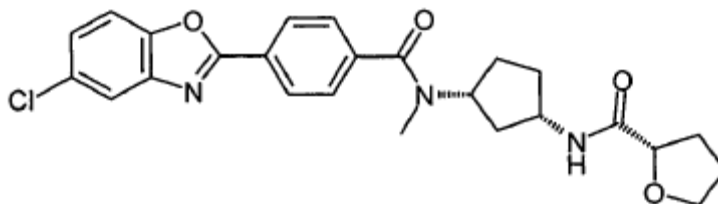
- 5 LC/MS: M+H = 468; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ [ppm] 11.96 (s, 1H), 8.38 - 8.17 (m, 1H), 8.11 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (dt, J = 12.4, 1.5 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 4.53 - 4.29 (m, 1 H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.19 - 2.02 (m, 3H), 1.92 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.48 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.6 Hz, 3H);

metil-((1 R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-4-metil-tiazol-5- carboxílico ("A173")



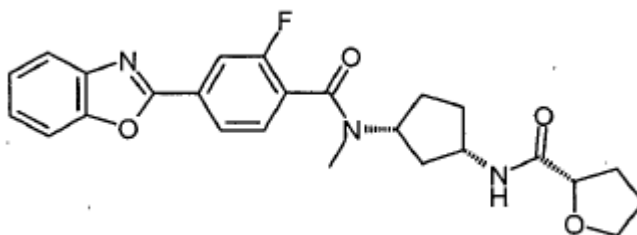
- 10 LC/MS: M+H = 410; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 11.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.81, 7.76 (2x d, J = 7.2 Hz, 6.9Hz, 2H, proporción 1:6.5 mezcla de rotámeros), 7.68 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 6.62 - 6.49 (m, 1H), 4.73 - 4.56, 4.56 - 4.35, 4.23 - 4.09, 4.02 - 3.90 (4x m, 2H, proporción 1:6.5 mezcla de rotámeros), 2.92, 2.88 (2x s, 3H, proporción 1:6.5 mezcla de rotámeros), 2.36 (s, 3H), 2.16 - 1.45 (m, 8H), 0.98, 0.94 (2x t, J = 7.6 Hz, 3H, proporción 1:6.5 mezcla de rotámeros);

- 15 ((1 S,3R)-3-[[4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-benzoil]-metil-amino]-ciclopentil)- amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A174")



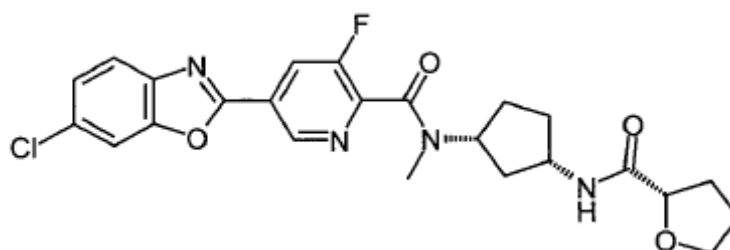
- 20 LC/MS: M+H = 468; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 363 K): δ [ppm] 8.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 8.1, 5.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.16 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.70 (m, 7H), 1.67 - 1.54 (m, 1H);

{{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-2-fluoro-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil}- amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A175")



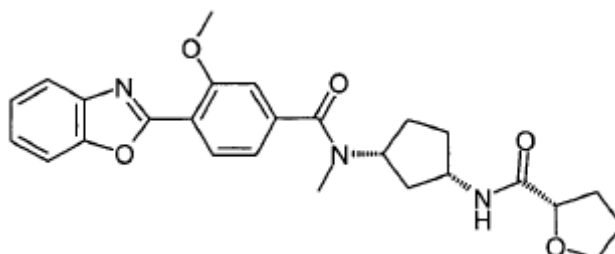
LC/MS: M+H = 451; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.93 - 7.71 (m, 3H), 7.65, 7.59 (2x t, 2x J = 7.4 Hz, 1H, 1:1,9 mezcla de rotámeros), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 4.98 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 2.97, 2.82 (2x s, 3H, proporción 1:1,9 mezcla de rotámeros), 2.20 - 1.41 (m, 10H);

- 5 metil-((1R,3S)-3-[(S)-tetrahydro-furan-2-carbonil]-amino]-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-3-fluoro-piridina-2-carboxílico ("A176")



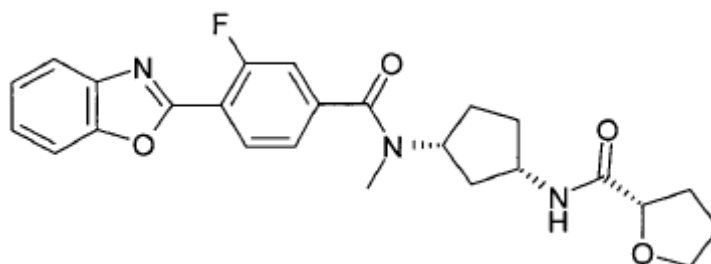
LC/MS: M+H = 487.2/489.2 (isotopía Cl única, proporción de intensidad máxima relativa 100:43);

- 10 ((1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil)- amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico ("A177")



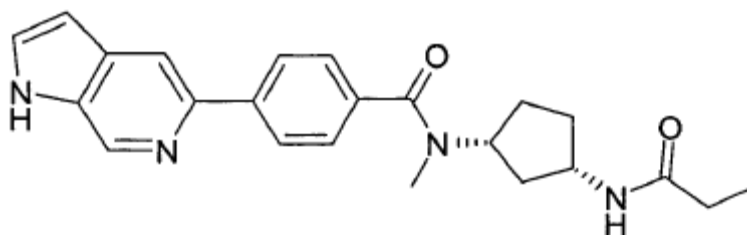
LC/MS: M+H = 464;

