

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 972**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2013 PCT/US2013/020802**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13106409**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13700819 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2802575**

54 Título: **Derivados de benzamida como moduladores de la hormona folículo estimulante**

30 Prioridad:

10.01.2012 US 201261585077 P

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

17.04.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YU, HENRY;
RICHARDSON, THOMAS E.;
BHARATHI, PANDI;
HEASLEY, BRIAN H.;
JENKS, MATTHEW G. y
FOGLESONG, ROBERT J.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 663 972 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

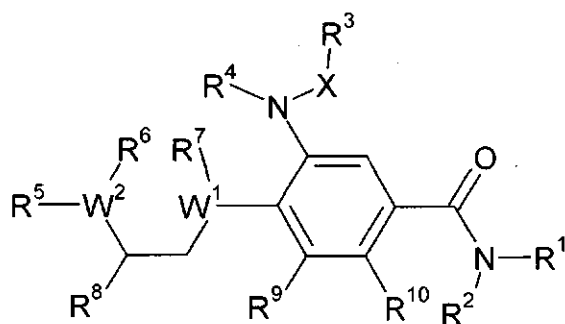
Derivados de benzamida como moduladores de la hormona foliculo estimulante

REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

5 Esta solicitud invoca el beneficio de la Solicitud Provisional de la Patente de los EEUU N° Acta: 61/585.077, presentada el 10 de enero, 2012.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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



(I)

10 en donde W^1 , W^2 , R^1 a R^{10} y X tienen el significado indicado en las reivindicaciones, y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos de la fórmula (I) se pueden usar como moduladores alostéricos positivos del receptor de la hormona foliculo estimulante (FSHR). Los objetos de la invención también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I), y los compuestos de la fórmula (I) para usar en el tratamiento de trastornos de fertilidad.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

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

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

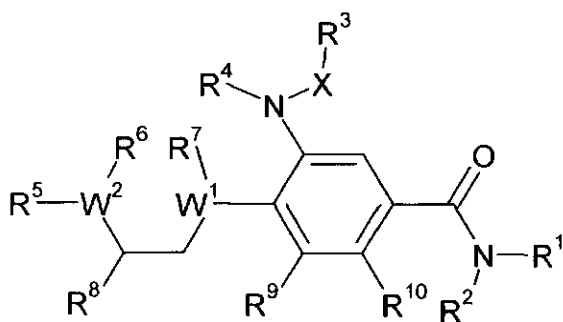
5 En los EEUU hay 2,4 millones de parejas por año que experimentan esterilidad que son candidatos potenciales para el tratamiento. La FSH, ya sea extraída de orina o producida mediante tecnología de ADN recombinante, es un producto proteico administrado por vía parenteral usado por los especialistas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

10 El FSHR es un blanco altamente específico en el proceso de crecimiento de los folículos ováricos y se expresa exclusivamente en el ovario. Sin embargo, el uso de FSH está limitado por su costo elevado, falta de dosificación oral y la necesidad de un monitoreo exhaustivo por médicos especialistas. Por ende, resulta deseable identificar una molécula no peptídica pequeña como un sustituto para la FSH que se podría desarrollar potencialmente para una administración por vía oral. En las solicitudes internacionales WO 2002/09706 y WO 2010/136438, así como en la Patente de los EEUU N°: US 6.653.338, se divulgan FSH miméticos de bajo peso molecular con propiedades agonistas. En WO 2008/117175 se divulgan derivados benzamida que presentan diferentes patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención y su uso como moduladores de FSH. Además, WO 2009/105435 está dirigida a 3-(amido o sulfamido)-4-(4-sustituido-azinil)-benzamidas que son de utilidad como un inhibidor del receptor de quimioquina CXCR3, y para prevenir o tratar una enfermedad mediada por CXCR3, por ejemplo una inflamación. Aún persiste la necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente al FSHR.

20 SÍNTESIS DE LA INVENCION

La invención tiene como objeto encontrar novedosos compuestos con propiedades valiosas, en particular aquellos que se pueden usar para el preparación de medicamentos.

25 Sorprendentemente ha descubierto que los compuestos de acuerdo a la invención y sales del mismo tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerabilidad. En particular, actúan como agonistas de FSHR. La invención se relaciona con compuestos de fórmula (I)



(I)

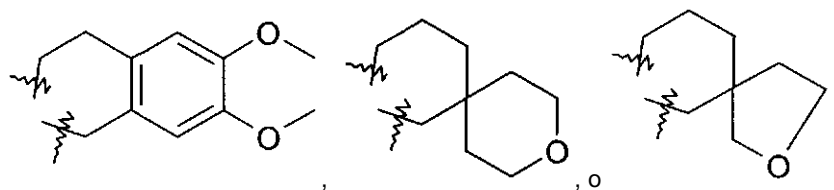
donde

W¹, W² denota N;

30 R¹ denota -(CY₂)_n-E-Het³, -(CY₂)_n-Cyc-Het³, -(CY₂)_n-Het¹, -(CY₂)_n-CONH-Het¹, -(CY₂)_n-NHCO-Het¹, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-Cyc-COOY, -(CY₂)_n-CONH-Cyc, -(CY₂)_n-NHCO-Cyc, A, -(CYR⁸)_n-OY, -(CY₂)_n-COOY, -(CY₂)_n-SO₂Y, -(CYR⁸)_n-CONY₂, -(CYR⁸)_n-NY₂, -(CYR⁸)_n-NYCOY, -(CY₂)_n-NYCOOY, -(CY₂)_n-NYCONY₂ o -(CY₂)_n-NHCO-CH=CH₂;

R² denota H;

35 R¹, R² juntos también denotan -(CY₂)_p-NH-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-NHCO-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-CONH-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-N(COA)-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-N(COOA)-(CY₂)_p-,



R³ denota furilo o oxazolilo,
que puede estar monosustituido con A o Cyc;

R⁴ denota H;

- 5 R⁵ denota fenilo,
que puede estar mono o disustituido con A o Hal, o piridilo,
que puede estar monosustituido con A o Hal;

R⁶, R⁷ juntos denotan -(CY₂)₂-;

R⁸ denota Y o Ar;

- 10 R⁹ denota Y;

R¹⁰ denota Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂, Cyc, COOY, CONH₂, NHCOY o CN;
con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean simultáneamente H;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CY₂)_P- o -(CY)₂-;

X denota CO;

- 15 E denota -(CY₂)_m-, O, CO, -COO- o SO₂;

Y denota H o A;

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C,
en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal y/o =O;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C,

- 20 en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Ar denota un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 3-10 átomos de C, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, -(CY₂)_n-NY₂, NO₂, SO₂Y, CN y Het², o que se puede fusionar a Cyc;

- 25 Het¹ denota un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 1-10 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S,

que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, NY₂, SO₂Y, SO₂NY₂, NHSO₂Y, CN y Ar;

Het² denota un heterociclo monocíclico insaturado de 5 miembros con 1-3 átomos de C y 2-4 átomos de N y/o S,

que puede estar sustituido con A;

- 30 Het³ denota un heterociclo saturado mono o bicíclico con 3-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S,

que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Hal, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-OY, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO₂Y y -(CY₂)_n-Ar;

Hal denota F, Cl, Br o I;

m, n denotan en forma independiente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

p denota 1, 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

5 Para mayor claridad, la fusión de Cyc al carbociclo en la definición de Ar hace referencia a un sistema de anillo condensado, donde otro sistema de anillos se construye sobre el carbociclo mono o bicíclico con el resultado de un carbociclo bi o tricíclico. Además, si es apropiado, la aclaración es válida para cualquier forma de realización de la invención descrita en este documento.

10 También se comprenderá que R^1 ; R^2 ; R^{10} ; R^1 , R^2 juntos y R^2 , R^{10} juntos tienen el significado que se indicó con la condición de que (i) R^1 , R^2 juntos y R^2 , R^{10} juntos están ausentes si R^1 ; R^2 y R^{10} tienen el significado que se indicó, (ii) R^1 ; R^2 y R^2 , R^{10} juntos están ausentes si R^1 , R^2 juntos y R^{10} tienen el significado que se indicó, y (iii) R^1 , R^2 juntos; R^2 y R^{10} están ausentes si R^1 y R^2 , R^{10} tienen el significado que se indicó.

Cualquier R^9 o R^{10} puede denotar H, si lo hubiere, pero R^9 , R^{10} no pueden denotar H al mismo tiempo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 El compuesto definido incluye sus derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

20 El término "derivados farmacéuticamente utilizables" se refiere a las sales de los compuestos de acuerdo a la invención. El término "solvatos" de los compuestos se refiere a aductos de moléculas de solventes inertes sobre los compuestos, que se formaron debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de sales de los compuestos de acuerdo a la invención.

25 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tal como tautómeros ceto-enol. La totalidad de los estereoisómeros de los compuestos de la invención se contemplan ya sea en una mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos de carbono. Como consecuencia, pueden existir en forma de sus racematos, en forma de los enantiómeros y/o diastereómeros puros o en forma de mezclas de estos enantiómeros y/o diastereómeros. Las mezclas pueden tener cualquier proporción deseada de los estereoisómeros. De este modo, por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen uno o más centros de quiralidad y que ocurren como mezclas de diastereómeros o racematos se pueden fraccionar utilizando los métodos conocidos en sus isómeros ópticos puros, por ejemplo enantiómeros o diastereómeros. La separación de los compuestos de la invención puede ocurrir por separación de columna en fases quiral o no quiral o por recristalización de un solvente ópticamente activo o con el uso de un ácido o base ópticamente activo o por derivatización con un reactivo ópticamente activo tal como, por ejemplo, un alcohol ópticamente activo y subsiguiente eliminación del radical.

35 Es posible usar las mezclas de los compuestos de acuerdo a la invención, 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 de manera particularmente preferida mezclas de compuestos estereoisómeros.

40 La nomenclatura usada en la presente para definir compuestos, especialmente los compuestos de acuerdo a la invención, en general se basa en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos. Los términos que se indican para explicación de los compuestos de la invención mencionados anteriormente, a menos que se indique lo contrario, tienen siempre los significados siguientes:

45 El término "no sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o unidad, no tiene sustituyentes. El término "sustituido" significa que el correspondiente radical, grupo o unidad tiene uno o más sustituyentes. Donde un radical tiene múltiples sustituyentes, y se especifica una selección de varios sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre sí y no necesitan ser idénticos. Aun cuando un radical tenga múltiples sustituyentes específicos designados (por ejemplo Y_2 o YY) la expresión de tal sustituyente puede diferir una de la otra (por ejemplo metilo y etilo). Se comprenderá de acuerdo con ello que una sustitución múltiple por cualquier radical de la invención puede involucrar radicales idénticos o diferentes. Por lo tanto, si ciertos radicales individuales ocurren varias veces dentro de un compuesto, los radicales adoptan los significados indicados, independientemente entre sí. En caso de haber una sustitución múltiple, el radical podría ser designado de manera alternativa con R' , R'' , R''' , R'''' etc.

- 5 Los términos "alquilo" o "A" hacen referencia a radicales hidrocarburo saturados o insaturados, que pueden ser de cadena simple o ramificada y preferiblemente tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 átomos de carbono, por ejemplo C₁-C₁₀-alcanilos. Los ejemplos de radicales alquilo apropiados son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, 1,1,2- o 1,2,2-trimetilpropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, tert-pentilo, 1-, 2-, 3- o-metil-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo, isohexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tetradecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-icosanilo, n-docosanilo.
- 10 En la invención, A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde los átomos 1-7 de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal y/o =O. Un A más preferido denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal y/o =O. En una forma de realización más preferida de la invención, A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, donde 1-4 átomos de H pueden reemplazarse por Hal en forma independiente entre sí. De manera altamente preferida A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-5 átomos de C, donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse en forma independiente entre sí por F y/o Cl. De forma particularmente preferida es C₁₋₄-alquilo. Un radical C₁₋₄-alquilo es por ejemplo un metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, sec-butilo, tert-butilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo o bromometilo, especialmente metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. Se comprenderá que el significado respectivo de A es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.
- 15
- 20 Los términos "cicloalquilo" o "Cyc" hacen referencia a grupos/radicales hidrocarburo cíclicos no aromáticos saturados y parcialmente insaturados, que tienen entre 1 y 3 anillos, que contienen entre 3 y 20, preferiblemente entre 3 y 12, más preferiblemente entre 3 y 9 átomos de carbono. El radical cicloalquilo puede también ser parte de un sistema bi- o policíclico, donde, por ejemplo, el radical cicloalquilo está fusionado a un radical arilo, heteroarilo o heterocicilo como se define aquí por cualquier miembro o miembros de anillo deseados y posibles. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse vía cualquier miembro posible del anillo del radical cicloalquilo. Los ejemplos de radicales cicloalquilo apropiados son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo y ciclooctadienilo.
- 25
- Cyc preferiblemente denota un cicloalquilo que tiene 3-7 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por Hal, OH o COOY. De manera más preferida es C₃-C₆-cicloalquilo, en donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por OH o COOY. En la invención, Cyc es C₃-C₆-cicloalquilo, en donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por OH o COOH. De manera altamente preferida, es Cs-Ce-cicloalquilo, en donde 1-3 átomos de H pueden reemplazarse independientemente entre sí por OH. De manera altamente preferida en particular, es C₃-C₆-cicloalquilo, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Se comprenderá que el significado respectivo de Cyc es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.
- 30
- 35 El término "arilo" o "carboarilo" hace referencia a sistemas de hidrocarburos aromáticos mono- o policíclicos que tienen entre 3 y 14, preferiblemente entre 5 y 10, más preferiblemente entre 6 y 8 átomos de carbono, que pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "arilo" también incluye sistemas en los cuales el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como con el ciclo aromático fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicilo como se define aquí vía cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical arilo. La unión de los compuestos de la fórmula general (I) puede efectuarse vía cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical arilo. Los ejemplos de radicales arilo apropiados son fenilo, bifenilo, naftilo, 1-naftilo, 2-naftilo y antracenilo, pero igualmente en-danilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo. Los carboarilos preferidos de la invención son fenilo, naftilo y bifenilo opcionalmente sustituidos, más preferiblemente carboarilo monocíclico opcionalmente sustituido, que tiene 6-8 átomos de C con mayor preferencia fenilo opcionalmente sustituido.
- 40
- 45 Un carbociclo, que incluye, de manera no taxativa, carboarilo, también se define como "Ar". Los ejemplos de radicales Ar apropiados son fenilo, o-, m- o p-tolilo, o-, m- o p-etilfenilo, o-, m- o p-propilfenilo, o-, m- o p-isopropilfenilo, o-, m- o p-tert-butilfenilo, o-, m- o p-hidroxifenilo, o-, m- o p-metoxifenilo, o-, m- o p-etoxifenilo, o-, m- o p-fluorofenilo, o-, m- o p-bromofenilo, o-, m- o p-clorofenilo, o-, m- o p-sulfonamidofenilo, o-, m- o p-(N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-dimetil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N-etil-N-metil-sulfonamido)fenilo, o-, m- o p-(N,N-diethyl-sulfonamido)-fenilo, particularmente 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-difluorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-diclorofenilo, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- o 3,5-dibromofenilo, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- o 3,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-hidroxil-3,5-diclorofenilo, p-yodofenilo, 4-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-bromofenilo, 2,5-difluoro-4-bromofenilo, 3-bromo-6-metoxifenilo, 3-cloro-6-metoxifenilo o 2,5-dimetil-4-clorofenilo.
- 50
- 55 En la invención, Ar denota un carbociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 3- 10 átomos de C, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHC(O)Y, -(CY₂)_n-NY₂, NO₂, SO₂Y, CN y Het², o que puede estar fusionado a Cyc. En una forma de realización más preferida de la invención, Ar denota un carbociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 5-10 átomos de C, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHC(O)Y, -(CY₂)_n- NY₂, NO₂, CN y Het². De manera más preferida, Ar denota un carbociclo monocíclico

aromático que tiene 6-8 átomos de C, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OA, CONH₂, -(CY₂)_n-NY₂, NO₂ y CN. En una forma de realización muy preferida de la invención, Ar denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A, Hal o -(CY₂)_n-NA₂. De forma particularmente preferida Ar es fenilo, que es monosustituido por A. Se comprenderá que el significado respectivo de Ar es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático mono- o policíclico con 1-15, preferiblemente 1-9, con mayor preferencia 5-, 6- o 7-miembros que comprende al menos 1, donde resulte apropiado también 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, preferiblemente nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes. Preferiblemente, la cantidad de átomos de nitrógeno es de 0, 1, 2, 3 o 4, y la de átomos de azufre y oxígeno es independientemente entre sí 0 o 1. El término "heteroarilo" incluye también sistemas en donde el ciclo aromático es parte de un sistema bi o policíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como donde el ciclo aromático está fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo como se define aquí a través de cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical heteroarilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) puede realizarse vía cualquier miembro de anillo posible del radical heteroarilo. Los ejemplos de heteroarilo apropiado son pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, ftalazinilo, indazolilo, indolizínilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenoxazinilo, fenothiazinilo y acridinilo.

En la invención, heteroarilo con referencia a "Het¹" representa un heterociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-10 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, NY₂, SO₂Y, SO₂NY₂, NHSO₂Y, CN y Ar. En una forma de realización más preferida de la invención, Het¹ denota un heterociclo mono- o bicíclico insaturado o aromático que tiene 1-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OY, CONH₂, NHCOY, NY₂, SO₂NY₂, NHSO₂Y, CN y Ar. En otra forma de realización más preferida de la invención, Het¹ denota un heterociclo monocíclico insaturado o aromático que tiene 1-6 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OA, CONH₂, NHCOA, NHA, SO₂NH₂ y CN, o heterociclo aromático bicíclico que tiene 6-9 átomos de C y 1-3 N y/o átomos de S, que pueden ser sustituidos por A. De manera más preferida, Het¹ denota pirrolilo, furilo, tifenilo, imidazolilo, pirazilo, oxazilo, isoxazilo, thiazilo, tiadiazilo, tetrazilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, bencimidazolilo, benzothiazilo, quinolilo, isoquinolilo o quinoxalilo, que pueden ser monosustituidos por Hal, A o Cyc. Con mayor preferencia, Het¹ es furilo, oxazilo o tetrazilo, que pueden monosustituirse por A o Cyc.

En la invención, heteroarilo en el campo de "Het²" representa un heterociclo monocíclico insaturado de 5 miembros que tiene 1-3 átomos de C y 2-4 N y/o átomos de S, que pueden estar sustituidos con A. En una forma de realización más preferida de la invención, Het² denota imidazolilo, pirazilo, thiazilo o tetrazilo, que puede estar monosustituido con metilo.

El término "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a un sistema mono o policíclico de entre 3 y 20 átomos del anillo, preferiblemente entre 3 y 14 átomos del anillo, más preferiblemente entre 3 y 10 átomos del anillo, que comprende átomos de carbono y 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, que son idénticos o diferentes, en particular nitrógeno, oxígeno y/o azufre. El sistema cíclico puede ser saturado o mono- o poli- insaturado. En tal caso de un sistema cíclico que consiste en al menos dos anillos, los anillos pueden ser fusionados o espiro o conectados de otro modo. Tales radicales heterociclilo pueden estar unidos por cualquier miembro del anillo. El término "heterociclilo" también incluye sistemas en donde el heterociclo es parte de un sistema bi o poli cíclico saturado, parcialmente insaturado y/o aromático, tal como donde el heterociclo está fusionado a un grupo arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo tal como se define aquí, a través de cualquier miembro de anillo deseado y posible del radical heterociclilo. La unión a los compuestos de la fórmula general (I) se puede realizar a través de cualquier miembro de anillo posible del radical heterociclilo. Los ejemplos de radicales heterociclilo apropiados son pirrolidinilo, tiapirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxapiperazinilo, oxapiperidinilo, oxadiazolilo, tetrahidrofurilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropirranilo.