- ((1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-3-fluoro-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil)- amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico ("A178")



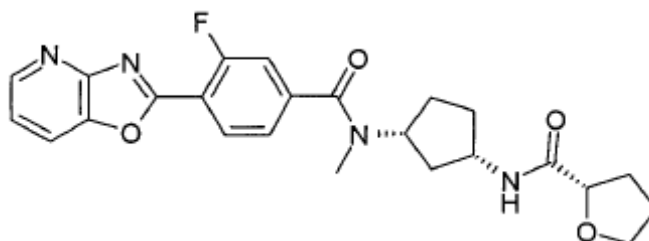
- 15 LC/MS: M+H = 451; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.93 - 7.71 (m, 3H), 7.65, 7.59 (2x t, 2x J = 7.4 Hz, 1H, 1:1,9 mezcla de rotámeros), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 4.98 - 3.82 (m, 4H), 3.81 - 3.69 (m, 1H), 2.97, 2.82 (2x s, 3H, proporción 1:1,9 mezcla de rotámeros), 2.20 - 1.41 (m, 10H);

N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-(1H-pirrol[2,3-c]piridin-5-il)-benzamida ("A179")



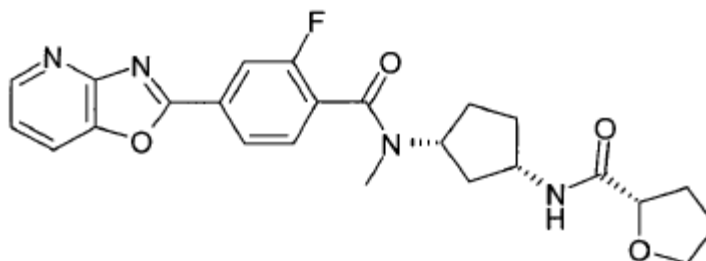
LC/MS: M+H = 391;

5 {(1S,3R)-3-[(3-fluoro-4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2- carboxílico ("A180")



LC/MS: M+H = 453;

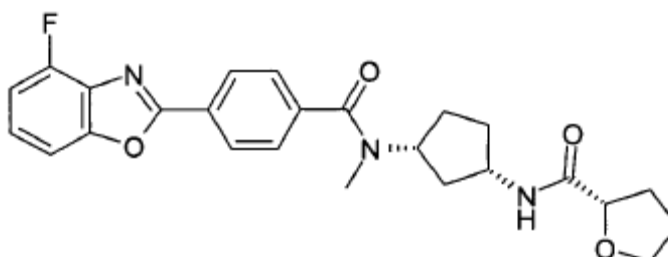
{(1S,3R)-3-[(2-fluoro-4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A181")



10

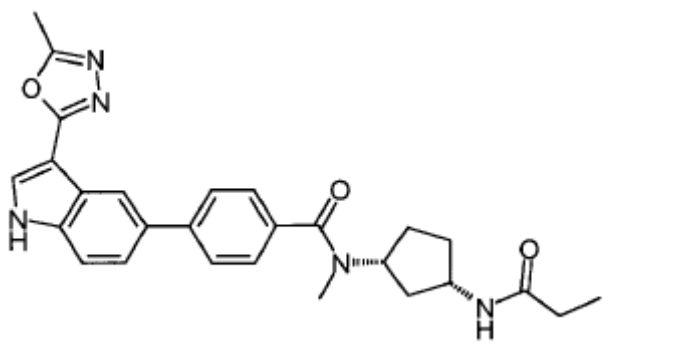
LC/MS: M+H = 453;

((1S,3R)-3-[[4-(4-fluoro-benzooxazol-2-il)-benzoil]-metil-amino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahidro-furan-2-carboxílico ("A182")

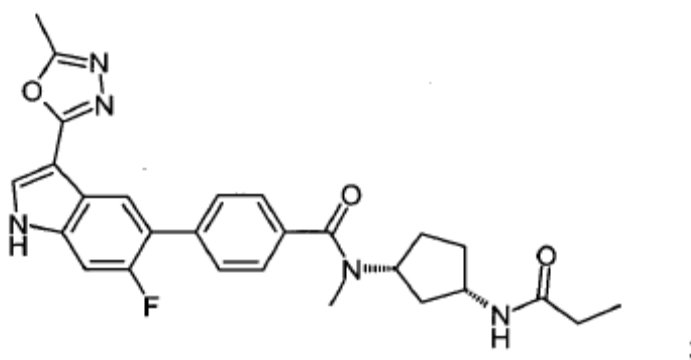


15 LC/MS: M+H = 452;

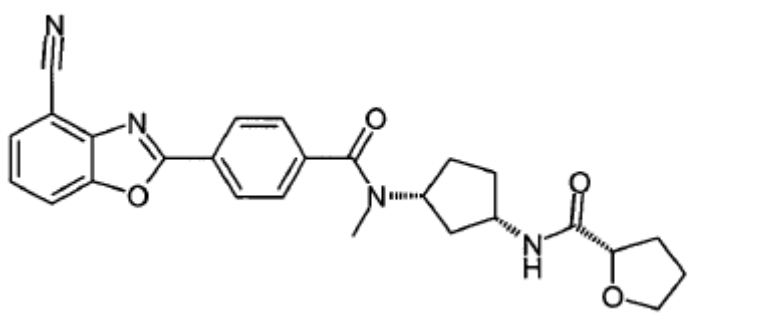
N-metil-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A183")