En la invención, el término "Het³" denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado que tiene 3-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que pueden estar sustituidos con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Hal, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-OY, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO₂Y y -(CY₂)_n-Ar. En una forma de realización más preferida de la invención, Het³ denota un heterociclilo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que pueden ser mono-, di- o trisustituidos por al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Hal, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-OY, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO₂Y y -(CY₂)_n-Ar. En una forma de realización más preferida de la invención, Het³ denota un heterociclilo monocíclico saturado que tiene 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Cyc, OY, COA, COOA, CONHA y SO₂A. Se prefiere particularmente que Het³ denote pirrolidinilo, oxolanilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, tiomorfolinilo, que puede estar monosustituido con =O. De forma particularmente preferida Het³ es pirrolidinilo u oxazolidinilo, que es monosustituido por =O.

5 El término "halógeno", "átomo de halógeno", "sustituyente de halógeno" o "Hal" se refiere a uno o cuando sea apropiado, múltiples átomos de flúor (F, fluoro), bromo (Br, bromo), cloro (Cl, cloro) o yodo (I, yodo). Las designaciones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren respectivamente a dos, tres y cuatro sustituyentes, donde cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo. Halógeno significa preferiblemente un átomo de flúor, cloro o bromo. Flúor y cloro son más preferidos, cuando los halógenos se sustituyen sobre un grupo alquilo (haloalquilo) o alcoxi (por ejemplo CF₃ y CF₃O). Se comprenderá que el significado respectivo de Hal es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

10 En la presente invención ambos W¹ y W² denotan N.

15 El radical R¹ según la presente invención es -(CY₂)_n-E-Het³, -(CY₂)_n-Cyc-Het³, -(CY₂)_n-Het¹ -(CY₂)_n-NHCO-Het¹, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-Cyc-COOY, -(CY₂)_n-CONH-Cyc, A, -(CYR⁸)_n-OY, -(CY₂)_n-COOY, -(CYR⁸)_n-NY₂, -(CYR⁸)_n-NYCOY, -(CY₂)_n-NYCOOY o -(CY₂)_n-NHCO-CH=CH₂, más preferiblemente -(CY₂)_n-E-Het³, -(CY₂)_n-Cyc-Het³, -(CY₂)_n-Het¹, -(CY₂)_n-NHCO-Het¹, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-CONH-Cyc, A, -(CYR⁸)_n-OH, -(CY₂)_n-COOA, -(CYR⁸)_n-NY₂, -(CYR⁸)_n-NACOA, -(CY₂)_n-NHCOOA o -(CY₂)_n-NHCO-CH=CH₂, con mayor preferencia -(CY₂)_n-E-Het³, -(CY₂)_n-Cyc-Het³, -(CY₂)_n-Het¹, -(CY₂)_n-NHCO-Het¹, -(CY₂)_n-Cyc o -(CY₂)_n-CONH-Cyc, de manera altamente preferida -(CY₂)_n-E-Het³ o -(CY₂)_n-Cyc, de manera particularmente preferida -(CY₂)_n-Het³ o -(CY₂)_n-Cyc.

El radical R³ es preferiblemente Het¹ según se indica en las reivindicaciones.

20 El radical R⁵ es preferiblemente Ar o Het¹ según se indica en las reivindicaciones, de manera altamente preferida Ar según se indica en las reivindicaciones.

Otra forma de realización altamente preferida del radical R¹ según la presente invención es -(CY₂)_n-Het³, -(CY₂)_n-Het¹ o -(CY₂)_n-Cyc.

Los radicales R⁶, R⁷ según la presente invención son juntos -(CY₂)₂-.

En una forma de realización preferida del radical R⁸ según la presente invención es Y, más preferiblemente H.

25 Otra forma de realización altamente preferida del radical R⁹ según la presente invención es H o CF₃, más preferiblemente H.

El radical R¹⁰ según la presente invención es Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂, Cyc, COOY, CONH₂, NHCOY o CN, más preferiblemente Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂ o Cyc, con mayor preferencia Hal, A, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂ o Cyc, de manera altamente preferida Hal, A, OA, -O(CY₂)_n-OA, NA₂ o Cyc, de manera particularmente preferida Hal o OA.

30 En una forma de realización preferida de los radicales R², R¹⁰ según la presente invención forman juntos -(CY₂)₂- o -(CY)₂-, más preferiblemente -(CH₂)₂- o -(CH)₂-, con mayor preferencia -(CH₂)₂-.

En una forma de realización preferida de los radicales R², R⁹, R¹⁰ según la presente invención R², R⁹ denota independientemente entre sí H, y R¹⁰ denota Hal, A, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂ o Cyc, o R², R¹⁰ juntos denotan -(CY₂)₂- o -(CY)₂-.

35 En una forma de realización más preferida según la presente invención los radicales R⁴, R⁸, R⁹ son independientemente entre sí H, más preferiblemente son H.

El radical X según la presente invención es CO.

El radical E según la presente invención es -(CY₂)_m-, CO, -COO- o SO₂, más preferiblemente -(CY₂)_m-, CO o SO₂, con mayor preferencia -(CY₂)_m-.

40 En un aspecto de la invención, Y denota H o A. Se comprenderá que el significado respectivo de Y es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

En una forma de realización preferida según la presente invención el índice m es 0, 1, 2 o 3, más preferiblemente 0, 1 o 2, con mayor preferencia 0 o 1.

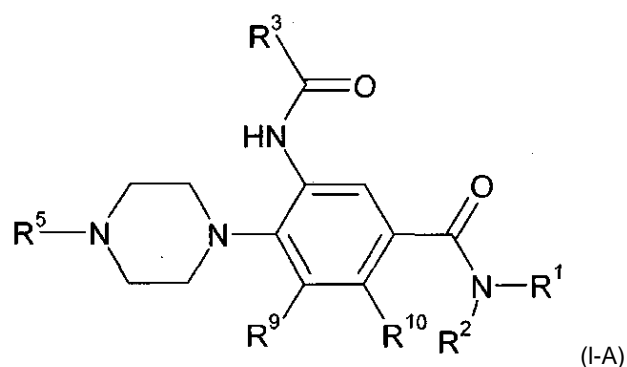
En una forma de realización preferida según la presente invención el índice n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5, más preferiblemente 0, 1, 2, 3 o 4, con mayor preferencia 0, 1, 2 o 3. Se comprenderá que el significado respectivo de n es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

5 El índice p según la presente invención es 1, 2 o 3, más preferiblemente 2 o 3, con mayor preferencia 2. Se comprenderá que el significado respectivo de p es independientemente entre sí en cualquier radical de la invención.

En la presente invención, ambos W^1 y W^2 denotan N, y R^6 , R^7 juntos denotan $-(CY_2)_p-$, y p denota 2.

10 De manera acorde, la materia de la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en donde al menos uno de los radicales mencionados anteriormente tiene cualquier significado, particularmente realiza cualquier forma de realización preferida, como se describió precedentemente. Se comprenderá que los radicales, que no se especifican de forma explícita en el contexto de cualquier forma de realización de la fórmula (I), sub-formulas de la misma u otros radicales de la misma, representan cualesquier denotaciones respectivas de acuerdo a fórmula (I) como se revela más adelante para resolver el problema de la invención. Esto significa que los radicales mencionados anteriormente pueden adoptar la totalidad de los significados designados según se describe en el curso de la presente memoria descriptiva, independientemente del contexto en que se encuentre, incluyendo, de manera no taxativa, cualquier forma de realización preferida. Se comprenderá particularmente que cualquier forma de realización de un cierto radical puede combinarse con cualquier forma de realización de uno o más de los otros radicales.

15 En otra forma de realización preferida de la presente invención, se proveen derivados de benzamida de sub- fórmula (I-A)



20 donde

R^1 denota $-(CY_2)_n-E-Het^3$, $-(CY_2)_n-Cyc-Het^3$, $-(CY_2)_n-Het^1$, $-(CY_2)_n-NHCO-Het^1$,

$-(CY_2)_n-Cyc$, $-(CY_2)_n-CONH-Cyc$, A, $-(CYR^8)_n-OY$, $-(CY_2)_n-COOY$, $(CYR^8)_n-NY_2$, $-(CYR^8)_n-NYCOY$, $-(CY_2)_n-NYCOOY$ o $-(CY_2)_n-NHCO-CH=CH_2$;

R^2 denota H;

25 R^3 denota furilo o oxazolilo, que puede estar monosustituido con A o Cyc;

R^5 denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal, o piridilo, que puede estar monosustituido con A o Hal;

R^8 , R^9 , Y denotan en forma independiente uno del otro H o A;

R^{10} denota Hal, Y, OY, $-O(CY_2)_n-OY$, NY_2 o Cyc;

30 con la condición de que R^9 y R^{10} no pueden ser simultáneamente H;

R^2 , R^{10} juntos también denotan $-(CY_2)_p-$ o $-(CY)_2-$;

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

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal y/o =O;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

5 Ar denota un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 5-10 átomos de C, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OY, COOY, CONH₂, NHCOY, -(CY₂)_n-NY₂, NO₂, CN y Het²;

Het¹ denota un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 1-9 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OY, CONH₂, NHCOY, NY₂, SO₂NY₂, NHSO₂Y, CN y Ar;

Het² denota imidazolilo, pirazilo, tiazilo o tetrazilo, que puede estar monosustituido con metilo;

10 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono-, di- o tri-sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Hal, -(CY₂)_n-Cyc, -(CY₂)_n-OY, COY, COOY, CONY₂, NHCOY, NY₂, CN, SO₂Y y -(CY₂)_n-Ar;

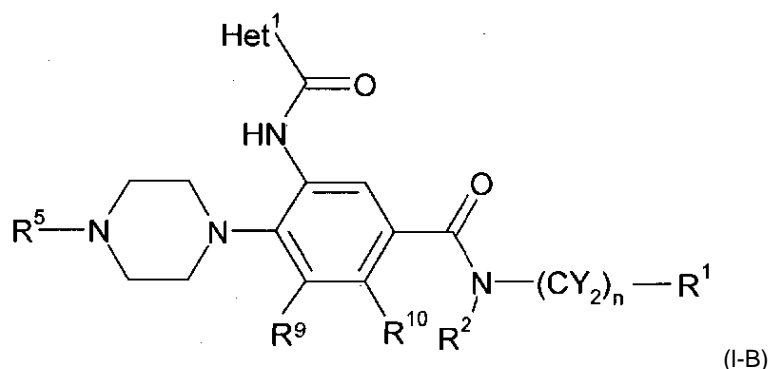
Hal denota F, Cl, Br o I;

m, n denotan en forma independiente uno del otro 0, 1, 2 o 3; y

15 p denota 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables,

En otra forma de realización preferida de la presente invención, se proveen derivados de benzamida de sub- fórmula (I-B)



20 donde

R¹ denota Het³, Het¹ o Cyc;

R² denota H;

R⁵ denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal, o piridilo, que puede estar monosustituido con A o Hal;

25 R⁹ denota H o CF₃;

R¹⁰ denota Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂ o Cyc; con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no pueden ser simultáneamente H;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CY₂)₂- o -(CY)₂-;

Y denota H o A;

30 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal y/o =O;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Het¹ denota furilo o oxazolilo, que puede estar monosustituido con A o Cyc;

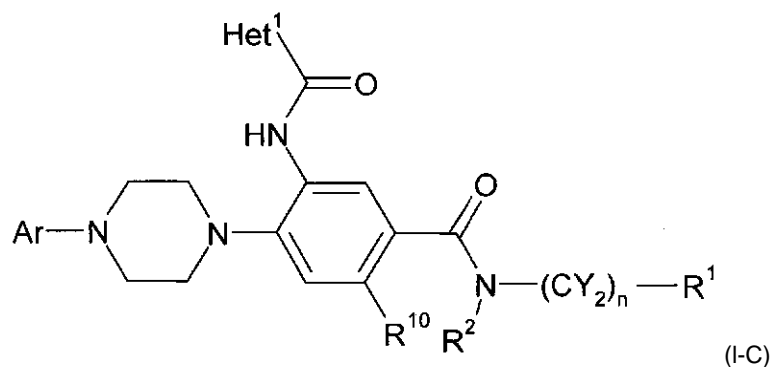
5 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Cyc, OY, COA, COOA, CONHA y SO₂A;

Hal denota F, Cl, Br o I; y

n denota 0, 1, 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

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



donde

R¹ denota Het³ o Cyc;

15 R² denota H;

R¹⁰ denota Hal, A, OA, -(CY₂)_n-OA, NA₂ o Cyc;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CH₂)₂- o -(CH)₂-;

Y denota H o A;

20 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Ar denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal;

Het¹ denota furilo o oxazolilo, que puede estar monosustituido con Cyc o A;

25 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A o Hal;

Hal denota F, Cl o Br; y

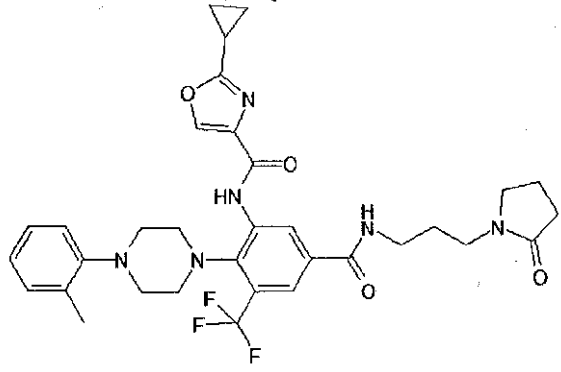
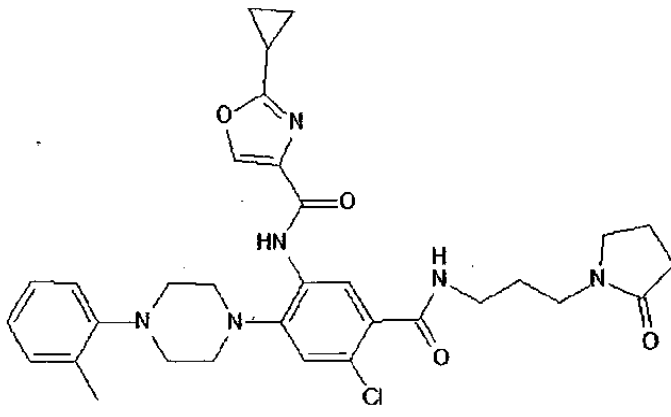
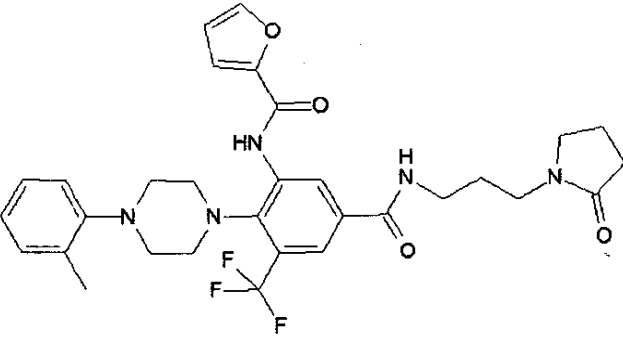
n denota 0, 1, 2 o 3;

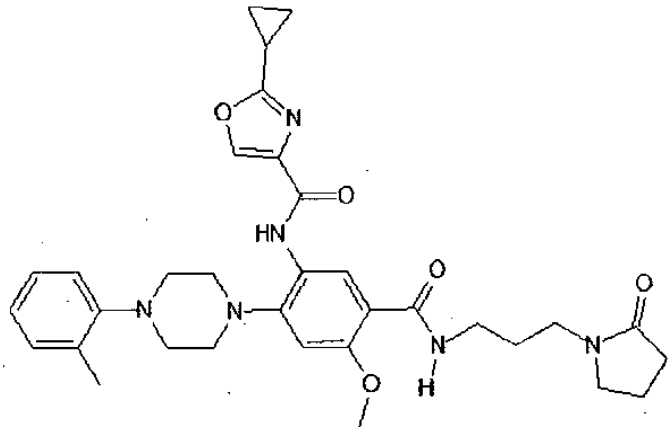
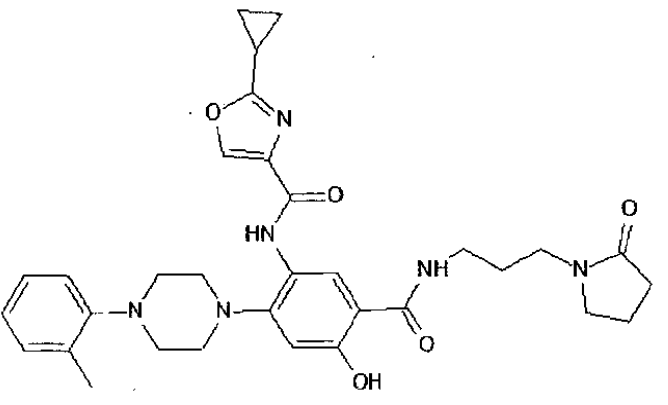
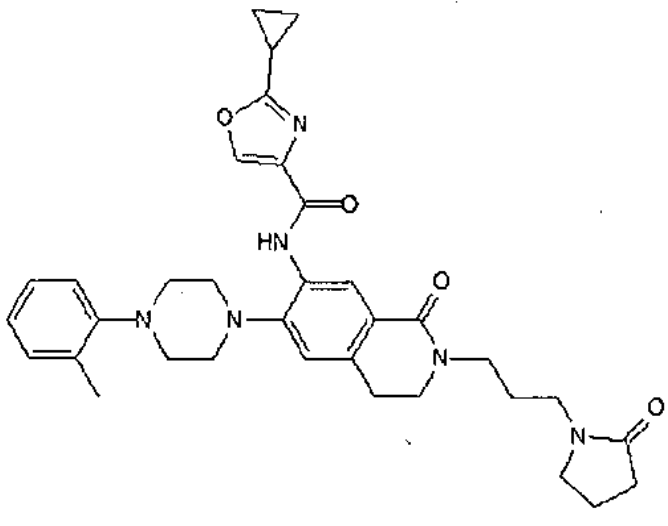
y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