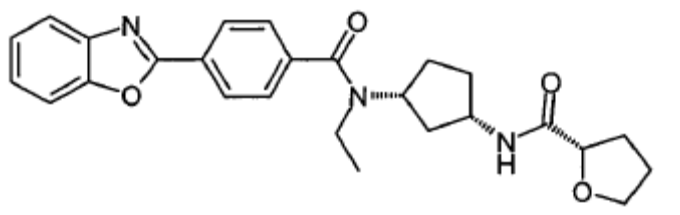
4-[6-fluoro-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A184")



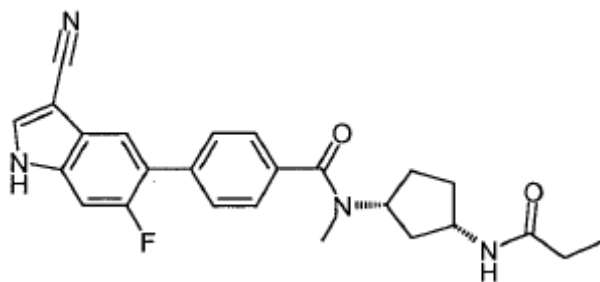
5 (2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(4-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-metil-amino]ciclopentil]tetrahydrofuran-2-carboxamida ("A185")



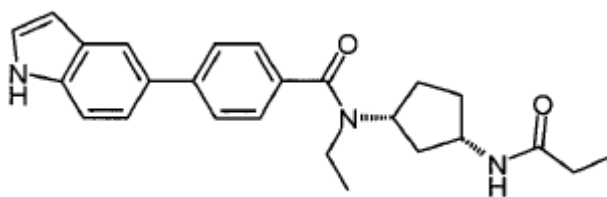
(2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-etil-amino]ciclopentil]-tetrahydrofuran-2-carboxamida ("A186")



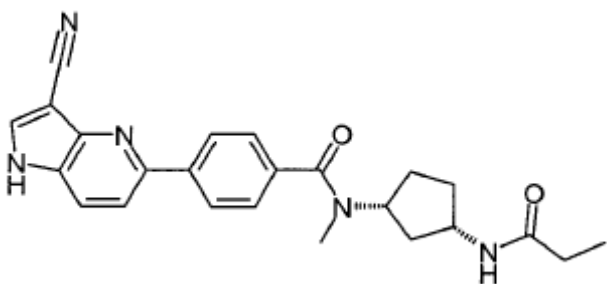
10 4-(3-ciano-6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A187")



N-etil-4-(1H-indol-5-il)-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]-benzamida ("A188")

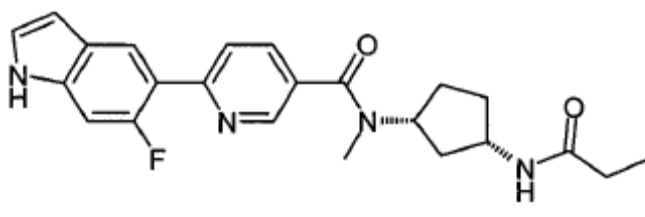


4-(3-ciano-1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A189")

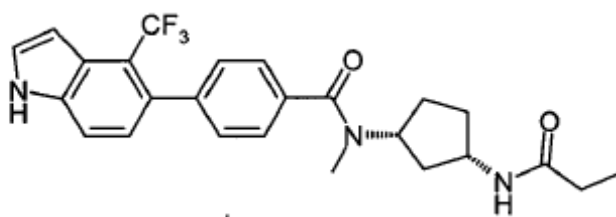


5

6-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]-piridina-3-carboxamida ("A190")

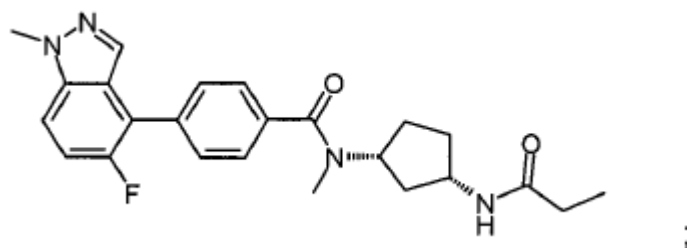


N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]-4-[4-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzamida ("A191")

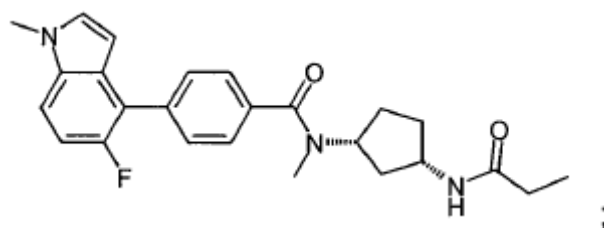


10

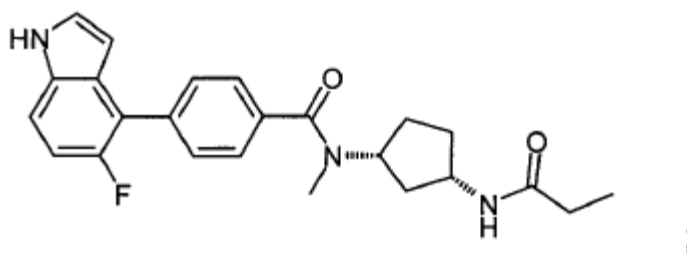
4-(5-fluoro-1-metil-indazol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A192")



4-(5-fluoro-1-metil-indol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A193")