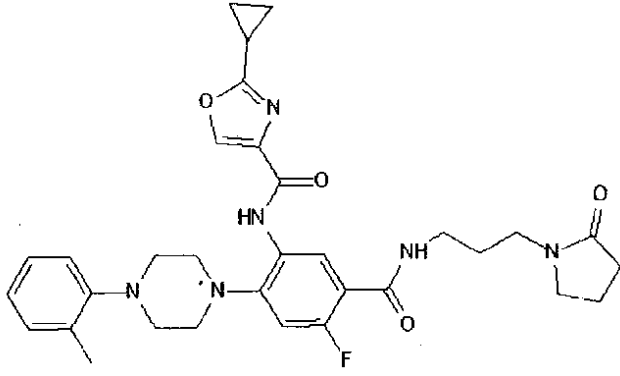
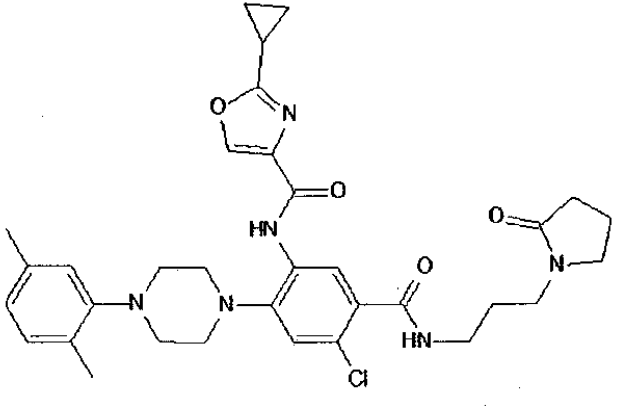
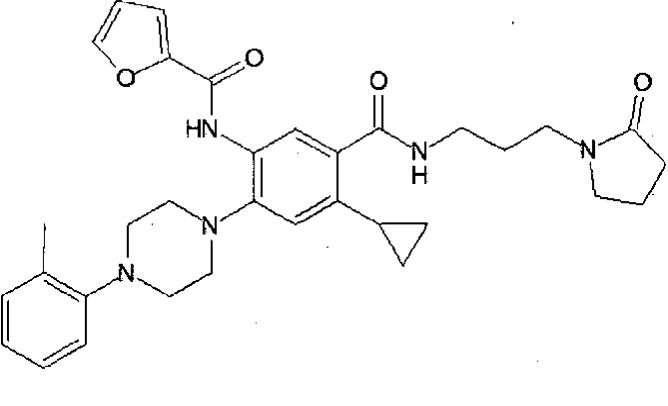
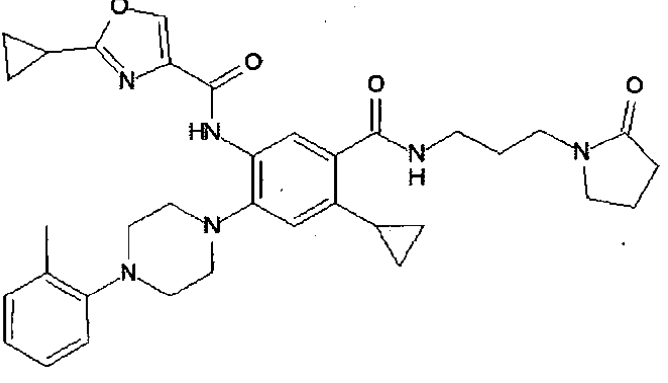
Las definiciones precedentes de la presente memoria descriptiva referentes a los compuestos de fórmula (I), que incluyen la definición de los radicales y formas de realización preferidas de la misma, son válidas y aplicables sin restricciones a los compuestos según se indica en las sub-fórmulas (IA), (IB), (IC) y sus sales si correspondiere.

5 Las formas de realización muy preferidas son los compuestos de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-C) enumeradas en la Tabla 1.

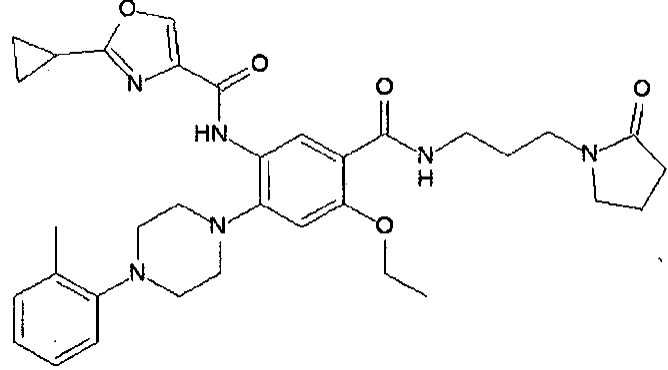
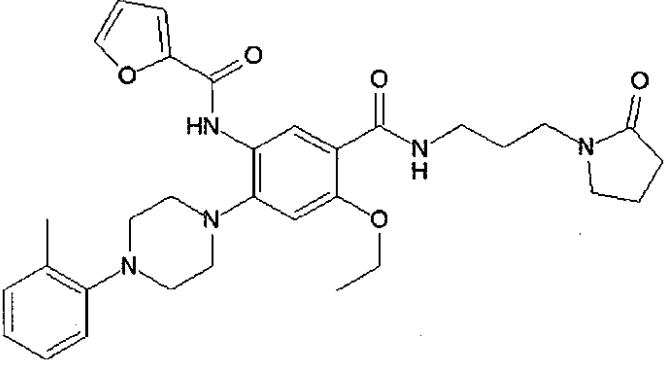
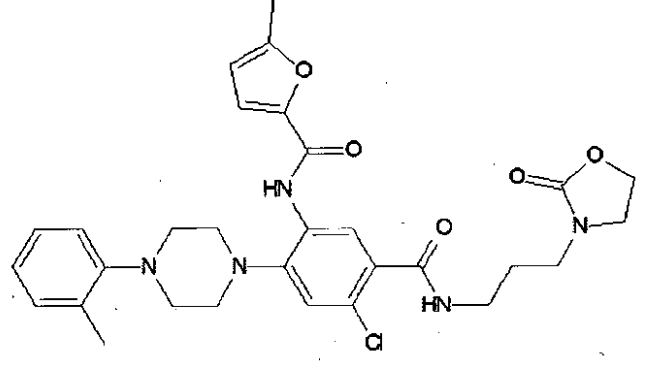
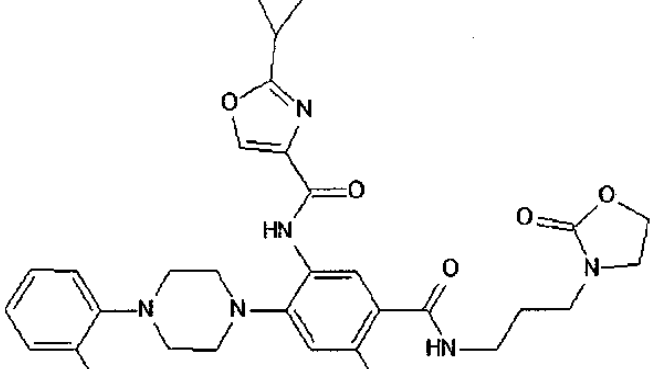
Tabla 1: Compuestos de fórmulas (I), (I-A), (I-B), (I-C). Ensayo A: Ejemplo 17; Ensayo B: Ejemplo 18.

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	0 > 5 μ M + > 1-5 μ M ++ 0,1-1 μ M +++ < 0,1 μ M	0 > 5 μ M + > 1-5 μ M ++ 0,1-1 μ M +++ < 0,1 μ M
	+	
	+++	++
	39% @ 3 μ M	

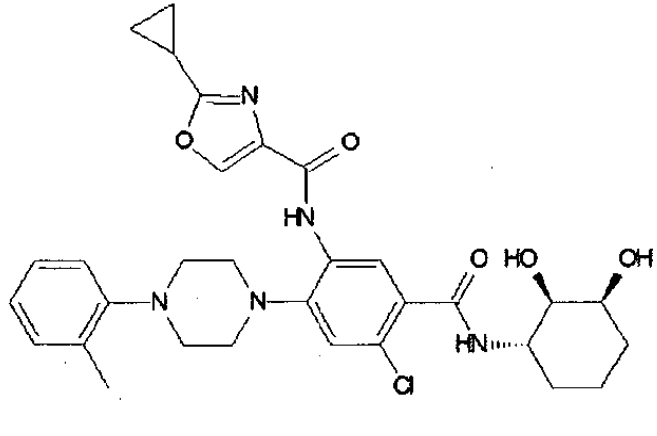
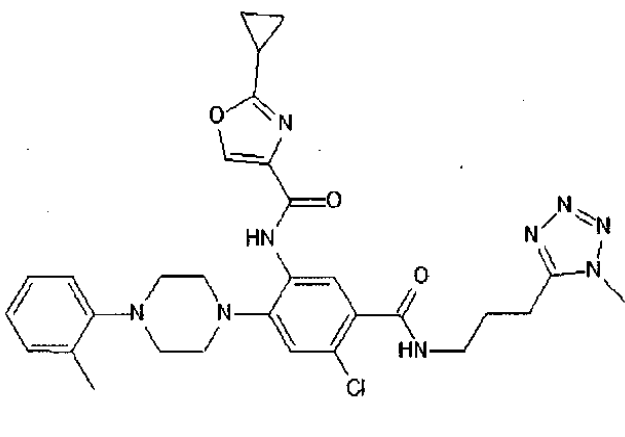
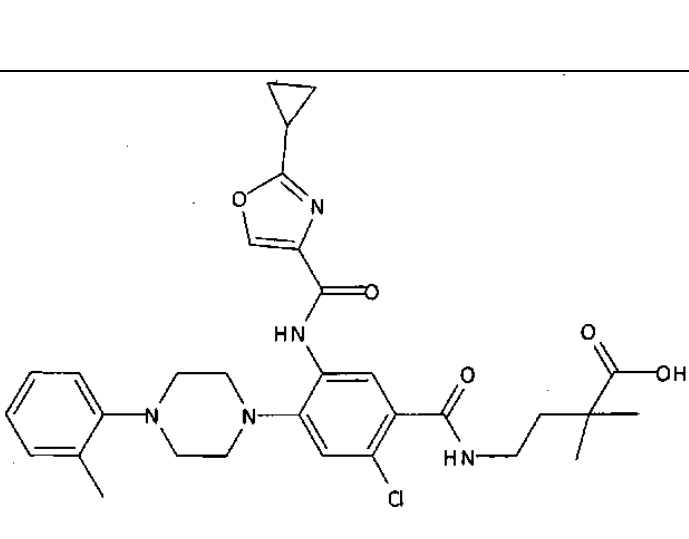
	<p>+++</p>	<p>+</p>
	<p>++</p>	
	<p>+++</p>	<p>133% @ 5 μM</p>

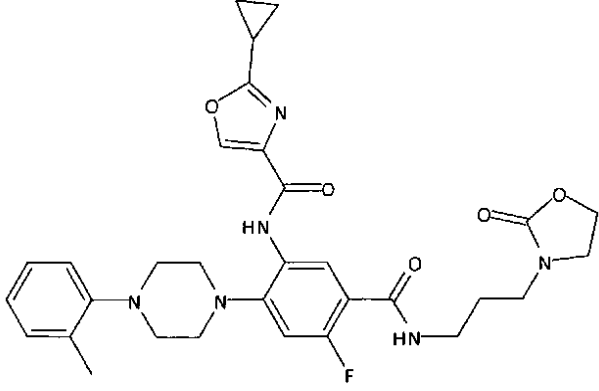
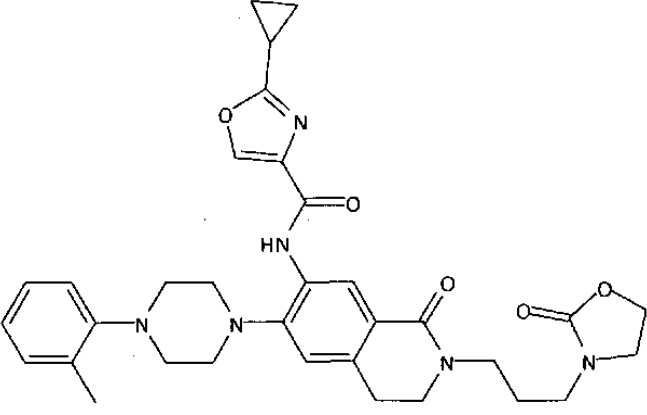
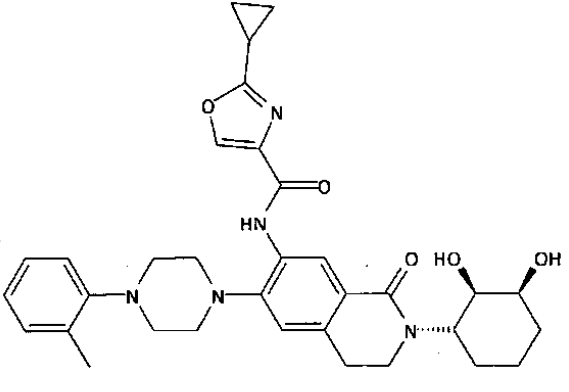
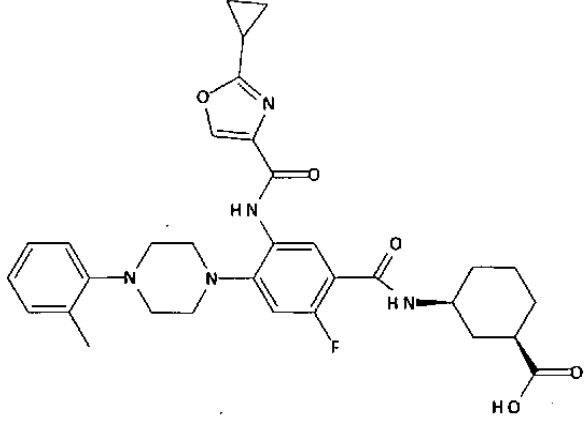
	<p>++</p>	
	<p>++</p>	
	<p>+</p>	
	<p>++</p>	

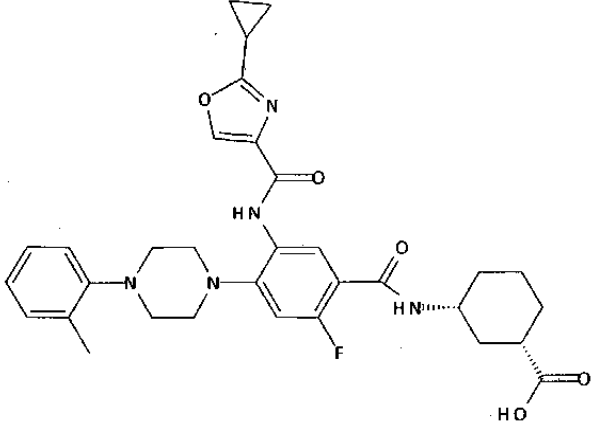
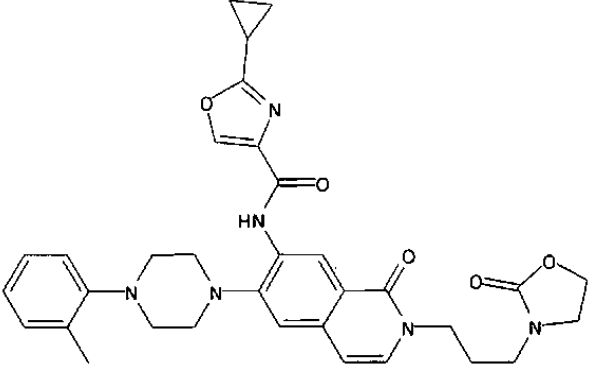
	<p>++</p>	<p>++</p>
	<p>+</p>	
	<p>++</p>	<p>++</p>
	<p>++</p>	<p>++</p>

	<p>+++</p>	<p>++</p>
	<p>+</p>	
	<p>++</p>	
	<p>+++</p>	<p>++</p>

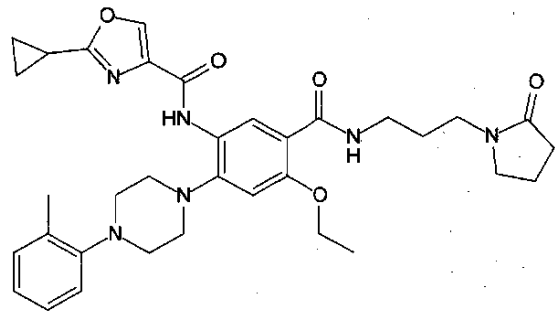
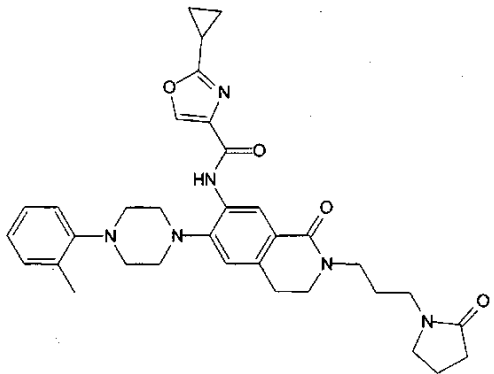
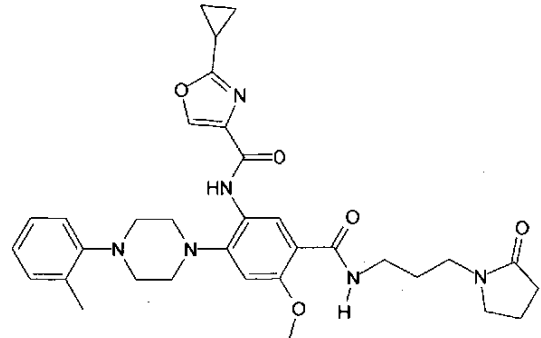
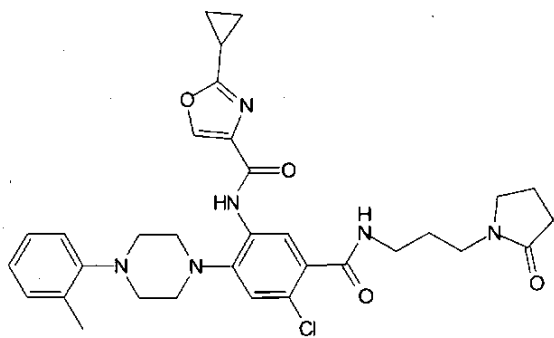
	<p>++</p>	
	<p>++</p>	
	<p>+++</p>	<p>++</p>
	<p>++</p>	<p>+</p>

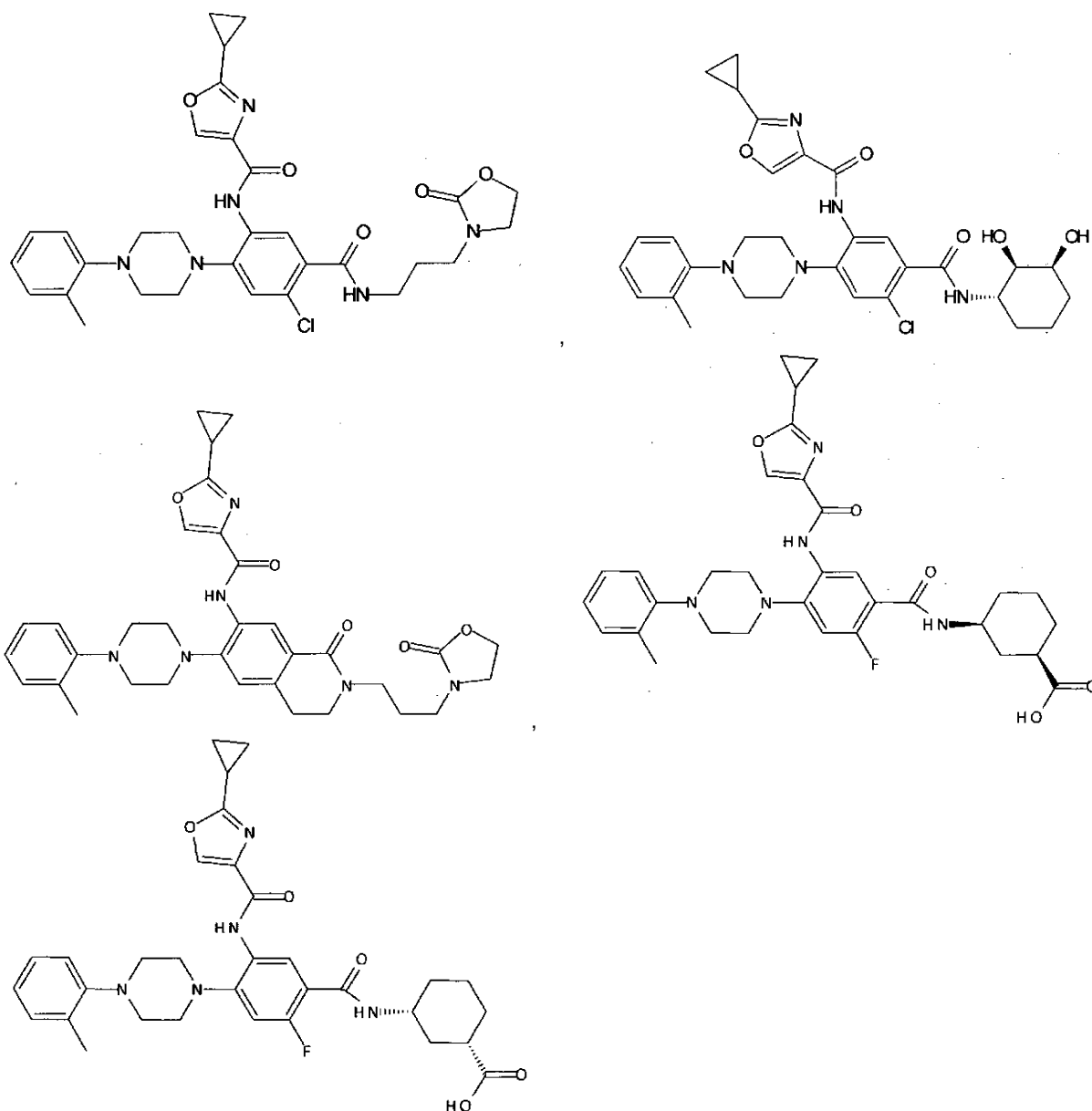
	<p>+++</p>	<p>+</p>
	<p>++</p>	<p>++</p>
	<p>++</p>	<p>46% @ 25 μM</p>

	<p>++</p>	<p>+</p>
	<p>+++</p>	<p>++</p>
	<p>++</p>	<p>+</p>
	<p>+++</p>	

	<p>+++</p>	
	<p>+++</p>	

En particular, las formas de realización preferidas son los compuestos seleccionados entre el grupo





y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

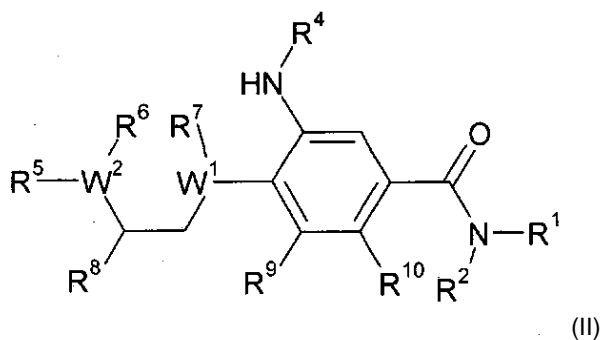
- 5 Los derivados benzamida de acuerdo con la fórmula (I) y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la literatura (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weilo, *Methoden der Organischen Chemie* [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thierrie-Verlag, Stuttgart), es decir bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.
- 10 También se pueden utilizar las variantes que son conocidas *per se*, pero que no se mencionan en la presente con mayor detalle. Si se deseara, los materiales de partida también se pueden formar *in situ* dejándolos en un estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, pero luego convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto de acuerdo con la invención. Por otro lado, es posible conducir la reacción por pasos.
- 15 Las reacciones preferiblemente se llevan a cabo bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas son óxidos de metales, por ejemplo óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxidos de metales alcalino-térreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metales alcalinos (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otras).

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

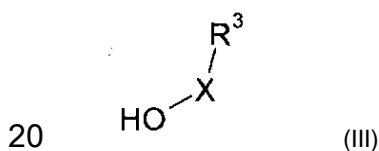
10 Según las condiciones usadas, el tiempo de reacción es de entre unos pocos minutos y 14 días, la temperatura de reacción es de entre aproximadamente -30 °C y 140 °C, normalmente entre -10 °C y 130 °C, con preferencia entre 30 °C y 125 °C.

15 La presente invención también se relaciona con un proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I) que comprenden los pasos de:

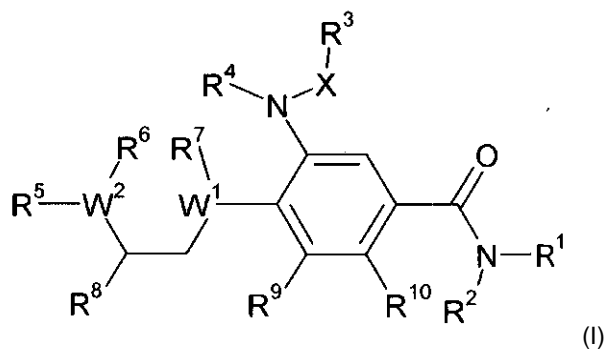
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde W¹, W², R¹, R² y R⁴ a R¹⁰ tienen el significado que se definió precedentemente, con un compuesto de fórmula (III)



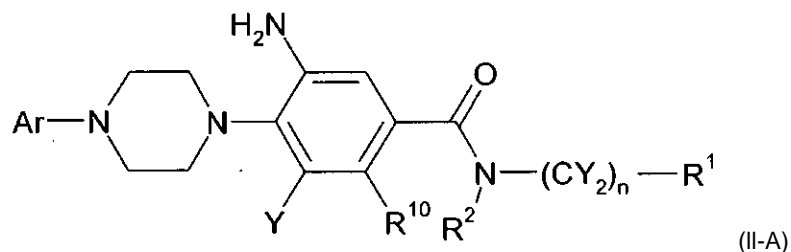
donde R³ y X tienen el significado que se definió precedentemente, para dar un compuesto de fórmula (I)



25 donde W¹, W², R¹ a R¹⁰ y X tienen el significado que se definió precedentemente, y opcionalmente

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

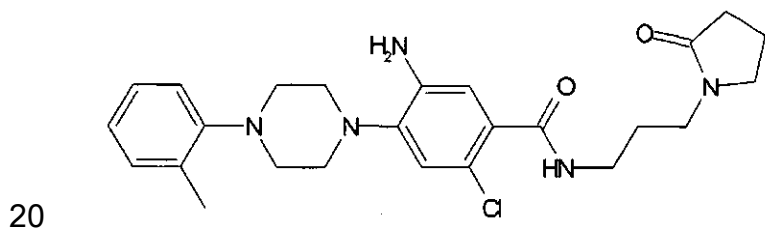
También es objeto de la invención la provisión de compuestos intermediarios de fórmula (II-A)



donde

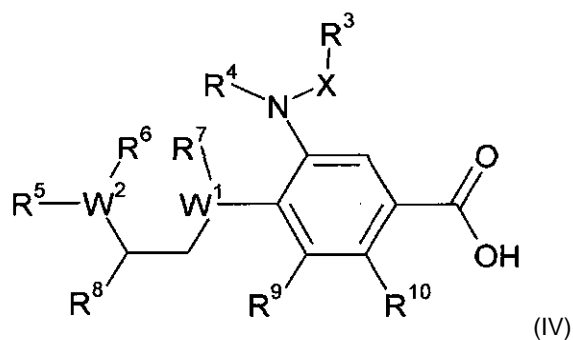
- 5 R¹ denota Het³;
 R² denota H;
 R¹⁰ denota Hal, A, OA, -O(GY₂)_n-OA, NA₂ o Cyc;
 R², R¹⁰ juntos también denotan -(CH₂)₂- o -(CH)₂-;
 Y denota H o A;
- 10 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal;
 Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH;
 Ar denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal;
- 15 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por -O, A o Hal;
 Hal denota F, Cl o Br; y
 n denota 0, 1, 2 o 3.

Un intermediario preferido de fórmula (II-A) es el siguiente compuesto:



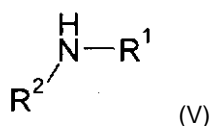
Otro proceso para la elaboración de compuestos de fórmula (I) comprende los pasos de:

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



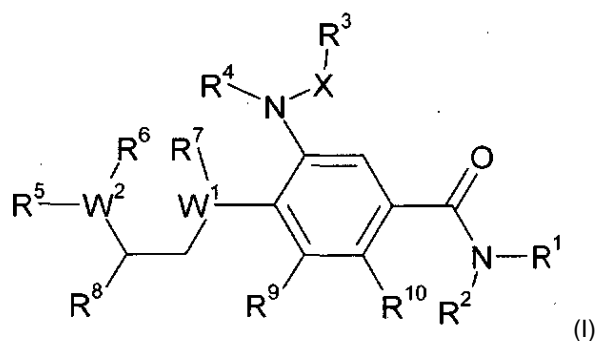
donde W¹, W², R³ a R¹⁰ y X tienen el significado que se define precedentemente,

con un compuesto de fórmula (V)



5 donde R¹ y R² tienen el significado que se define precedentemente,

para dar un compuesto de fórmula (I)



donde W¹, W², R¹ a R¹⁰ y X tienen el significado que se define precedentemente,

y opcionalmente

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

Los derivados benzamida de la fórmula (I) se pueden obtener por medio de la ruta anterior. Los materiales de partida, incluyendo los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V) son conocidos en general por el especialista o se pueden preparar fácilmente utilizando métodos conocidos. Por lo tanto, se puede purificar cualquier compuesto de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V), proveer como productos intermedios y usar como material de partida para la preparación de los compuestos de la fórmula (I). El paso de proceso (a) preferiblemente se lleva a cabo en la presencia de un agente de entrecruzamiento que es un derivado carbodiimida, en particular clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (EDC), y/o en la presencia de un solvente, que en particular es DMF o un ácido orgánico tal como TFA. Se prefiere aún más aplicar ambos EDC y TFA en el paso de proceso (a).

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden modificar, tal como hidrogenar o reducir con metales, para eliminar el cloro, o se puede incorporar una reacción de sustitución, y/o se pueden transformar con un ácido o una base en una sal, preferiblemente con un ácido fuerte. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el especialista en el arte de la química orgánica, estrategias y tácticas químicas, rutas de síntesis, protección de intermedios, procedimientos de clivaje y purificación, aislamiento y caracterización. Las modificaciones químicas generales son conocidas por el especialista en el arte. La halogenación de arilos o la sustitución de hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas preferiblemente se pueden llevar a cabo mediante el uso de POCl₃ o SOCl₂, PCI₅, SO₂Cl₂. En algunos casos también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar entre 0 °C y reflujo dependiendo de la tarea de halogenar una estructura piridona o un

ácido carboxílico o un ácido sulfónico. También se ajustará el tiempo entre minutos y varias horas o aún durante la noche. De manera similar, la alquilación, la formación de éteres, la formación de ésteres, la formación de amida son conocidas por el especialista en el arte. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en la presencia de un catalizador de Pd, ligandos y bases apropiadas, preferiblemente una sal carbonato, fosfato, borato de sodio, potasio o cesio. También se pueden usar bases orgánicas, como Et₃N, DIPEA o el más básico DBU. Asimismo, pueden variar los solventes, desde tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos hasta agua, y otros. Los catalizadores utilizados comúnmente como Pd (PPh₃)₄ o Pd(OAc)₂, precursores tipo PdCh de catalizadores PdO han avanzado a algunos más complejos con ligandos más eficientes. En las arilaciones C-C son de utilidad en lugar de ácidos y ésteres borónicos (acoplamiento de Stille) las sales de ariltrifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), organosilanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de zinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esto también se puede transferir a las arilaciones N y O. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el especialista en el arte con respecto a la N-arilación y aún de anilinas deficientes en electrones (Biscoe et al., *JACS* 130: 6686 (2008)), y con cloruros de arilo y anilinas (Fors et al., *JACS* 130: 13552 (2008)), así como para la O-arilación mediante el uso de catálisis con Cu y catálisis con Pd.

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

Con respecto a lo definido precedentemente, se puede observar que las expresiones "sal farmacéuticamente aceptable" y "sal fisiológicamente aceptable", que se usan indistintamente en la presente, en este sentido significarán un ingrediente activo que comprende un compuesto de acuerdo con la invención en la forma de una de sus sales, en particular si esta forma de sal imparte propiedades farmacocinéticas mejoradas al ingrediente activo en comparación con la forma libre del ingrediente activo o cualquier otra forma de sal del ingrediente activo utilizada con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente aceptable del ingrediente activo también puede proveer este ingrediente activo por primera vez con una propiedad farmacocinética deseada que no tenía con anterioridad y aún puede tener un efecto positivo sobre la farmacodinámica de este ingrediente activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar para modular un receptor de la FSH, en particular en la presencia de FSH. El término "modulación" denota cualquier cambio en la transducción de señales mediada por FSHR, que se basa en la acción de los compuestos específicos que se describen en la presente de poder interactuar con el FSHR blanco de una manera tal que posibilita el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por una gran afinidad tal por el FSHR, lo cual asegura una unión confiable y preferiblemente una modulación alostérica positiva del FSHR. Más preferiblemente, las sustancias son mono-específicas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el único blanco de FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" – en un sentido no taxativo – se relaciona con cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el blanco, en particular un enlace o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, pares de iones, puentes de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor y semejantes. Dicha asociación

también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como secuencias de péptidos, proteínas o nucleótidos. La interacción de receptor/ligando de la presente se caracteriza por una gran afinidad, una gran selectividad y una reactividad cruzada mínima o aún ausente con otras moléculas blanco para excluir efecto no saludables y perjudiciales en el sujeto tratado.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente presentan una actividad biológica ventajosa, que se puede demostrar fácilmente en ensayos basados en cultivos celulares, por ejemplo, los ensayos que se describen en la presente o en el arte previo (véase, por ejemplo, WO 2002/09706). En dichos ensayos, los compuestos de acuerdo con la invención preferiblemente presentan y causan un efecto agonista. Se prefiere que los compuestos de la invención tengan actividad agonista del FSHR, expresada por un valor de EC₅₀ estándar menor de 5 iM, más
10 preferiblemente menor de 1 iM, más preferiblemente aún menor de 0,5 iM, con mayor preferencia menor de 0,1 iM. La "EC₅₀" es la concentración efectiva de un compuesto a la cual se obtiene el 50% de la respuesta máxima de la que se hubiera obtenido con la FSH.

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

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

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, en particular seres humanos; roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para la investigación experimental, al proporcionar un modelo para el tratamiento de una enfermedad humana.

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

45 El uso de acuerdo con los párrafos precedentes de la descripción puede efectuarse en modelos *in vitro* o *in vivo*. La modulación se puede monitorear mediante las técnicas que se describen en el transcurso de la presente descripción. El uso *in vitro* preferiblemente se aplica a muestras de humanos que padecen trastornos de fertilidad. Las pruebas con varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos permiten seleccionar aquel ingrediente activo que es el más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La dosificación *in vivo* del derivado elegido ventajosamente se ajusta previamente a la susceptibilidad al FSHR y/o a la severidad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos *in vitro*. Por ello, mejora considerablemente la eficacia terapéutica.

50 Un medicamento comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados, sales, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones. La invención se relaciona con un medicamento que comprende por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo.

55 Un "medicamento" es cualquier agente en el campo de la medicina que comprende uno o más compuestos de la fórmula (I), o preparaciones con los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica) y se puede usar en la profilaxis, una terapia, el seguimiento o el cuidado posterior de los pacientes que padecen enfermedades que están asociadas con la actividad del FSHR, de una manera tal que se podría establecer

una modificación patológica de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo, por lo menos temporalmente.

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

10 Un "adyuvante" denota cada sustancia que permite, intensifica o modifica una respuesta específica contra el ingrediente activo de la invención si se administra de manera simultánea, concurrente o sucesiva. Los adyuvantes conocidos para las soluciones inyectables comprenden, por ejemplo, composiciones de aluminio, tales como hidróxido de aluminio o fosfato de aluminio, saponinas, tal como QS21, muramildipéptido o muramiltripéptido, proteínas, tales como gamma-interferón o TNF, M59, escualeno o polioles.

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

25 Un conjunto (kit) consiste en envases separadas de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento. El conjunto comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El conjunto puede comprender, por ejemplo, ampollas separadas, cada una de las cuales contiene una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención y/o sales farmacéuticamente aceptables, derivados, solvatos y estereoisómeros del mismo, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un ingrediente activo de otro medicamento en una forma disuelta o liofilizada.

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

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

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

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

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

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

10 Por lo tanto, la invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo por lo menos un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables del mismo, junto con adyuvantes farmacéutica tolerables para una administración por vía oral, opcionalmente en combinación con por lo menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. Ambos ingredientes farmacéuticos activos se proveen particularmente en una cantidad eficaz. Las divulgaciones previas de la presente descripción con relación a la ruta de administración y los productos combinados, respectivamente, son válidas y se aplicarán sin restricciones a la combinación de ambas características, si fuera necesario.