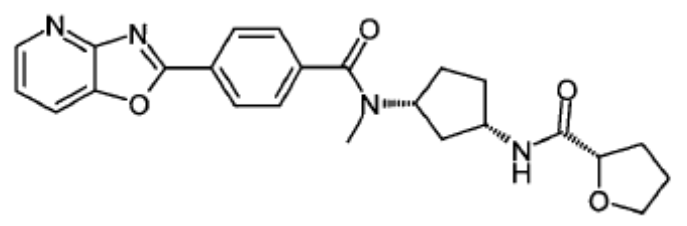


4-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A194")

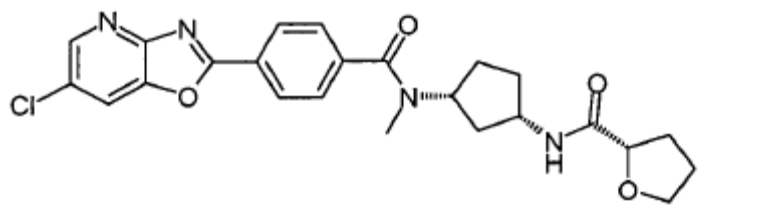


5

(2S)-N-[(1S,3R)-3-[Metil-(4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilbenzoil)amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida ("A195")

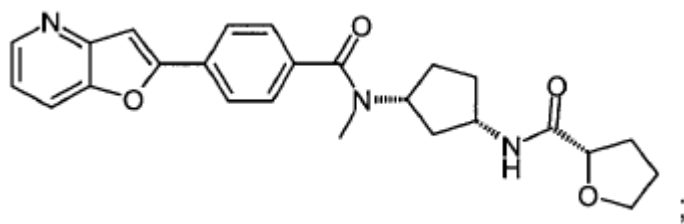


(2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(6-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)benzoil]-metil-amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida ("A196")

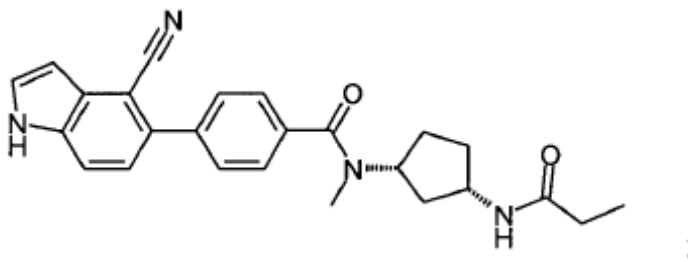


10

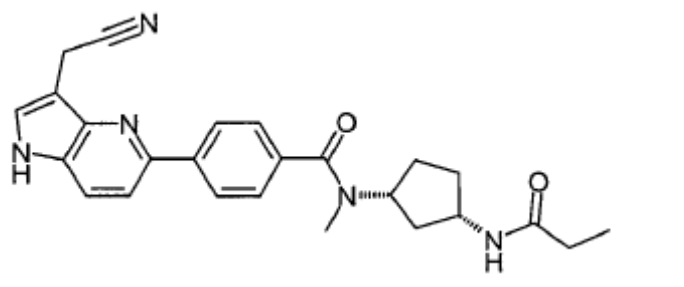
(2S)-N-[(1S,3R)-3-[(4-furo[3,2-b]piridin-2-ilbenzoil)-metil-amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida ("A197")



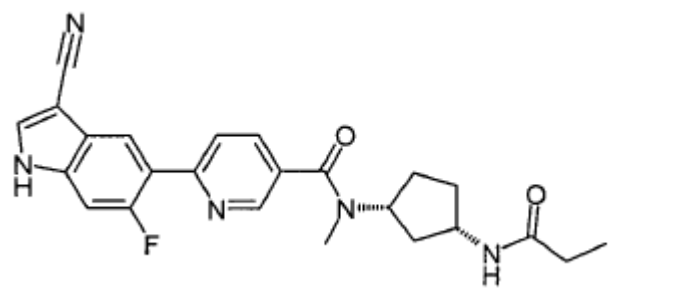
4-(4-ciano-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A198")



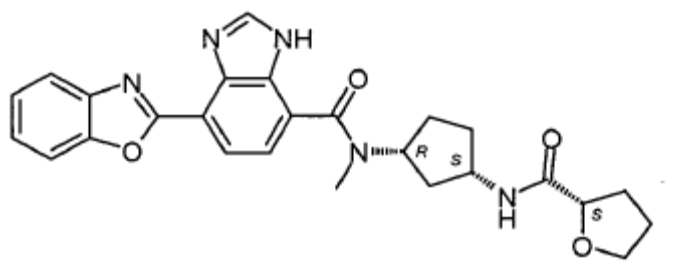
4-[3-(cianometil)-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il]-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida ("A199")



6-(3-ciano-6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]piridina-3-carboxamida ("A200")



7-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(2S)-tetrahidrofuran-2-carbonil]amino]ciclopentil]-3H-benzimidazol-4-carboxamida ("A201")



Datos farmacológicos

Tabla 2 Inhibición de FASN de algunos compuestos representativos de fórmula I

| Compuesto No. | IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático) | Compuesto No. | IC ₅₀ FASN (ensayo enzimático) |
|---------------|---|---------------|---|
| "A1" | A | "A21" | A |
| "A2" | A | "A22" | B |
| "A3" | A | "A23" | A |
| "A4" | A | "A24" | A |
| "A5" | A | "A25" | B |
| "A6" | A | "A26" | A |
| "A7" | A | "A27" | A |
| "A8" | A | "A28" | |
| "A9" | A | "A29" | A |
| "A10" | A | "A30" | A |
| "A11" | C | "A31" | A |
| "A12" | A | "A32" | B |
| "A13" | A | "A33" | A |
| "A14" | A | "A34" | A |
| "A15" | A | "A35" | A |
| "A16" | A | "A36" | B |
| "A17" | A | "A37" | A |
| "A18" | A | "A38" | B |
| "A19" | A | "A39" | B |
| "A20" | B | "A40" | A |
| "A41" | A | "A51" | A |
| "A42" | C | "A52" | A |
| "A43" | B | "A53" | A |
| "A44" | A | "A54" | B |
| "A45" | C | "A55" | C |