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

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

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

30 Aunque la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención será determinada en última instancia por el médico o veterinario a cargo teniendo en cuenta numerosos factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere del tratamiento, la severidad de la condición, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo, un carcinoma de colon o mama, generalmente se encuentra en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el

- 5 rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente comprende entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total será la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como una fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Cabe suponer que dosis similares serán adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas precedentemente.
- 10 La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como un medicamento en la medicina de humanos y veterinaria. Los compuestos de la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Se prefiere particularmente que las enfermedades sean trastornos de fertilidad.
- 15 Se prefiere en particular la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida, incluyendo la fertilización *in vitro*, el hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, incluyendo algunos tipos de falla de la espermatogénesis.
- 20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Además, los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar en la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Los compuestos de la fórmula (I) y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos también se pueden emplear como intermediarios en la preparación de otros ingredientes activos de medicamentos. El medicamento preferiblemente se prepara de una manera no química, por ejemplo, mediante la combinación del ingrediente activo con por lo menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido, y opcionalmente junto con uno solo o más sustancias activas adicionales en una forma de dosificación apropiada.
- 25 Se proveen compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Otro objeto de la invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de trastornos de fertilidad. La divulgación previa de la presente descripción referida a los compuestos de la fórmula (I), incluyendo cualquier forma de realización preferido de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y sus sales para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de los trastornos de fertilidad.
- 30 Los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o después del inicio de una enfermedad una vez o varias veces a modo de una terapia. Los compuestos mencionados precedentemente y los productos médicos del uso que se describe en la presente se utilizan en particular para un tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia hasta algún grado uno o más síntomas de un trastorno o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o de condiciones patológicas. Se considera al monitoreo como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren a intervalos distintos, por ejemplo con el fin de reforzar la respuesta y erradicar por completo los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se pueden aplicar un compuesto idéntico o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aún prevenir el inicio de los trastornos asociados con la actividad del FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surjan y continúan. Los trastornos implicados en la invención preferiblemente son trastornos de fertilidad.
- 35 Un tratamiento profiláctico resulta aconsejable si el sujeto presenta cualquier condición previa de las condiciones fisiológicas o patológicas mencionadas precedentemente, tal como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad que tuvo lugar previamente.
- 40 El alcance de la presente invención provee por primera vez nuevos compuestos benzamida de la fórmula (I). Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son moduladores fuertes y selectivos del receptor de la FSH. Su selectividad por el receptor de la FSH es 10 mayor que por el receptor de LH y aún 100 veces mayor que por el receptor de TSH, en tanto la IC50 alcanza a más de 10 μ M sobre los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) no relacionados o los blancos que no son GPCR. Los derivados benzamida de la presente para usar en la regulación y/o modulación de la cascada de señales del FSHR se pueden aplicar ventajosamente como una herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno debidos a la señalización del FSHR.
- 45 Por ejemplo, los compuestos de la invención son de utilidad *in vitro* como herramientas únicas para comprender el rol biológico de la FSH, incluyendo la evaluación de los numerosos factores que se cree que afectan y que son afectados por la producción de FSH y la interacción de la FSH con el FSHR (por ejemplo, el mecanismo de transducción de

señales/activación del receptor de la FSH). Los compuestos de la presente también son de utilidad en el desarrollo de otros compuestos que interactúan con el FSHR dado que los compuestos de la presente proveen una importante información sobre la relación de estructura-actividad (SAR) que facilitará dicho desarrollo. Los compuestos de la presente invención que se unen al FSHR se pueden usar como reactivos para detectar el FSHR sobre células vivas, células fijadas, en fluidos biológicos, en homogeneizados tisulares, en materiales biológicos naturales purificados, etc. Por ejemplo, al marcar dichos compuestos, es posible identificar células que presentan FSHR sobre sus superficies. Además, basado en su capacidad para unirse al FSHR, los compuestos de la presente invención se pueden usar en una tinción in situ, FACS (clasificación de células activadas por fluorescencia), transferencia Western, ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima), etc., purificación de receptores o en la purificación de células que expresan al FSHR sobre la superficie celular o dentro de células permeabilizadas.

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

Los inhibidores de bajo peso molecular se pueden aplicar ya sea solos y/o en combinación con mediciones físicas para diagnosticar la eficacia del tratamiento. Los medicamentos y las composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y el uso de dichos compuestos para tratar las condiciones mediadas por el FSHR es un novedoso abordaje promisorio para un amplio espectro de terapias que causan una mejora directa e inmediata en el estado de salud, ya sea en el hombre como en animales. El impacto constituye un beneficio especial para combatir eficientemente la esterilidad, ya sea solo o en combinación con otros tratamientos inductores de fertilidad. En particular, los compuestos de la invención potencian el efecto nativo de la FSH tanto para inducir la ovulación como en una tecnología de reproducción asistida. Las nuevas entidades químicas biodisponibles y activos por vía oral de la invención mejoran la conveniencia para los pacientes y el cumplimiento con los médicos.

Los compuestos de la invención con activos en la selección primaria (CHO con o sin FSH), selectivos en la selección secundaria (ninguna o baja actividad contra TSHR y LHR) y potentes en el ensayo con estradiol en células granulosas. No se observó hERG ni ningún otro efecto tóxico in vitro.

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

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

Las técnicas que son esenciales de acuerdo con la invención se describen con detalle en la descripción. Otras técnicas que no se describen con detalle corresponden a métodos estándar conocidos con los cuales está familiarizado un especialista en el arte, o las técnicas se describen con mayor detalle en las referencias, solicitudes de patente o la literatura estándar citadas. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes de aquellos que se describen en la presente en la práctica o evaluación de la presente invención, más adelante se describen ejemplos adecuados. Los siguientes ejemplos se proveen con fines ilustrativos, y no en un sentido limitativo. En los ejemplos, se usan reactivos y soluciones amortiguadoras estándar que están libres de actividades contaminantes (cuando resultara práctico). Los ejemplos se deben considerar en particular de manera tal que no se limiten a las combinaciones de características, pero las características indicativas se pueden combinar sin restricciones, nuevamente si se resuelve

el problema técnico de la invención. De manera similar, las características de cualquier reivindicación se pueden combinar con las características de una o más de las otras reivindicaciones.

- 5 En los siguientes ejemplos, el término “aislamiento y purificación convencionales” significa: si fuera necesario, se agregó agua, se ajustó el pH, si fuera necesario, a un valor de entre 2 y 10, dependiendo de la constitución del producto final, la mezcla se extrajo con acetato de etilo o diclorometano, se separaron las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice y/o mediante cristalización. Los valores R_f se determinaron sobre gel de sílice. El eluyente era acetato de etilo/metanol 9:1.

Descripción estándar del equipo analítico

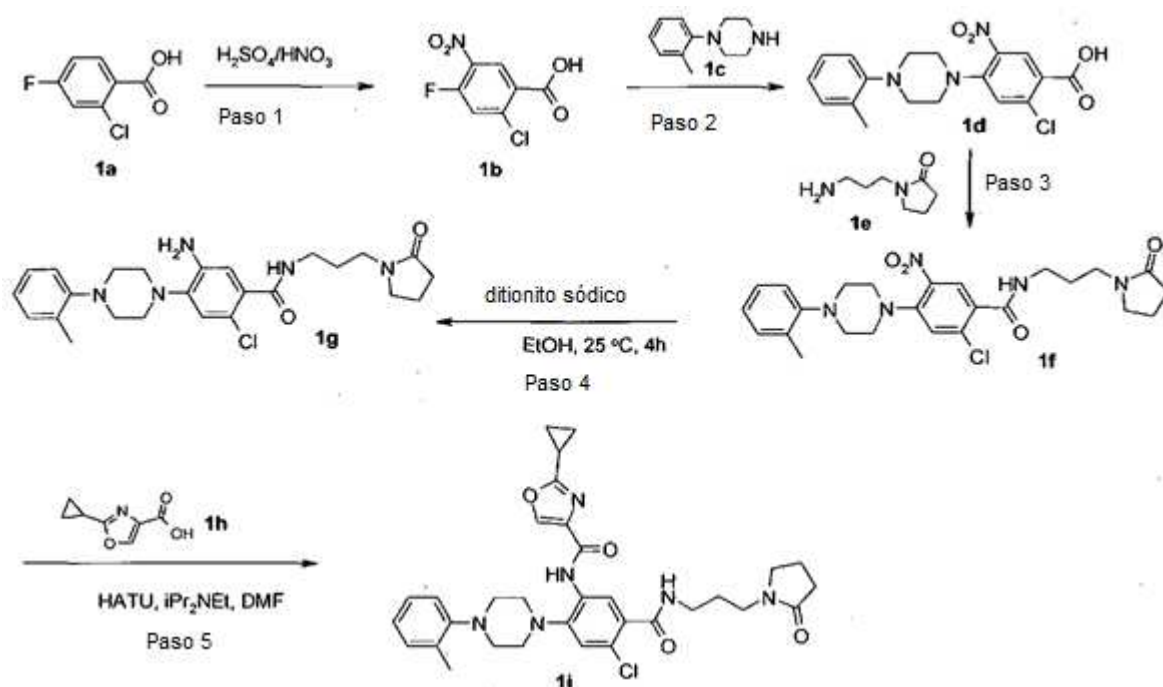
- 10 Los espectros de RMN se adquirieron con un espectrómetro Varian ^{Unit}Inova 400 MHz RMN equipado con una sonda Automation Triple Broadband (ATB). La sonda ATB se ajustó simultáneamente para ¹H, ¹⁹F y ¹³C. Para los espectros típicos de ¹H RMN, el ángulo del pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridas y el ancho de espectro era de 16 ppm (-2 ppm a 14 ppm). Se recolectó un total de 32768 puntos complejos durante el tiempo de adquisición de 5,1 segundos y el retardo de reciclado se definió en 1 segundo. Los espectros se recolectaron a 25 °C. Los espectros de ¹H RMN típicamente se procesan con un ensanchamiento de línea de 0,2 Hz y un rellenado cero a 131072 puntos antes de la transformación por Fourier.

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

- 25 Método B (*Polar Stop-Gap*): Se usó un equipo Agilent Zorbax Bonus RP, 2.1 x 50 mm, 3,5 μm, a una temperatura de 50 °C y a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min, 2 μl de inyección, fase móvil: (A) agua con 0,1% de ácido fórmico y 1% de acetonitrilo, fase móvil (B) metanol con 0,1% de ácido fórmico; tiempo de retención indicado en minutos. Detalles del método: (I) corridas con una bomba binaria G1312B con detector de arreglo de diodos UV/Vis G1315C y un espectrómetro de masa Agilent 6130 en modo de electroatomización de iones positivo y negativo con detección UV a 220 y 254 nm con un gradiente de 5-95% de (B) según un gradiente lineal de 2,5 min, (II) retención por 0,5 min a 95% de (B), (III) disminución de 95-5% de (B) en un gradiente lineal de 0,1 min y (IV) retención por 0,29 min a 5% de (B).

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

- 35 **EJEMPLO 1:** Ruta sintética para obtener [4-cloro-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il) propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico (1i)



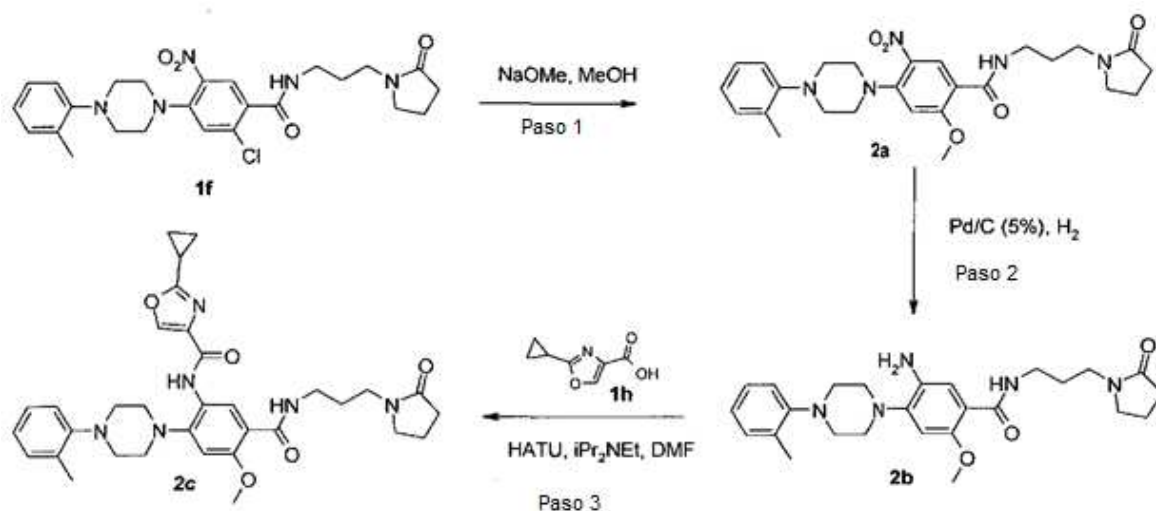
Paso 1: Se colocó ácido 2-cloro-4-fluoro-benzoico 1a (5,0 g, 28,64 mmol) en ácido sulfúrico (20,0 mL) y se enfrió a 0°C. Se agregó ácido nítrico (10,0 ml) muy cuidadosamente y lentamente. La reacción se agitó a 0 - 25 °C por 6h. El sólido blanco se filtró y se lavó con agua y se secó a 40 °C bajo vacío y se usó en el siguiente paso.

- 5 Paso 2: A una solución de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico 1b (2,0 g, 9,1 mmol) en DMF (20,0 mL) se agregó carbonato de potasio (2,51 g, 18,21 mmol) lentamente seguido por 1-o-tolil- piperazina 1e (1,9 g, 10,93 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. se agregó cuidadosamente agua y la solución se acidificó a pH 5,0 usando 1N HCl para dar sólido amarillo el cual se filtró y se secó.
- 10 Paso 3: A una solución de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (1,0 g, 2,6 mmol) en DMF se agregó HATU (2,0 g, 5,32 mmol) y se agitó por 4 min. Se agregó *N,N*- diisopropiletilamina (2,3 mL, 13,30 mmol) y la solución se agitó por otros 4 min. Se agregó 1-(3-Amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,56 ml, 3,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se colocó 1f crudo al siguiente paso.
- 15 Paso 4: 2-Cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1 -il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1 -il)- benzamida 1f (0,7 g, 1,40 mmol) se colocó en etanol (20,0 mL). Se disolvió ditionito sódico (0,98 g, 5,6 mmol) en agua (10,0 ml) y se agregó a éste. La reacción se agitó a 45 °C por 6h. Se enfrió y el etanol se sometió a un rotavapor. Se extrajo 1g crudo con diclorometano y se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/MeOH (10%) (376 mg, 57%).
- 20 Paso 5: A una solución de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (122,2 mg, 0,79 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó HATU (404,4 mg, 1,06 mmol) y se agitó por 3 min. Se agregó *N,N*- diisopropiletilamina (0,46 mL, 2,66 mmol) seguido por 5-amino-2-cloro-N- [3-(2-oxo-pirrolidin- 1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1g (250,0 mg, 0,53 mmol) en DMF (5,0 mL) y la reacción se agitó a 25 °C por 16h. LCMS indicó la finalización de la reacción. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y los contenidos se extrajeron con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el 1i crudo se purificó en HPLC preparativa usando agua/metanol (0,1 %TFA) (42,0 mg, 13%).
- 25

LCMS (ESI) 605 (M+H);

¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,00-1,14 (m, 4H) 1,76- 1,90 (m, 2H) 1,99-2,18 (m, 3H) 2,31 - 2,41 (m, 5H) 3,02 - 3,13 (m, 3H) 3,17 - 3,23 (m, 4H) 3,32 - 3,42 (m, 4H) 3,50 (t, *J*= 7,08 Hz, 2H) 6,88 - 7,06 (m, 2H) 7,11 - 7,25 (m, 3H) 8,31 (s, 1H) 8,52 (s, 1H).

- 30 **EJEMPLO 2A:** Ruta sintética para obtener [4-metoxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-2- (4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 2c



5 Paso 1: A una solución de 2-cloro-5-nitro-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1f (350,0 mg, 0,70 mmol) en metanol (10,0 ml) se agregó metóxido de sodio (378,1 mg, 7,0 mmol) y la reacción se agitó a 45 °C por 6h. La mezcla de la reacción se concentró, se agregó cuidadosamente agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se concentró. Se purificó 2a crudo sobre gel de sílice usando diclorometano /MeOH (10%) para dar producto (248 mg, 71%).

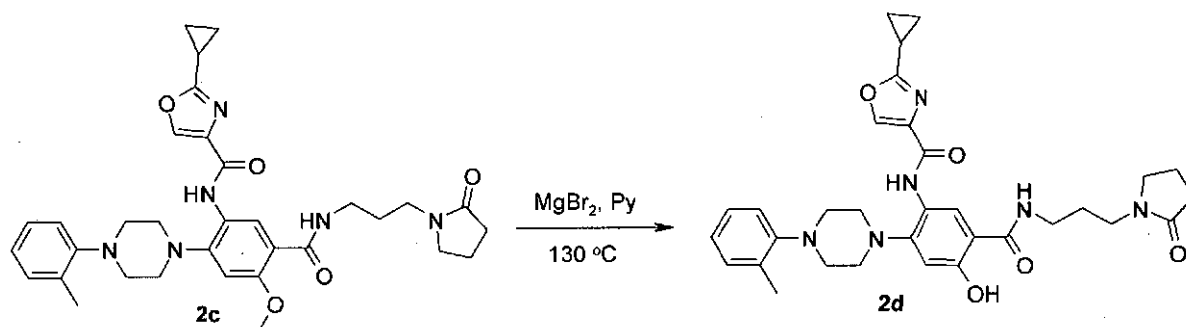
10 Paso 2: Se colocó 2-Metoxi-5-nitro-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 2a (350,0 mg, 0,706 mmol) en etanol y se evacuó y se purgó el nitrógeno. Se agregó a un recipiente que contiene Pd/C (5 % en peso) (300,6 mg, 0,141 mmol) bajo nitrógeno. El recipiente se evacuó nuevamente y la reacción se agitó bajo globo de hidrógeno por 4h. Se retiró el hidrógeno y la reacción se evacuó y se purgó el nitrógeno. El contenido se filtró sobre Celite y se concentró para dar producto crudo 2b que se colocó en el siguiente paso.

15 Paso 3: Se colocó ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (74,8 mg, 0,489 mmol) en DMF (5,0 ml) y se agregó HATU (212,3 mg, 0,558 mmol) y se agitó por 3 min. Se agregó *N,N*- diisopropiletilamina (0,243 mL, 1,396 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente por 3 min. Se agregó 5-amino-2-metoxi-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-*o*-tolil-piperazin- 1-il)-benzamida 2b (130,0 mg, 0,279 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto crudo 2c que se purificó sobre HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente.

LCMS (ESI) 601 (M+H);

20 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,08 - 1,13 (m, 4H) 1,80 (t, J=6,54 Hz, 2H) 1,99 - 2,18 (m, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,35 - 2,41 (m, 2H) 3,12 - 3,17 (m, 8H) 3,33 - 3,42 (m, 4H) 3,47 (t, J=7,13 Hz, 2H) 4,01 (s, 3H) 6,79 - 7,05 (m, 2H) 7,09 - 7,30 (m, 3H) 8,27 (s, 1H) 8,88 (s, 1H).