ES 2 654 471 T3

| | | | |
|--------|---|----------|---|
| "A46" | A | "A56" | A |
| "A47" | C | "A57" | A |
| "A48" | C | "A58" | A |
| "A49" | A | "A59" | A |
| "A50" | B | "A60" | A |
| "A61" | C | "A71" | A |
| "A62" | B | "A72" | A |
| "A63" | A | "A73" | A |
| "A64" | A | "A74" | A |
| "A65" | A | "A75" | A |
| "A66" | A | "A76" | A |
| "A67" | A | "A77" | A |
| "A68" | A | "A78" | A |
| "A69" | A | "A79" | A |
| "A70" | A | "A80" | A |
| "A81" | A | "A91" | A |
| "A82" | A | "A92" | A |
| "A83" | A | "A93" | A |
| "A84" | A | "A94" | A |
| "A85" | A | "A95" | A |
| "A86" | A | "A96" | B |
| "A87" | A | "A97" A | A |
| "A88" | A | "A98" A | A |
| "A89" | B | "A99" A | A |
| "A90" | A | "A99a" A | A |
| | | "A100" | A |
| "A101" | A | "A111" A | A |

ES 2 654 471 T3

| | | | |
|--------|---|----------|---|
| "A102" | A | "A112" A | A |
| "A103" | B | "A113" A | A |
| "A104" | A | "A114" A | A |
| "A105" | A | "A115" A | A |
| "A106" | A | "A116" A | A |
| "A107" | A | "A117" A | A |
| "A108" | A | "A118" A | A |
| "A109" | A | "A119" A | A |
| "A110" | A | "A120" A | A |
| "A121" | A | "A131" A | A |
| "A122" | A | "A132" A | A |
| "A123" | A | "A133" A | A |
| "A124" | A | "A134" B | B |
| "A125" | A | "A135" A | A |
| "A126" | A | "A136" B | B |
| "A127" | A | "A137" A | A |
| "A128" | A | "A138" A | A |
| "A129" | A | "A139" A | A |
| "A130" | A | "A140" A | A |
| "A141" | B | "A151" A | A |
| "A142" | B | "A152" A | A |
| "A143" | A | "A153" A | A |
| "A144" | A | "A154" A | A |
| "A145" | B | "A155" C | C |
| "A146" | A | "A156" C | C |
| "A147" | C | "A157" A | A |
| "A148" | B | "A158" B | B |

| | | | |
|--------|---|----------|---|
| "A149" | B | "A159" A | A |
| "A150" | A | "A160" A | A |
| "A165" | C | "A171" A | A |
| "A166" | C | "A172" B | B |
| "A167" | C | "A173" A | A |
| "A168" | C | "A174" A | A |
| "A169" | A | "A175" A | A |
| "A170" | A | "A176" | |

IC₅₀: < 0.3 μ M = A 0.3 - 3 μ M = B 3-50 μ M = C

Los compuestos mostrados en la tabla 2 son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención.

Los siguientes ejemplos se relacionan con medicamentos:

5 Ejemplo A: viales de inyección

Una solución de 100 g de un ingrediente activo de fórmula I y 5 g de hidrógeno fosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a pH 6.5 utilizando ácido clorhídrico 2 N, se filtra estéril, se transfiere a viales de inyección, se liofiliza en condiciones de esterilidad y se sella bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.

10 Ejemplo B: supositorios

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

Ejemplo C: solución

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

Ejemplo D: ungüento

Se mezclaron 500 mg de un ingrediente activo de fórmula I con 99.5 g de vaselina en condiciones asépticas.

20 Ejemplo E: comprimidos

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

Ejemplo F: grageas

25 Los comprimidos se prensan de forma análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

Ejemplo G: cápsulas

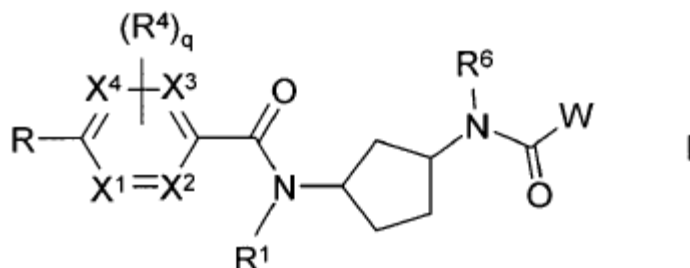
Se introducen 2 kg de ingrediente activo de fórmula I en cápsulas de gelatina duras de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.