EJEMPLO 2B: Ruta sintética para obtener [4-hidroxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- propilcarbamoi]-2-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 2d

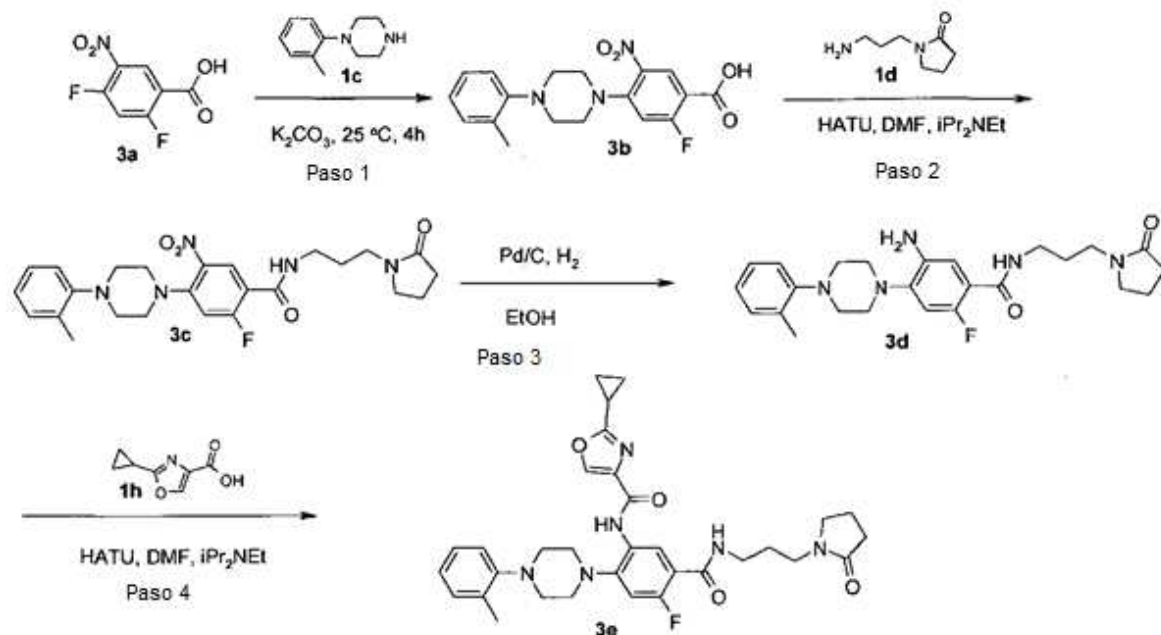


25 A una solución de [4-metoxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1- il)-propilcarbamoi]-2- (4-*o*-tolil-piperazin-1- il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 2c (40,0 mg, 0,067 mmol) en piridina (5,0 mL) se agregó bromuro de magnesio

(49,0 mg, 0,268 mmol). La reacción se agitó a 130 °C por 16h. Se enfrió, se concentró y el 2d crudo se disolvió en una mezcla de metanol/ agua y se purificó sobre HPLC preparativa usando metanol/agua como eluyente. LCMS (ESI) 587 (M+H);

5 ^1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm 1,14 (d, $J=2,34$ Hz, 4H) 1,70 - 1,85 (m, 2H) 2,00 - 2,14 (m, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,42 (d, $J=8,30$ Hz, 2H) 3,04 - 3,19 (m, 8H) 3,31 - 3,45 (m, 4H) 6,76 (s, 1H) 6,92-7,04 (m, 1H) 7,18 (d, $J=13,42$ Hz, 3H) 7,85- 7,99 (m, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,70 (s, 1H) 9,41 - 9,60 (m, 1H) 12,83 (s, 1H).

EJEMPLO 3: Ruta sintética para obtener [4-fluoro-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]- 2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 3c



10 Paso 1: Se colocó ácido 2,4-difluoro-5-nitro-benzoico 3a (1,0 g, 4,9 mmol) en DMF (20 ml) y se agitaron carbonato de potasio (1,36 g, 9,84 mmol), 1-o-tolil-piperizina 1c (1,29g, 7,35 mmol) a 25 °C por 16h. LCMS indicó la formación de regio-isómeros. Se filtró y el sólido se lavó con metanol (100 mL). Se aplicó HPLC preparativa y los productos se separaron. El producto deseado 3b se confirmó mediante análisis de RMN y se tomó para el siguiente paso.

LCMS (ESI) 360 (M+H);

15 ^1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm 2,30 (s, 3H) 2,97 - 3,06 (m, 3H) 3,25 - 3,34 (m, 4 H) 3,40 (br s, 2H) 6,82 (d, $J=13,13$ Hz, 1H) 6,93 - 7,09 (m, 2H) 7,12 - 7,24 (m, 2H) 8,47 (d, $J=7,81$ Hz, 1H).

20 Paso 2: Se a colocó ácido 2-fluoro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 3b (65,0 mg, 0,18 mmol) en DMF (2,0 mL) y se agregó HATU (137,5 mg, 0,36 mmol) y se agitó por 3 min. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,90 mmol, 0,117 g) y la mezcla se agitó nuevamente por 3 min. Se agregó 1-(3-Amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (38,5 mg, 0,27 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró para dar el producto crudo 3c que se purificó sobre HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente.

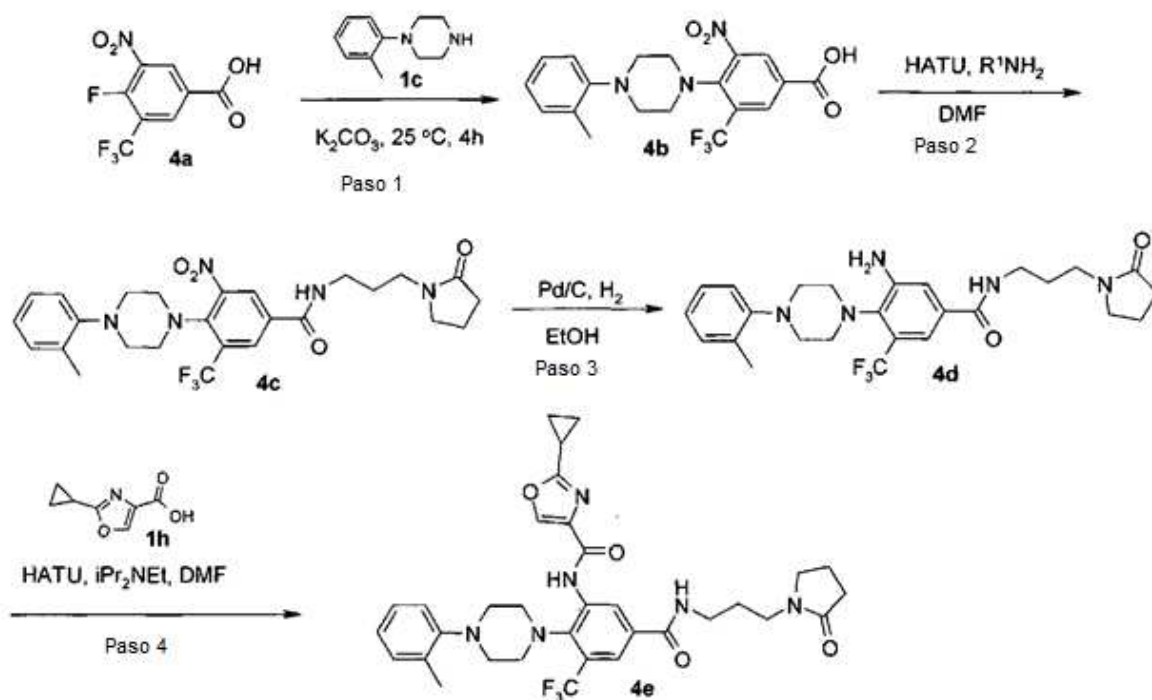
25 Paso 3: A una solución de etanol desgasificado (5,0 mL) y Pd/C (5 % en peso) (48,4 mg, 0,023 mmol) se agregó 2-fluoro-5-nitro-N- [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 3c (55,0 mg, 0,114 mmol) en etanol (1,0 mL). La solución se agitó bajo hidrógeno (1 atm) por 4h, luego se concentró para dar producto crudo 3d.

30 Paso 4: A una solución de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (22,8 mg, 0,149 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó HATU (75,4 mg, 0,198 mmol) y se agitó por 3 min. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,086 mL, 0,496 mmol) seguido por 5-amino-2-fluoro- N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 3d (45,0 mg, 0,099 mmol) en DMF (2,0 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y los contenidos se extrajeron con acetato de etilo dried on sulfato de sodio anhidro, se concentraron y el crudo 3e se disolvió en metanol y se purificó sobre HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente.

LCMS (ESI) 589 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,04-1,18 (m, 4H) 1,65- 1,87 (m, 2H) 1,85-1,92 (m, 1H) 1,99 - 2,18 (m, 3H) 2,33 (s, 5H) 3,07 - 3,20 (m, 8H) 3,32 - 3,41 (m, 4H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 6,91 - 7,02 (m, 1H) 7,10 - 7,20 (m, 5H) 8,23 - 8,34 (m, 1H) 8,67 - 8,78 (m, 1H).

5 EJEMPLO 4: Ruta sintética para obtener [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 4e



10 Paso 1: A una solución de ácido 4-fluoro-3-nitro-5-trifluorometil-benzoico 4a (1,0 g, 3,95 mmol) en DMF (20,0 mL) se agregó lentamente 1-o-tolil-piperazina 1c (835,6 mg, 4,74 mmol) seguido por carbonato de potasio (1,1 g, 7,90 mmol) y la reacción se agitó por 16h. Se agregó 20,0 mL de una solución saturada de cloruro de litio y se extrajo con acetato de etilo y se concentró para dar el crudo 4b.

15 Paso 2: A una solución de ácido 3-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzoico 4b (500 mg, 1,2 mmol) en DMF (5,0 mL) se agregó HATU (928,8 mg, 2,44 mmol) y se agitó por 4 min. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,1 mL, 6,10 mmol) y se agitó por otros 4 min. Se agregó 1-(3-Amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (260,5 mg, 1,83 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el crudo 4c se colocó en el siguiente paso.

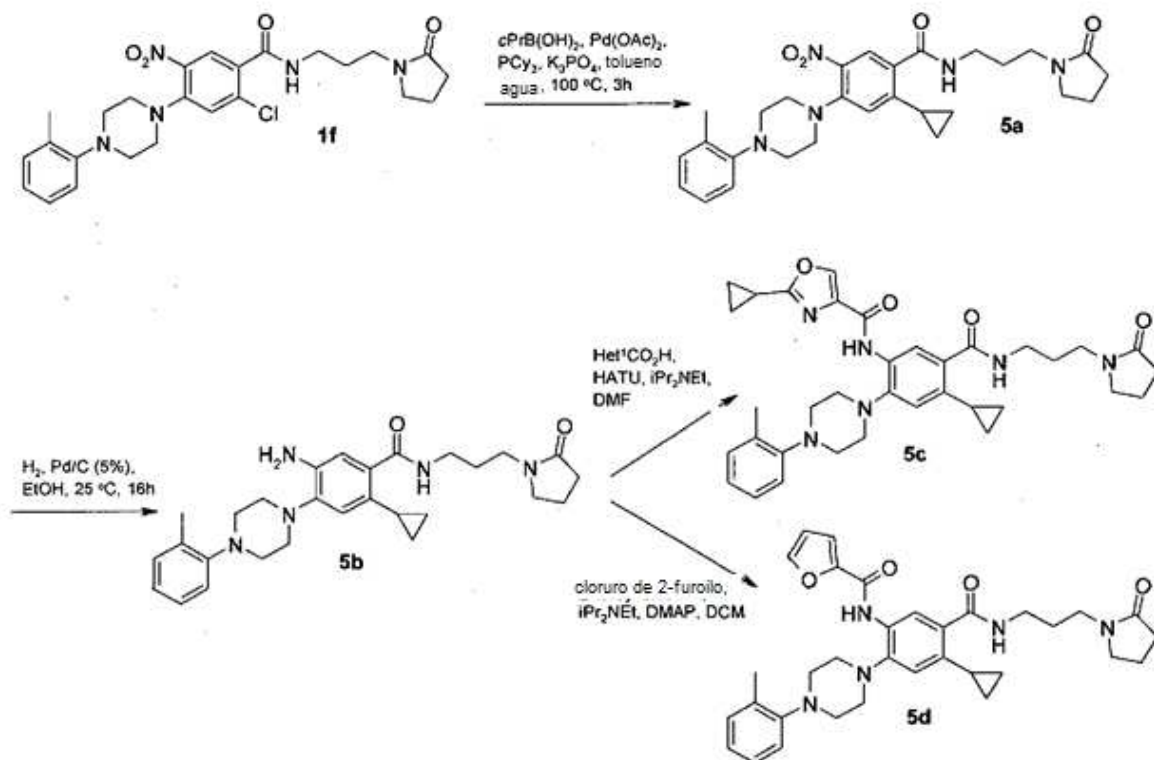
20 Paso 3: Se colocó 3-Nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida 4c (600,0 mg, 1,125 mmol) en etanol y se evacuó y se purgó el nitrógeno. Se agregó a un recipiente que contiene Pd/C (5 % en peso) (23,9 mg, 0,23 mmol) bajo nitrógeno. La solución se evacuó nuevamente y la solución se agitó bajo hidrógeno por 4h. Se retiró el hidrógeno, la reacción se evacuó y se purgó el nitrógeno. El contenido se filtró sobre Celite y se concentró para dar el producto crudo 4d que se colocó en el siguiente paso.

25 Paso 4: A una solución de 3-amino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida 4d (87,0 mg, 0,173 mmol) en DMF (3,0 mL) se agregó HATU (131,4 mg, 0,346 mmol) y se agitó por 4 min. Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,11g, 0,86 mmol) y la solución se agitó por otros 4 min. Se agregó ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (39,6 mg, 0,26 mmol) y la reacción se agitó a 25 °C por 16h. Se agregó una solución saturada de cloruro de litio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el crudo 4e se disolvió en metanol y se purificó sobre HPLC preparativa usando agua/metanol como eluyente.

30 LCMS (ESI) 639 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO- d_2) δ ppm 1,00 - 1,14 (m, 4H) 1,76 (t, $J=6,03$ Hz, 2H) 1,98 - 2,13 (m, 3H) 2,35 - 2,45 (m, 5H) 2,99 - 3,17 (m, 4H) 3,27 - 3,43 (m, 9H) 3,45 - 3,54 (m, 2H) 6,94 - 7,04 (m, 1H) 7,12 - 7,23 (m, 3H) 7,82 (s, 1H) 7,95 (d, $J=2,15$ Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 9,22 (d, $J=2,05$ Hz, 1H) 10,26 (br. s, 1 H).

EJEMPLO 5: Ruta sintética para obtener [4-ciclopropil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 5c y [4-ciclopropil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2- carboxílico 5d



Paso 1: Se combinaron 2-cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1f (200,0 mg, 0,40 mmol, 100 mol%), fosfato de potasio tribásico (169,8 mg, 0,80 mmol, 200 mol%), ácido ciclopropilborónico (41,2 mg, 0,48 mmol, 120 mol%), triciclohexilfosfina (11,2 mg, 0,04 mmol, 10 mol%), y acetato de paladio(II) (4,5 mg, 0,02 mmol, 5 mol%) en tolueno desgasificado (4,0 ml) y se agregó 200 mL de agua. El recipiente se selló y se calentó a 100 °C por 3h y luego la reacción se enfrió y se diluyó con agua y acetato de etilo. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columna (diclorometano a 10% metanol en diclorometano) dio 2-ciclopropil-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5a (161,0 mg; 0,32 mmol; 79,6%) como un sólido amarillo amorfo. LCMS (ESI) 506 (M+H).

Paso 2: Se disolvió 2-ciclopropil-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5a (161,0 mg, 0,32 mmol, 100 mol%) en etanol (8,0 ml) y se agregó paladio sobre carbono (5 % en peso) (67,8 mg, 0,03 mmol, 10 mol%). La reacción se ubicó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó por 16h a temperatura ambiente. La reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró para dar un sólido blanco, 5-amino-2-ciclopropil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5b (155,0 mg, 0,33 mmol), que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) 476 (M+H).

Paso 3-5c: Se combinaron 5-amino-2-ciclopropil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5b (89,0 mg, 0,19 mmol, 100 mol%), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (43,0 mg, 0,28 mmol, 150 mol%) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,56 mmol, 300 mol%) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agregó HATU (106,7 mg, 0,28 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [4-ciclopropil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2- ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 5c (34,0 mg; 0,06 mmol, 29,8%) como un sólido blanco. LCMS (ESI) 611 (M+H);

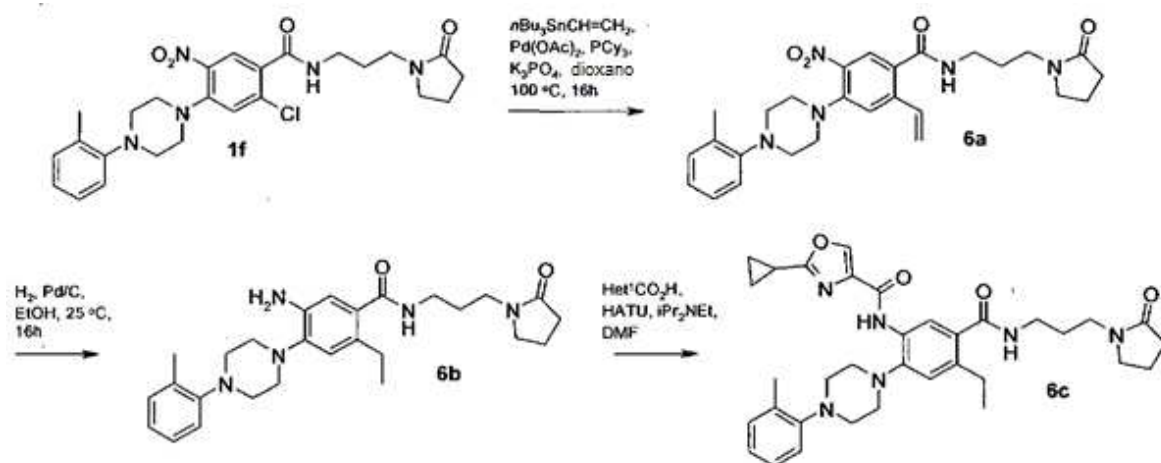
^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,63-0,79 (m, 2H) 0,88- 1,04 (m, 2H) 1,09- 1,19 (m, 4H) 2,04 - 2,13 (m, 2H) 2,36 (s, 5H) 2,99 - 3,11 (m, 4H) 3,17 (d, $J=4,98$ Hz, 4H) 3,40 (d, $J=6,98$ Hz, 4H) 3,48 - 3,64 (m, 2H) 6,96 (s, 2H) 7,12 - 7,27 (m, 3H) 8,31 (s, 1H) 8,40 (s, 1H).

5 Paso 3-5d: A una solución de 5-amino-2-ciclopropil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o- tolil-piperazin-1-il)- benzamida 5b (66,0 mg, 0,14 mmol, 100 mol%) y N,N- diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,42 mmol, 300 mol%) en diclorometano (4,0 ml) se agregó cloruro de furan-2- carbonilo (0,02 ml, 0,21 mmol, 150 mol%) y una cantidad catalítica de N,N- dimetilaminopiridina. La reacción se agitó por 16h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [4-ciclopropil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin- 1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- fenil]-amida de ácido furan-2- carboxílico 5d (39,3 mg; 0,07 mmol, 49,7%) como un sólido blanco opaco.

LCMS (ESI) 570 (M+H);

15 ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 0,64 - 0,81 (m, 2H) 0,90 - 1,05 (m, 2H) 2,04 - 2,14 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,37 - 2,47 (m, 2H) 3,02 - 3,19 (m, 8H) 3,37 - 3,45 (m, 4H) 3,48 - 3,61 (m, 2H) 6,60 - 6,72 (m, 1H) 6,93 - 7,03 (m, 2H) 7,12 - 7,21 (m, 3H) 7,24 - 7,33 (m, 1H) 7,69 - 7,90 (m, 1H) 8,20-8,40 (m, 1H).

EJEMPLO 6: Ruta sintética para obtener [4-etil-5-[3-(2- oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]- 2-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 6c



20 Paso 1: Se disolvieron 2-Cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- benzamida 1f (400,0 mg, 0,80 mmol, 100 mol%), 1M de fosfato de potasio acuoso, tribásico (1,6 ml, 1,60 mmol, 200 mol%), triclorohexilfosfina (22,4 mg, 0,08 mmol, 10 mol%), tributil-vinil-estano (304,4 mg, 0,96 mmol, 120 mol%) y acetato de paladio(II) (9,0 mg, 0,04 mmol, 5 mol%) en 12,0 mL de dioxano en vial de centelleo de 40 ml y el recipiente se selló y se calentó a 100 °C por 16h. La reacción luego se diluyó con agua y acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de dos cromatografías de columna, la primera con diclorometano/metanol y luego con acetato de etilo/metanol, se obtuvo 5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2- vinil-benzamida 6a (41,0 mg, 0,08 mmol, 10,4%) como espuma pura. LCMS (ESI) 492 (M+H).

30 Paso 2: Se disolvió 5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-vinil- benzamida 6a (41,0 mg, 0,08 mmol, 100 mol%) en etanol (4,0 ml) y tetrahydrofurano (1,0 mL) y se agregó paladio sobre carbono (5 % en peso) (17,8 mg, 0,01 mmol, 10 mol%). La reacción se ubicó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó por 16h a temperatura ambiente. La reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró para dar un sólido blanco opaco, 5-amino-2-etil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]- 4-(4-o-tolil-piperazin- 1- il)- benzamida 6b (36,0 mg; 0,08 mmol) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) 464 (M+H).

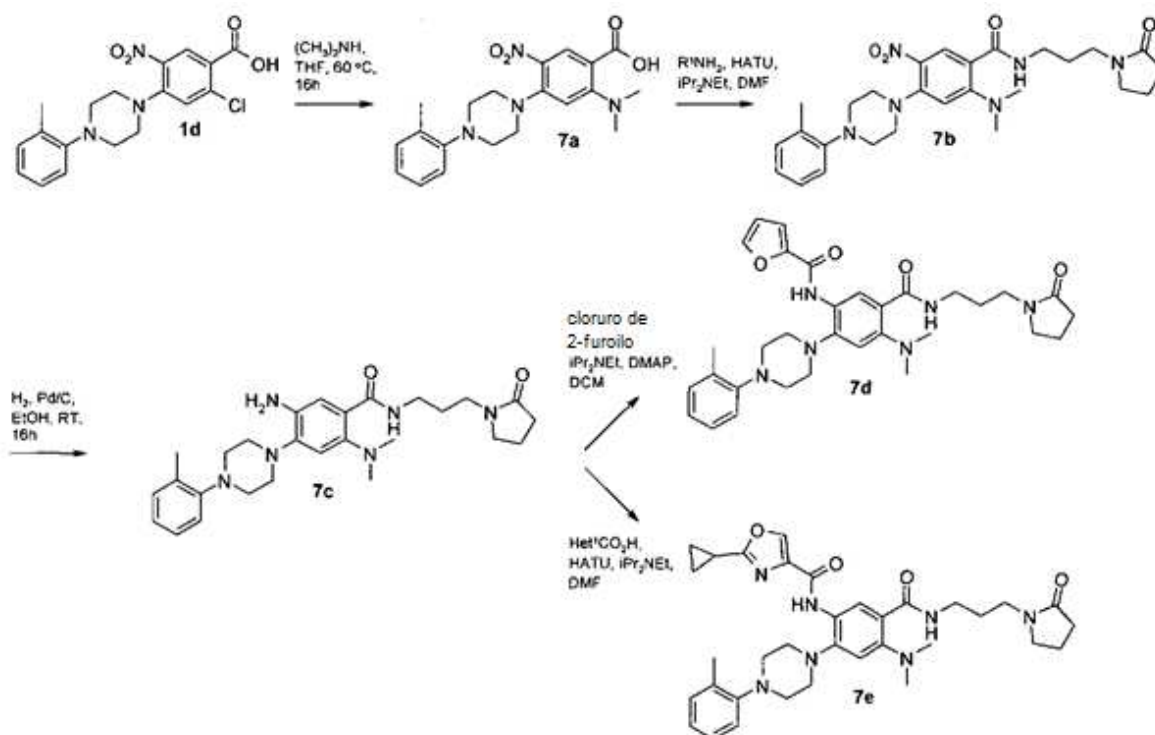
35 Paso 3: Se combinaron 5-Amino-2-etil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- benzamida 6b (36,0 mg, 0,08 mmol, 100 mol%), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (17,8 mg, 0,12 mmol, 150 mol%) y N,N- diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol, 300 mol%) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y se agregó HATU (44,3 mg, 0,12 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de

metanol/diclorometano) para dar 4-etil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico [6c (23,4 mg; 0,04 mmol, 50,3%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) 599 (M+H);

5 ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,12 (d, J=6,64 Hz, 4H) 1,21 (s, 3H) 1,75 - 1,88 (m, 2H) 2,01 - 2,10 (m, 2H) 2,34 (s, 5H) 2,68 - 2,83 (m, 2H) 3,03-3,11 (m, 4H) 3,14-3,19 (m, 4H) 3,32 - 3,42 (m, 4H) 3,46 - 3,56 (m, 2H) 6,92 - 7,02 (m, 1H) 7,11 - 7,19 (m, 3H) 7,20 - 7,25 (m, 1H) 8,28 (s, 1H) 8,37 (s, 1H).

EJEMPLO 7: Ruta sintética para obtener [4-dimetilamino-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2- carboxílico 7d y [4-dimetilamino- 5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2- ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 7e



10 Paso 1: Se disolvió ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (250,0 mg, 0,66 mmol, 100 mol%) en dimetil-amina 2M (8,0 ml; 16,00 mmol) en THF y la reacción se calentó a 60 °C por 16h. La reacción luego se concentró hasta secar y se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente heptano/acetato de etilo) para dar el intermediario ácido anilino 7a (120 mg) como un sólido amarillo pálido. LCMS (ESI) 383 (M-H).

15 Paso 2: Luego, 7a se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) y se agregaron N,N- diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol, 146,71 mol%) y 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2- ona 1e (0,09 ml, 0,63 mmol, 94,08 mol%) seguido por HATU (143,0 mg, 0,38 mmol, 56,53 mol%). La reacción se ejecutó a temperatura ambiente por 16h y luego se diluyó con agua y acetato de etilo. La mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar 2-dimetilamino-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 7b (161,0 mg; 0,32 mmol, 47,6%, 2 pasos) como un sólido amarillo. LCMS (ESI) 509 (M+H).

20 Paso 3: Se disolvió 2-dimetilamino-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]- 4-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- benzamida 7b (161,0 mg, 0,32 mmol, 100 mol%) en etanol (10,0 ml) y tetrahydrofurano (2,0 mL) y se agregó paladio sobre carbono (5 % en peso) (10,0 mol%). La reacción se ubicó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó por 16h a temperatura ambiente. La reacción luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró para dar un sólido blanco opaco, 5-amino-2-dimetilamino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 7c (150,0 mg; 0,31 mmol) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) 479 (M+H).

30 Paso 4-7d: A una solución de 5-amino-2-dimetilamino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4- (4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 7c (91,7 mg, 0,19 mmol, 100 mol%) y N,N- diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,58 mmol, 300 mol%) en

5 diclorometano (4,0 ml) se agregó cloruro de furan-2-carbonilo (0,02 ml, 0,23 mmol, 120 mol%) y una cantidad catalítica de N,N- dimetilaminopiridina. La reacción se agitó por 16h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [4-dimetilamino-5- [3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil- piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2- carboxílico 7d (50,0 mg; 0,09 mmol, 45,6%) como un sólido blanco opaco.

LCMS (ESI) 573 (M+H);

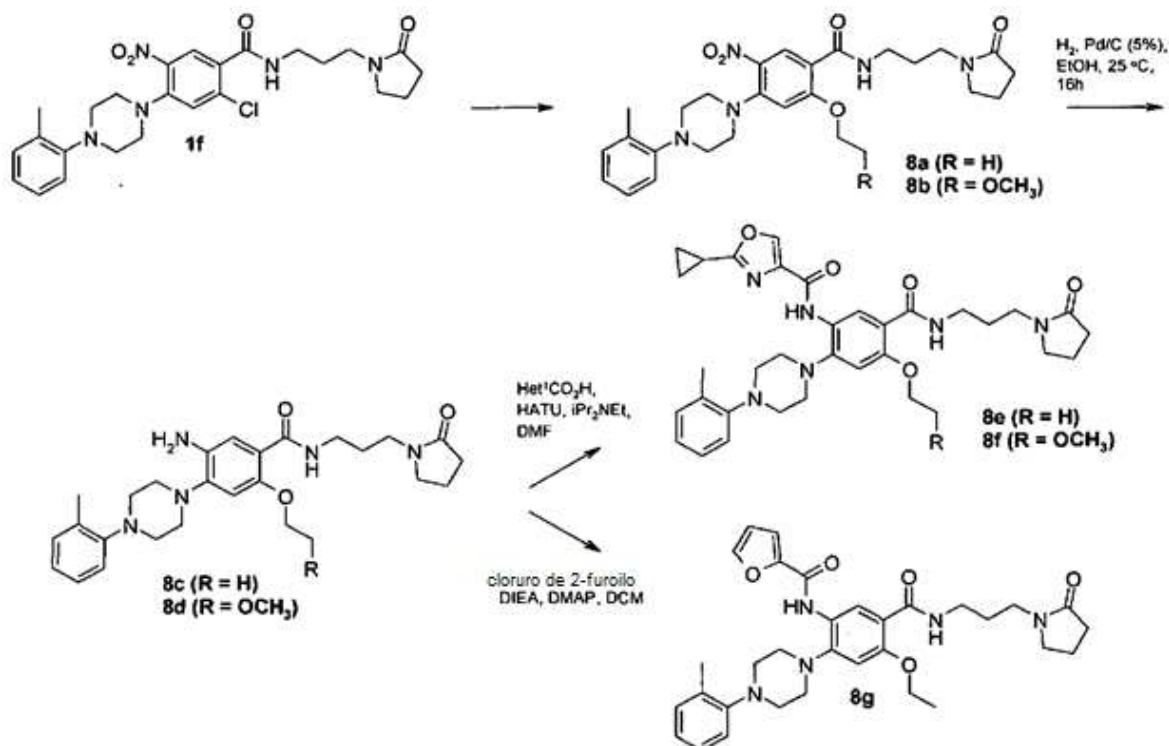
10 ^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,86 (s, 2H) 1,99-2,15 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,38 (d, J=8,15 Hz, 2H) 2,80 (s, 6H) 3,10 - 3,21 (m, 8H) 3,37 - 3,46 (m, 4H) 3,51 (t, J=7,13 Hz, 2H) 6,62 - 6,74 (m, 1H) 6,91 - 7,05 (m, 1H) 7,11 - 7,22 (m, 4H) 7,24 - 7,31 (m, 1H) 7,73 - 7,86 (m, 1H) 8,70 (s, 1H).

15 Paso 4-7e: Se combinaron 5-Amino-2-dimetilamino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4- (4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzamida 7c (111,4 mg, 0,23 mmol, 100 mol%), ácido 2-ciclopropil- oxazol-4- carboxílico 1h (53,5 mg, 0,35 mmol, 150 mol%) y N,N-diisopropiletamina (0,12 ml, 0,70 mmol, 300 mol%) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y se agregó HATU (132,7 mg, 0,35 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. Luego, la reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [4-dimetilamino-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- fenil]-amida de ácido 2- ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 7e (100,0 mg; 0,16 mmol, 70,0%) como un sólido blanco.

20 LCMS (ESI) 614 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,07- 1,20 (m, 4H) 1,86 (s, 2H) 2,02 - 2,13 (m, 2H) 2,33 - 2,48 (m, 5H) 2,75 - 2,84 (m, 6H) 3,16 (dd, J= 16,62, 5,59 Hz, 8H) 3,41 (d, J=2,34 Hz, 4H) 3,46 - 3,59 (m, 2H) 6,94 - 7,07 (m, 1H) 7,14 - 7,29 (m, 4H) 8,30 (s, 1H) 8,87 (s, 1H).

25 **EJEMPLO 8:** Ruta sintética para obtener [4-etoxi-5-[3- (2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2- (4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 8e, [4-(2-metoxi-etoxi)-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]- amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 8f y [4- etoxi-5-[3- (2-oxo-pirrolidin-1-il)- propilcarbamoil]- 2- (4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2- carboxílico 8g



30 Paso 1-8e: Se disolvió 2-cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- benzamida 1f (265,0 mg, 0,53 mmol, 100 mol%) en etanol (4,0 ml) y tetrahidrofurano (4,0 ml) y se agregó hidruro de sodio (60%, 106,0 mg,

2,65 mmol, 500 mol%) cuidadosamente en pequeñas porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h y luego se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

5 Paso 2-8e: El residuo resultante 8a se disolvió en 12,0 ml de etanol y se agregó una cantidad catalítica (10 mol%) de 5% de paladio sobre carbono. El recipiente se cargó con una atmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó por 16h. Luego, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró para dar una espuma marrón clara 5-amino-2-etoxi-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 8c (103,1 mg, 0,22 mmol, 40,6%, 2 pasos) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) 480 (M+H).

10 Paso 3-8e: Se combinaron 5-Amino-2-etoxi-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 8c (58,3 mg, 0,12 mmol, 100 mol%), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (27,9 mg, 0,18 mmol, 150 mol%) y N,N-diisopropiletilamina (0,06 ml, 0,36 mmol, 300 mol%) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agregó HATU (69,3 mg, 0,18 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol + 0,1% de ácido fórmico/agua) para dar [4-etoxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 8e (54,8 mg, 0,09 mmol, 73,3%) como un sólido blanco.

LCMS (ESI) 615 (M+H);

20 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,08 - 1,16 (m, 4H) 1,51 (t, J=7,03 Hz, 3H) 1,84 (t, J=6,64 Hz, 2H) 2,06 (d, J=7,61 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,36 - 2,44 (m, 2H) 3,06 - 3,21 (m, 8H) 3,36 - 3,44 (m, 4H) 3,49 (t, J=7,03 Hz, 2H) 4,27 (d, J=7,03 Hz, 2H) 6,97 (s, 2H) 7,12 - 7,24 (m, 3H) 8,28 (s, 1H) 8,41 - 8,52 (m, 1H) 8,89 (s, 1H).

25 Paso 3-8g: A una solución de 5-amino-2-etoxi-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 8c (44,8 mg, 0,09 mmol, 100 mol%) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml, 0,28 mmol, 300 mol%) en diclorometano (2,0 ml) se agregó cloruro de furan-2-carbonilo (0,01 ml, 0,11 mmol, 120 mol%) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina. La reacción se agitó por 16h a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [4-etoxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2-carboxílico 8g (30,7 mg, 0,05 mmol, 53,6%) como un sólido blanco opaco.

LCMS (ESI) 574 (M+H);

30 ¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,55 (m, 2H) 1,81 (t, J=6,74 Hz, 2H) 1,93 - 2,11 (m, 2H) 2,30 (d, J=8,40 Hz, 2H) 2,35 (s, 3H) 3,05 - 3,26 (m, 8H) 3,30 - 3,49 (m, 6H) 4,25 (q, J=6,96 Hz, 2H) 6,59 (dd, >3,51, 1,76 Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,17 - 7,27 (m, 3H) 7,59 (d, >0,98 Hz, 1H) 8,05 - 8,20 (m, 1H) 8,94 (s, 1H) 8,99 (s, 1H).

35 Paso 1-8f: Se disolvió 2-cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1f (265,0 mg, 0,53 mmol, 100 mol%) en 2-metoxi-etanol (4,0 ml) y tetrahidrofurano (4,0 ml) y se agregó cuidadosamente hidruro de sodio (60%, 106,0 mg, 2,65 mmol, 500 mol%) en pequeñas porciones. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h y luego se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

40 Paso 2-8f: El residuo resultante 8b se disolvió en 12 ml de etanol y se agregó una cantidad catalítica (10 mol%) de 5% de paladio sobre carbono. El recipiente se cargó con una atmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó por 16h. La suspensión luego se filtró a través de una almohadilla de Celite y el material filtrado se concentró para dar una espuma marrón clara 5-amino-2-(2-metoxi-etoxi)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 8d (91,7 mg, 0,18 mmol, 33,9%, 2 pasos) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) 510 (M+H).

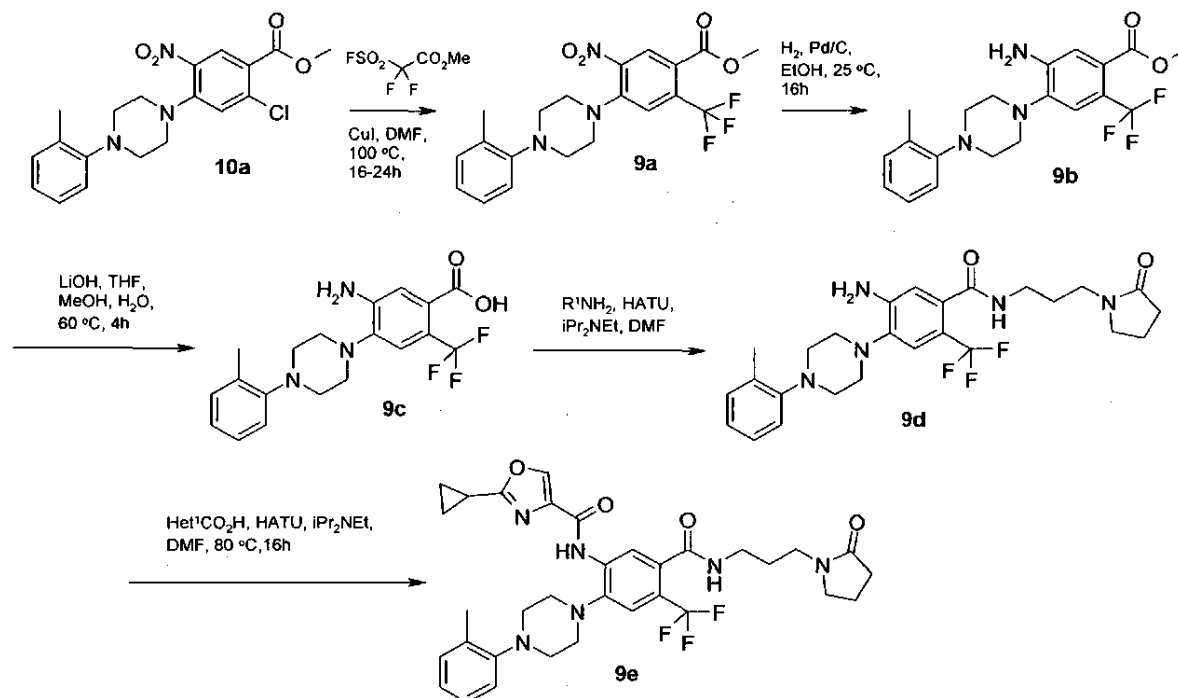
45 Paso 3-8f: Se combinaron 5-amino-2-(2-metoxi-etoxi)-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 8d (91,7 mg, 0,18 mmol, 100 mol%), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (41,3 mg, 0,27 mmol, 150 mol%) y N,N-diisopropiletilamina (0,09 ml; 0,54 mmol; 300 mol%) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) y se agregó HATU (102,6 mg, 0,27 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h. La reacción luego se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y luego se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante HPLC de fase inversa (metanol + 0,1% de ácido fórmico/agua) para dar [4-(2-metoxi-etoxi)-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 8f (89,3 mg; 0,14 mmol, 77%) como un sólido blanco.