Ejemplo H: ampollas

- 5 Una solución de 1 kg de ingrediente activo de fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula I



en la cual

- 5 R representa Ar, Het, $-C=C-Ar$ o $-C\equiv C-Het$,
- W representa NR^2R^2 , Het^1 , CH_2Het^1 , A, Cyc, CH_2Cyc , Ar, CH_2Ar , $(C(R^3)_2)_mNR^6COA$ o $(C(R^3)_2)_mCR^3(COOA)NR^6COA$,
- R^1 representa A,
- R^2 , R^2 cada uno, independientemente uno del otro, representan H, A o $[C(R^3)_2]_nCyc$,
- 10 R^3 representa H o alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C,
- R^4 representa H, OA' , Hal o A' ,
- X^1 , X^2 , X^3 , X^4 cada uno, independientemente uno del otro, representan CH o N,
- A representa alquilo ramificado o no ramificado con 1-10 átomos de C, en el que uno o dos grupos CH_2 - y/o CH - no adyacentes se pueden reemplazar con átomos N- y/u O- y en el que 1-7 átomos de H se pueden reemplazar con R^5 ,
- 15 Cyc representa cicloalquilo con 3-7 átomos de C, que es no sustituido o monosustituido por A' ,
- A' representa alquilo ramificado o no ramificado con 1-6 átomos de C, en el que 1-5 átomos de H se pueden reemplazar con F,
- R^5 representa F o Cl,
- R^6 representa H o A' ,
- 20 Ar representa fenilo, que es no sustituido o mono-, di-, tri-, tetra- o pentasustituido por Hal, CN, $CON(R^3)_2$, $[C(R^3)_2]_pOA$, $[C(R^3)_2]_pCOOR^3$, A, Cyc y/u OCH_2Cyc ,
- Het representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, benzodioxanilo, benzotiadiazolilo, indazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, oxazolo[5,4-b]piridilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, imidazo[1,2-a]piridilo, oxazolo[5,4-c]piridilo, 2,3-dihidro-indolilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, tetrahidropiranilo, 2,3-dihidro-bencimidazolilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, oxazolo[4,5-b]piridilo, furo[3,2-b]piridilo o pirrolo[3,2-b]piridilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono-, di- o trisustituido por Hal, $[C(R^3)_2]_nOA'$, $[C(R^3)_2]_nN(R^3)_2$, $CON(R^3)_2$, Het^1 , A, $[C(R^3)_2]_nCN$ y/o $=O$,
- 25
- 30 Het^1 representa furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o mono- o disustituido por Hal, A y/o $=O$,
- Hal representa F, Cl, Br o I,

m representa 1, 2 o 3,

n representa 0, 1 o 2,

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

q representa 0, 1, 2 o 3,

- 5 con la condición de que solo uno o dos de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 representen N, y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

2. Compuestos según la reivindicación 1, seleccionados del grupo

| No. | Nombre |
|-------|---|
| "A1" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A2" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A3" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(1-metilciclopropanocarbonil)-amino]-ciclopentil]-benzamida |
| "A4" | N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-piridin-4-il-benzamida |
| "A5" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico |
| "A6" | 4-benzotiazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A7" | 4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A8" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico |
| "A9" | 4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A10" | 4-imidazo[1,2-a]pirimidin-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A11" | 4-(1H-imidazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A12" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-bifenil-4-carboxílico |
| "A13" | 4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A14" | 4-(4-cloro-feniletinil)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A15" | N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-piridin-4-iletinil-benzamida |
| "A16" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-benzoxazol-2-il-piridina-2-carboxílico |
| "A17" | 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-isobutirilamino-ciclopentil)-N-metil-benzamida |
| "A18" | N-((1R,3S)-3-acetilamino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida |
| "A19" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(4-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A20" | 4-benzoxazol-2-il-N-((1R,3S)-3-benzoilamino-ciclopentil)-N-metil-benzamida |
| "A21" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(ciclopentanocarbonil-amino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A22" | N-[(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil]-isonicotinamida |

| | |
|-------|--|
| "A23" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-fenilacetilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A24" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-pentanoilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A25" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropionilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A26" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A27" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2,2-difluoro-butirilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A28" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(2-piridin-4-il-acetilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A29" | N-((1R,3S)-3-etilcarbamoil-ciclopentil)-4-(1H-indazol-4-il)-N-metil-benzamida |
| "A30" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-((S)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A31" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-((R)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A32" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((R)-2-metoxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A33" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-metoxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A34" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-metoxi-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A35" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A36" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-dimetilamino-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A37" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-((S)-2-hidroxi-propionilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A38" | N-[(1R,3S)-3-(3-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida |
| "A39" | éster metílico del ácido (S)-2-acetilamino-N-((1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metil-amino]-ciclopentil)-succinámico |
| "A40" | {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (R)-tetrahydro-furan-2-carboxílico |
| "A41" | {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico |
| "A42" | N-[(1R,3S)-3-((R)-2-acetilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metilbenzamida |
| "A43" | N-[(1R,3S)-3-((S)-2-acetilamino-3-metil-butirilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metilbenzamida |
| "A44" | 4-benzoxazol-2-il-N-[(1R,3S)-3-(2-ciclopentil-acetilamino)-ciclopentil]-N-metil-benzamida |
| "A45" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[2-((S)-5-oxopirrolidin-2-il)-acetilamino]-ciclopentil]-benzamida |
| "A46" | 4-(1H-indazol-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A47" | N-[(1R,3S)-3-((S)-2-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida |
| "A48" | N-[(1R,3S)-3-((R)-2-acetilamino-propionilamino)-ciclopentil]-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida |
| "A49" | 4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A50" | N-[(1R,3S)-3-(ciclopropanocarbonil-amino)-ciclopentil]-4-(7-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metilbenzamida |

| | |
|-------|--|
| "A51" | ácido 4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico |
| "A52" | ácido 3-metil- 4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico |
| "A53" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A54" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2'-fluoro-4'-(4-metil-ciclohexil)-bifenil-4-carboxílico |
| "A55" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido tert-butil-bifenil-4-carboxílico |
| "A56" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3',4'-dimetoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A57" | 4'-amida 4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico |
| "A58" | 4-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A59" | 4-benzotiazol-6-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A60" | N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A61" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-3',5'-difluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A62" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A63" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-cloro- 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A64" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-trifluorometil- bifenil-4-carboxílico |
| "A65" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metoxi-2'-metil-bifenil-4-carboxílico |
| "A66" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-metil-bifenil-4-carboxílico |
| "A67" | 4-(1H-indol-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A68" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-pirazol-1-il-bifenil-4-carboxílico |
| "A69" | éster metílico del ácido 3-fluoro-4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico |
| "A70" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciclopropilmetoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A71" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-ciano-3'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A72" | N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-quinolin-3-il-benzamida |
| "A73" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metil-bifenil-4-carboxílico |
| "A74" | N-metil-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A75" | N-metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A76" | 4-(1H-bencimidazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A77" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido ciano-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A78" | 4'-metilamida 4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida] del ácido bifenil-4,4'-dicarboxílico |

| | |
|--------|--|
| "A79" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido fluoro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A80" | N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A81" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-(2H-pirazol-3-il)-bifenil-4-carboxílico |
| "A82" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A83" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-difluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A84" | 4-(1H-indazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A85" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-difluorometoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A86" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-3'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A87" | 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A88" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-dimetoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A89" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-(5-propil-tetrahydro-piran-2-il)-bifenil-4-carboxílico |
| "A90" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2',4'-dimetil-bifenil-4-carboxílico |
| "A91" | 4-(1H-benzotriazol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A92" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-cloro-2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico |
| "A93" | N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A94" | N-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A95" | 4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A96" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 4'-isopropil-bifenil-4-carboxílico |
| "A97" | éster metílico del ácido 2-fluoro-4'-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-bifenil-4-carboxílico |
| "A98" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-trifluorometoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A99" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2'-fluoro-4'-metoxi-bifenil-4-carboxílico |
| "A99a" | 4-(3-ciano-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A100" | N-metil-4-(3-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A101" | 4-(1H-indol-5-il)-3,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A102" | N-metil-4-(6-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A103" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A104" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(7-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A105" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(3-metil-1H-indazol-5-il)-piridina-2-carboxílico |

| | |
|--------|---|
| "A106" | 2-fluoro-4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A107" | N-metil-4-(7-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A108" | 3-fluoro-N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A109" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A110" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A111" | 2-fluoro-N-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A112" | 3-fluoro-4-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A113" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A114" | 3,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A115" | N-metil-4-(3-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A116" | 4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A117" | 6-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A118" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(1-metil-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A119" | 2,N-dimetil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A120" | 4-(1H-indol-5-il)-2,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A121" | 4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A122" | 4-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A123" | N-metil-4-(1-metil-1H-bencimidazol-2-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A124" | 3,N-dimetil-4-(4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A125" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirazina-2-carboxílico |
| "A126" | N-metil-4-(4-metil-1H-indazol-5-il)-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A127" | 4-(6-fluoro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A128" | 4-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A129" | N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-(1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)-benzamida |
| "A130" | 4-(3-aminometil-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A131" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-pirimidina-2-carboxílico |
| "A132" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1H-indol-5-il)-pirazina-2-carboxílico |
| "A133" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(1-metil-1H-indol-5-il)-pirimidina-2-carboxílico |
| "A134" | 6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |

| | |
|--------|--|
| "A135" | 6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A136" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A137" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A138" | ((1S,3R)-3-[[4-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-benzoil]-metilamino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahydro-furan-2-carboxílico |
| "A139" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-pirimidina-5-carboxílico |
| "A140" | 5-fluoro-6-(1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A141" | 6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-4,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A142" | 5-fluoro-6-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A143" | 5-fluoro-6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A144" | 6-imidazo[1,2-a]piridin-6-il-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A145" | 6-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A146" | 6-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-4,N-dimetil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A147" | 6-(3,3-difluoro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A148" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirazina-2-carboxílico |
| "A149" | metil-((1R,3S)-3-(((S)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-amino)-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirimidina-2-carboxílico |
| "A150" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(4-metil-1H-indol-5-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A151" | 3-fluoro-4-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A152" | 4-(3-aminometil-1-metil-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A153" | 6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A154" | 6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-(((S)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-amino)-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A155" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 6-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-piridazina-3-carboxílico |
| "A156" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirimidina-2-carboxílico |
| "A157" | 6-(7-fluoro-1H-indol-6-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A158" | 6-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-(((2S)-tetrahydrofuran-2-carbonil)amino)ciclopentil]piridazina -3-carboxamida |
| "A159" | metil-((1R,3S)-3-(((S)-tetrahydro-furan-2-carbonil)-amino)-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-pirazina-2-carboxílico |

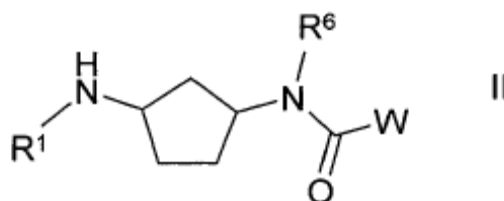
| | |
|--------|--|
| "A160" | amida del ácido 5-{2-fluoro-4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-fenil}-1H-indol-3-carboxílico |
| "A161" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(7-fluoro-1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A162" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(4-fluoro-1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A163" | metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 3-fluoro-5-(1H-indol-5-il)-piridina-2-carboxílico |
| "A165" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3R)-3-propionilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A166" | N-((1R,3R)-3-acetilamino-ciclopentil)-4-benzoxazol-2-il-N-metil-benzamida |
| "A167" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-((1R,3R)-3-fenilacetilamino-ciclopentil)-benzamida |
| "A168" | 4-benzoxazol-2-il-N-metil-N-[(1R,3R)-3-((R)-3-metil-pentanoilamino)-ciclopentil]-benzamida |
| "A169" | 6-(3-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-nicotinamida |
| "A171" | amida del ácido 7-fluoro-5-{4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-fenil}-1H-indol-3-carboxílico |
| "A172" | amida del ácido 7-fluoro-5-{2-fluoro-4-[metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-carbamoil]-fenil}-1H-indol-3-carboxílico |
| "A174" | ((1S,3R)-3-[[4-(5-cloro-benzoxazol-2-il)-benzoil]-metilamino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A175" | {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-2-fluoro-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A176" | metil-((R,3S)-3-[(S)-tetrahydrofuran-2-carbonil]-amino)-ciclopentil)-amida del ácido 5-(6-cloro-benzoxazol-2-il)-3-fluoro-piridina-2-carboxílico |
| "A177" | {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-3-metoxi-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A178" | {{(1S,3R)-3-[(4-benzoxazol-2-il-3-fluoro-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A179" | N-metil-N-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-4-(1H-pirrol-2,3-c)piridin-5-il)-benzamida |
| "A180" | {{(1S,3R)-3-[(3-fluoro-4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A181" | {{(1S,3R)-3-[(2-fluoro-4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-benzoil)-metilamino]-ciclopentil}-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A182" | ((1S,3R)-3-[[4-(4-fluoro-benzoxazol-2-il)-benzoil]-metilamino]-ciclopentil)-amida del ácido (S)-tetrahydrofuran-2-carboxílico |
| "A183" | N-metil-4-[3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A184" | 4-[6-fluoro-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-1H-indol-5-il]-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A185" | (2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(4-ciano-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-metil-amino]ciclopentil]tetrahydrofuran-2- |

| | |
|--------|--|
| | carboxamida |
| "A186" | (2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-etil-amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida |
| "A187" | 4-(3-ciano-6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A188" | N-etil-4-(1H-indol-5-il)-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A189" | 4-(3-ciano-1H-pirrol-3-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A190" | 6-(6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]-piridina-3-carboxamida |
| "A191" | N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]-4-[4-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]benzamida |
| "A192" | 4-(5-fluoro-1-metil-indazol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]benzamida |
| "A193" | 4-(5-fluoro-1-metil-indol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A194" | 4-(5-fluoro-1H-indol-4-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A195" | (2S)-N-[(1S,3R)-3-[Metil-(4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-ilbenzoil)amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida |
| "A196" | (2S)-N-[(1S,3R)-3-[[4-(6-clorooxazolo[4,5-b]piridin-2-il)benzoil]-metilamino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida |
| "A197" | (2S)-N-[(1S,3R)-3-[(4-furo[3,2-b]piridin-2-ilbenzoil)-metil-amino]ciclopentil]tetrahidrofuran-2-carboxamida |
| "A198" | 4-(4-ciano-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A199" | 4-[3-(cianometil)-1H-pirrol-3-il]-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)-ciclopentil]benzamida |
| "A200" | 6-(3-ciano-6-fluoro-1H-indol-5-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-(propanoilamino)ciclopentil]piridina-3-carboxamida |

y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

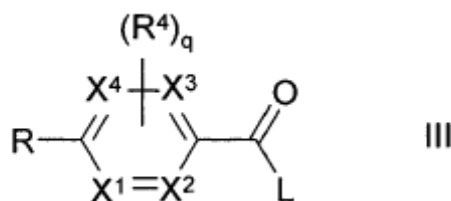
5 3. Procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula I, según las reivindicaciones 1-2 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, caracterizado porque

un compuesto de fórmula II



en la que R¹, R⁶ y W tienen los significados indicados en la reivindicación 1,

se hace reaccionar con un compuesto de fórmula III



en la que R, R⁴, X¹, X², X³, X⁴ y q tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1,

y L representa Cl, Br, I o un grupo OH libre o modificado de forma reactiva funcionalmente,

y/o

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

4. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

15 6. Compuestos según la reivindicación 5 para el uso en el tratamiento y/o prevención de enfermedades seleccionadas del grupo de cáncer de cabeza, cuello, ojo, boca, garganta, esófago, bronquios, laringe, faringe, tórax, hueso, pulmón, colon, recto, estómago, próstata, vejiga urinaria, útero, cuello uterino, mama, ovarios, testículos u otros órganos reproductores, piel, tiroides, sangre, nódulos linfáticos, riñón, hígado, páncreas, cerebro, sistema nervioso central, tumores sólidos y tumores transmitidos por la sangre.

20 7. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y al menos un ingrediente activo de medicamento adicional.

8. Conjunto (kit) que consiste en paquetes separados de

(a) una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, según la reivindicación 1 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y

25 (b) una cantidad eficaz de un ingrediente activo de medicamento adicional.

9. Compuestos seleccionados del grupo

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-tiazol-5-carboxílico ("A170"),

metil-((1R,3S)-3-propionilamino-ciclopentil)-amida del ácido 2-(1H-indol-5-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico ("A173"),

30 y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

10. Medicamentos que comprenden al menos un compuesto según la reivindicación 9 y/o las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y opcionalmente un portador, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. El compuesto

35 7-(1,3-benzoxazol-2-il)-N-metil-N-[(1R,3S)-3-[(2S)-tetrahydrofuran-2-carbonil]amino]ciclopentil]-3H-benzimidazol-4-carboxamida ("A201 ")

y las sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.