50

LCMS (ESI) 645 (M+H);

^1H RMN (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,06- 1,16 (m, 4H) 1,85 (t, $J=6,96$ Hz, 2H) 1,99 - 2,18 (m, 3H) 2,33 (s, 3H) 2,34 - 2,41 (m, 2H) 3,03 - 3,17 (m, 8H) 3,35 - 3,43 (m, 4H) 3,44 (s, 3H) 3,48 (t, $J=7,05$ Hz, 2H) 3,74 - 3,89 (m, 2H) 4,25 - 4,40 (m, 2H) 6,90 - 7,05 (m, 2H) 7,11 - 7,25 (m, 3H) 8,27 (s, 1H) 8,53 - 8,68 (m, 1H) 8,94 (s, 1H).

5 **EJEMPLO 9:** Ruta sintética para obtener [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 9e



10 Paso 1: Se combinaron metiléster de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 10a (329,0 mg, 0,84 mmol, 100 mol%) e yoduro de cobre (160,7 mg, 0,84 mmol, 100 mol%) en N,N-dimetilformamida (5,0 ml) y se agregó metiléster de difluoro-fluorosulfonil-ácido acético (0,54 ml, 4,22 mmol, 500 mol%). La reacción se calentó a 100 °C bajo nitrógeno por 6h y luego se agregó metiléster de difluoro-fluorosulfonil-ácido acético (0,54 ml, 4,22 mmol, 500 mol%) adicional. Luego, la reacción se calentó a la misma temperatura por 16h y luego se enfrió y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo. Este material se purificó mediante cromatografía de columna (gradiente heptano/acetato de etilo) y el cloruro de partida se recuperó y se recicló. Después de dos ciclos, se obtuvo una cantidad suficiente de metiléster de ácido 5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9a (212,9 mg; 0,50 mmol, 59,6%). LCMS (ESI) 424 (M+H).

20 Paso 2: A una solución de metiléster de ácido 5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9a (212,9 mg, 0,50 mmol, 100 mol%) en etanol (5,0 ml) y tetrahidrofurano (2,0 ml) se agregó paladio sobre carbono (5 % en peso) (107,0 mg, 0,05 mmol, 10 mol%) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 16h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite. El material filtrado luego se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar metiléster de ácido 5-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9b (139,5 mg, 0,36 mmol) como un sólido blanco opaco. LCMS (ESI) 394 (M+H).

25 Paso 3: Se disolvió metiléster de ácido 5-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9b (139,5 mg, 0,36 mmol, 100 mol%) en tetrahidrofurano (6,0 ml), metanol (3,0 ml), y agua (3,0 ml) y se agregó hidróxido de litio (25,5 mg, 1,06 mmol, 300 mol%). La reacción se calentó a 60 °C por 4h y luego se diluyó con agua y se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico acuoso 2N. Luego, la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para daro un sólido, ácido 5-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9c que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) 378 (M-H).

30 Paso 4: a una solución de ácido 5-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9c (160,0 mg, 0,42 mmol, 100 mol%), 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,30 ml, 2,11 mmol, 500 mol%) y N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol, 300 mol%) en N,N-dimetil-formamida (3,0 ml) se agregó HATU (240,5 mg, 0,63 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó por 16h a temperatura ambiente. La reacción luego se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres

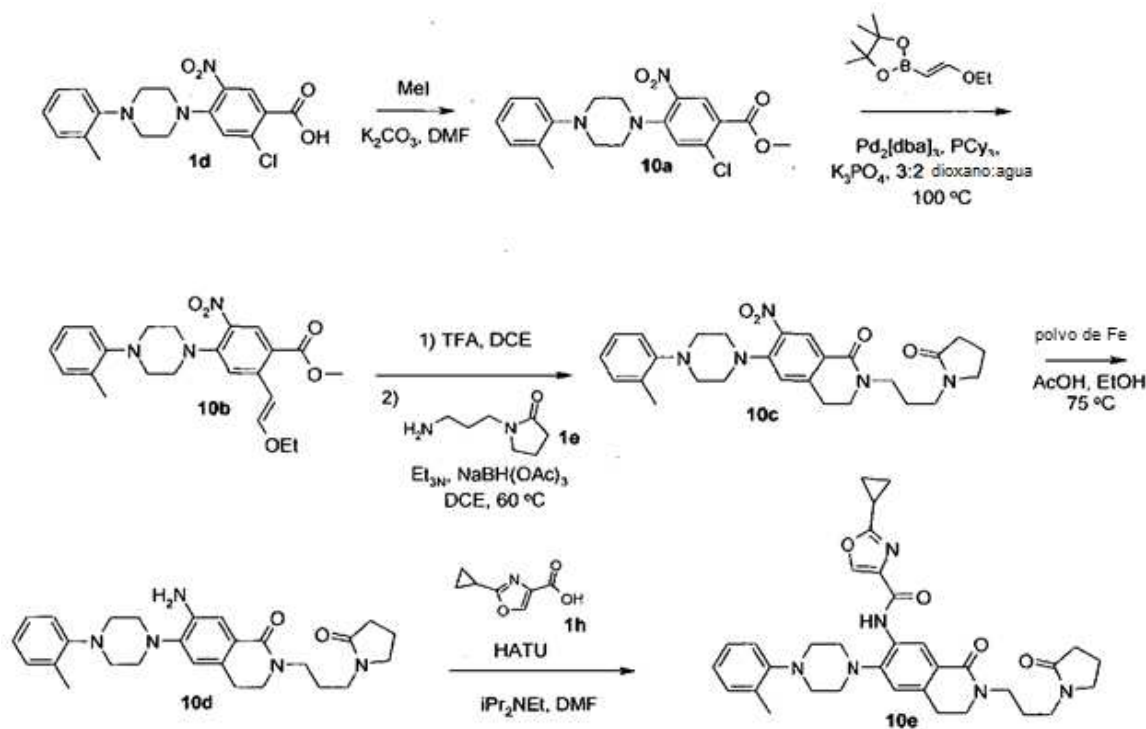
veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un sólido pegajoso 9d que se usó crudo en el siguiente paso.

- 5 Paso 5: Este material se disolvió en N,N-dimetil-formamida (3,0 ml) y se trató con ácido 2- ciclopropil- oxazol-4- carboxílico 1h (77,5 mg, 0,51 mmol, 120 mol%), N,N- diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol, 300 mol%) y luego HATU (240,5 mg, 0,63 mmol, 150 mol%) y la reacción se agitó por 16h a 80 °C. La reacción luego se enfrió y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10% de metanol/diclorometano) para dar [5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)- propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil- oxazol-4- carboxílico 9e (73,7 mg; 0,12 mmol, 27,4%, 2 pasos) como un sólido blanco opaco.

LCMS (ESI) 639 (M+H);

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,21 (m, 4H) 1,62 - 1,76 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 2,17 - 2,27 (m, 2H) 2,32 (s, 3H) 3,05 - 3,15 (m, 8H) 3,16 - 3,27 (m, 4H) 3,33 - 3,40 (m, 2H) 6,95 - 7,07 (m, 1H) 7,11 - 7,17 (m, 1H) 7,19 - 7,26 (m, 2H) 7,61 - 7,76 (m, 1H) 8,43 - 8,57 (m, 2H) 8,74 (s, 1H) 10,05 - 10,20 (m, 1H).

- 15 **EJEMPLO 10A:** Ruta sintética para obtener [1-oxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil- piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]- amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 10e



- 20 Paso 1: En un recipiente de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, se suspendió el carbonato de potasio (2,06 g, 14,91 mmol) en N,N-dimetilformamida limpia y seca (50,00 ml, 645,74 mmol), y se agitó junto a la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente se agregó en una porción como ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzoico 1d (2,54 g, 6,76 mmol). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos orgánicos aparecieron en solución y luego se agregó yodometano (0,46 ml, 7,39 mmol). La reacción se diluyó con 100 ml de agua y el producto se extrajo usando acetato de etilo acuoso (3 x 100 ml). Las capas se separaron y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 150 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 150 ml). La solución luego se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de heptanos a 75% de acetato de etilo en heptano. Se aisló metiléster de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzoico 10a (2,45 g, 6,27 mmol) como un sólido blanco amarillento y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 390 (M+H).

- 30 Paso 2: En un recipiente de fondo redondo de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno, el metiléster de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil- piperazin-1-il)-benzoico 10a (115,70 mg, 0,30 mmol) se combinó seco con la triciclohexilfosfina (20,00 mg, 0,07 mmol) y luego se recogió en 1,4-dioxano limpio y seco (0,75

5 ml, 8,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. Mientras esto se agitaba, se disolvió fosfato de potasio tribásico (126,00 mg, 0,59 mmol) en agua (0,50 ml, 27,75 mmol) y una vez que se logró la disolución completa, se agregó la solución básica en la solución de dioxano agitada. La mezcla de la reacción luego se colocó bajo vacío por 10 min y luego se enjuagó con nitrógeno. Se agregó 2-((E)-2-etoxi-vinil)-4,4,5,5-tetrametil- [1,3,2]dioxaborolano (64,60 mg, 0,33 mmol) a la solución, y el sistema se desgasificó una vez más. Después de lavar el sistema con nitrógeno una vez más, se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (27,00 mg, 0,03 mmol) en una porción y el recipiente se filtró con un condensador de reflujo con camisa y el sistema se purgó bajo vacío una vez más. Luego, el sistema de la mezcla de la reacción se enjuagó con nitrógeno y se calentó a 100°C. La reacción se dejó agitar durante la noche bajo nitrógeno a temperaturas elevadas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de Celite, lavando profundamente con acetato de etilo. Después se recogió el filtrado líquido y el solvente se eliminó bajo presión reducida, absorbiendo el residuo en Celite. Luego el producto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de heptanos a 75% de acetato de etilo en heptano. El producto metiléster de ácido 2-((E)-2-etoxi-vinil)-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- benzoico 10b (97,10 mg, 0,23 mmol), se aisló como un sólido blanquecino, ligeramente amarillento. LCMS (m/e) = 426 (M+H).

20 Paso 3: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética, se colocó el metiléster de ácido 2-((E)-2-etoxi-vinil)- 5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 10b (97,10 mg, 0,23 mmol) en 1,2-dicloroetano limpio y seco (2,00 ml, 25,38 mmol) y la mezcla se agitaron juntos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La solución luego se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo y se agregó lentamente el ácido trifluoroacético (0,10 ml, 1,35 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una hora. Los volátiles luego se eliminaron de la mezcla de la reacción bajo presión reducida. El aceite de color ámbar profundo resultante se colocó en 2 ml de dicloroetano y una vez más se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. El semisólido resultante de color oscuro se recuperó luego en 1,2-dicloroetano (2,00 ml, 25,38 mmol) y a esto se agregó la 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,08 ml, 0,57 mmol) seguido por la trietilamina (0,08 ml, 0,57 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 5 min a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. Se agregó en una porción triacetoxiborhidruro de sodio (165,50 mg, 0,78 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La mezcla de la reacción luego se calentó a 60 °C y se dejó agitar durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 10 ml de agua junto con 10 ml de diclorometano. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa usando diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. La solución del producto se filtró bajo vacío y luego la solución del producto se concentró bajo presión reducida. El aceite ámbar resultante luego se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a 5% de MeOH en diclorometano. Se aisló 7-nitro-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro- 2H-isoquinolin-1-ona 10c (71,80 mg, 0,15 mmol) como un sólido blanco opaco y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 492 (M+H).

40 Paso 4: En un recipiente de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética, se suspendió el polvo de hierro (204,00 mg, 3,65 mmol) en etanol limpio y seco (8,00 ml, 137,01 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. A esto se agregó 7-nitro-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro- 2H-isoquinolin-1-ona 10c (71,80 mg, 0,15 mmol) disuelto en 1 ml de etanol seguido por la adición de ácido acético (2,00 ml, 34,94 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 75°C y se dejó agitar durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de Celite, lavando con metanol. La solución recolectada luego se concentró bajo presión reducida. Luego el aceite rojo rubí resultante se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y la solución se neutralizó con 30 ml de una solución saturada de NaHCO_{3(ac)}. Luego se separaron las capas y el producto se extrajo de la fase acuosa usando acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Luego la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Luego el producto se purificó del concentrado rojo rubí usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano. El producto, 7-amino-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 10d (48,10 mg, 0,10 mmol), se aisló como un sólido blanco opaco y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 462 (M+H).

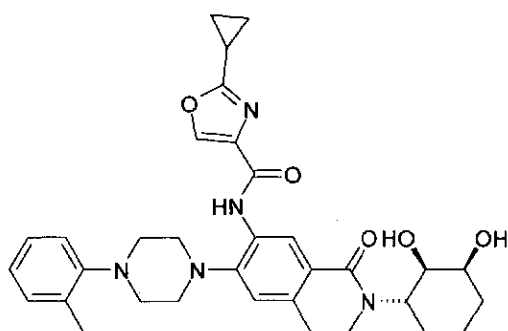
55 Paso 5: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó 7-amino-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)- 3,4-dihidro-2H- isoquinolin-1-ona 10d (48,10 mg, 0,10 mmol) en N,N- dimetilformamida limpio y seco (2,00 ml, 25,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y bajo una atmósfera inerte hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esto se agregó el HATU (47,50 mg, 0,12 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La mezcla de la reacción se dejó agitar por 15 min y luego se agregó el ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (20,70 mg, 0,14 mmol) en una porción. La reacción luego se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y luego con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (2x15 ml). La solución orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄; luego la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un

5 gradiente de 100% de diclorometano a 7,5% de MeOH en diclorometano. Se llevó a cabo una purificación secundaria usando HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo un gradiente de 30% de MeOH en agua a 100% de MeOH durante un período de cinco minutos. El producto, [1-oxo-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 10e (6,10 mg, 0,01 mmol), se aisló como un sólido ligeramente blanco.

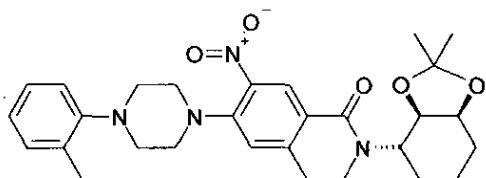
LCMS (m/e) = 597 (M+H);

10 ^1H RMN (CLOROFORMO- d) δ : 9,75 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,04 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 3,51 - 3,64 (m, 4H), 3,42 - 3,50 (m, 2H), 3,32 - 3,39 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 4H), 3,06 - 3,14 (m, 4H), 2,97 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 5H), 1,99 - 2,14 (m, 3H), 1,90 (quin, J = 7,2 Hz, 2H), 1,05 - 1,21 (m, 4H).

EJEMPLO 10B: Ruta sintética para obtener [(S)-2-((2R,3S)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-1-oxo-6-(4-o-tolil- piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-Ciclopropil-oxazol-4- carboxílico



15 Paso 1: El compuesto (S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-7-nitro -6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona se preparó usando el mismo procedimiento que para el compuesto 10c anterior (cf. Ejemplo 10A).

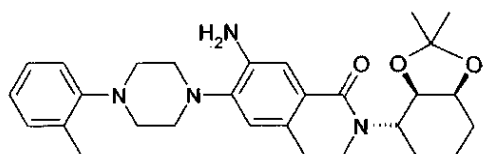


LCMS: 521,3 (M+H)+;

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,27 (br, s, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 4H), 2,96-2,94 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

25 Paso 2: A una solución agitada de (S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3] dioxol-4-il)-7- nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,53 g, 1,01 mmol) en acetato de etilo (40 mL) se cargó Pd/C (20%, 0,106 g) bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo cámara de H_2 por 5 h. Se monitoreó el consumo del material de partida mediante TLC. Al completarse la reacción, la masa de la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El solvente se eliminó a vacío. El producto crudo (S)-7-amino-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4- dihidro-2H-isoquinolin-1-ona tal como se tomó para el siguiente paso sin purificación.

Rendimiento (0,35 g, 71%, sólido blanco).

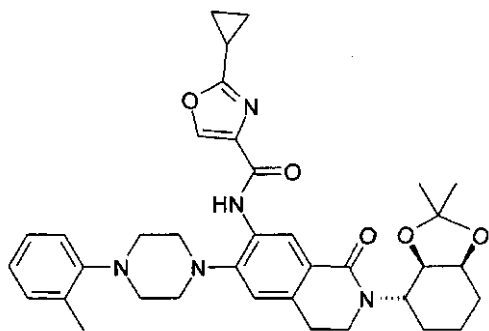


30

LCMS: 491,3 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,97- 6,94 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,26 (br, s, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 9H), 2,75 (br, s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,72- 1,63 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,44 (s, 4H), 1,23 (s, 3H).

- 5 Paso 3: El compuesto [(S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil- hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-1-oxo- 6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-Ciclopropil-oxazol-4- carboxílico se preparó usando el mismo procedimiento que para el compuesto 10e anterior (cf. Ejemplo 10A).



LCMS: 626,4 (M+H)⁺;

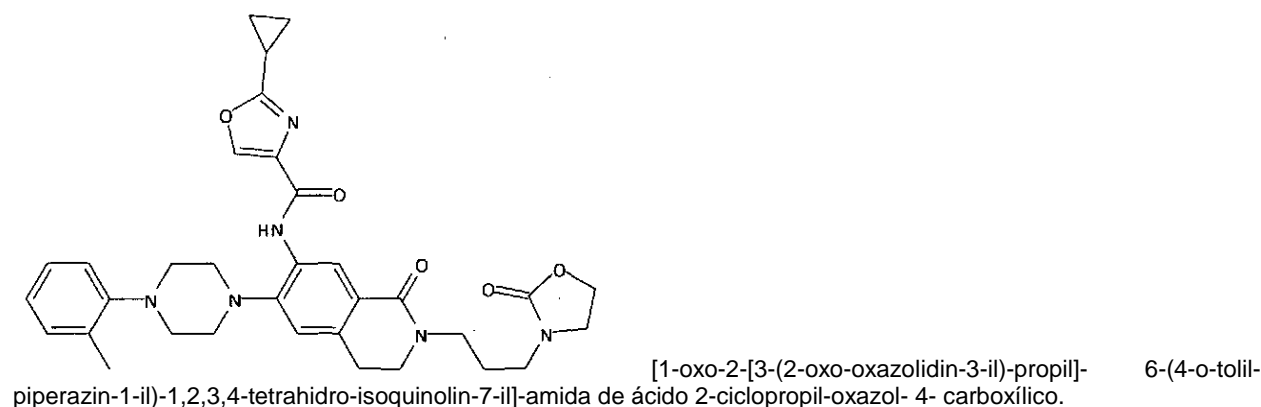
- 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01-7,0 (m, 1H), 4,65-4,54 (s, 1H), 4,28 (br, s, 1H), 4,13- 4,09 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,31-3,30 (br, s, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,90-2,86 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 2H), 1,60-1,44 (m, 5H), 1,23 (s, 3H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,07-1,04 (m, 2H).

- 15 Paso 4: A una solución agitada de [(S)-2-((3aR,7aS)-2,2- dimetil-hexahidro-benzo [1,3]dioxol-4-il)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro- isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico (0,165 g, 0,26 mmol) en metanol anhidro (2 mL) se agregó HCl metanólico (5 mL) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de la reacción se concentró al vacío, residuo obtenido se diluyó con diclorometano (100 mL); y se lavó con 10% de solución de NaHCC₃, agua seguido por salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro.
- 20 El producto crudo obtenido se purificó mediante la cromatografía flash de columna (malla de tamaño 230-400) eluyendo 3,25-3,5% de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título. Finalmente, el compuesto del título [(S)-2-((2R,3S)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto puro. Rendimiento (0,110 g, 65%, de sólido blanco).

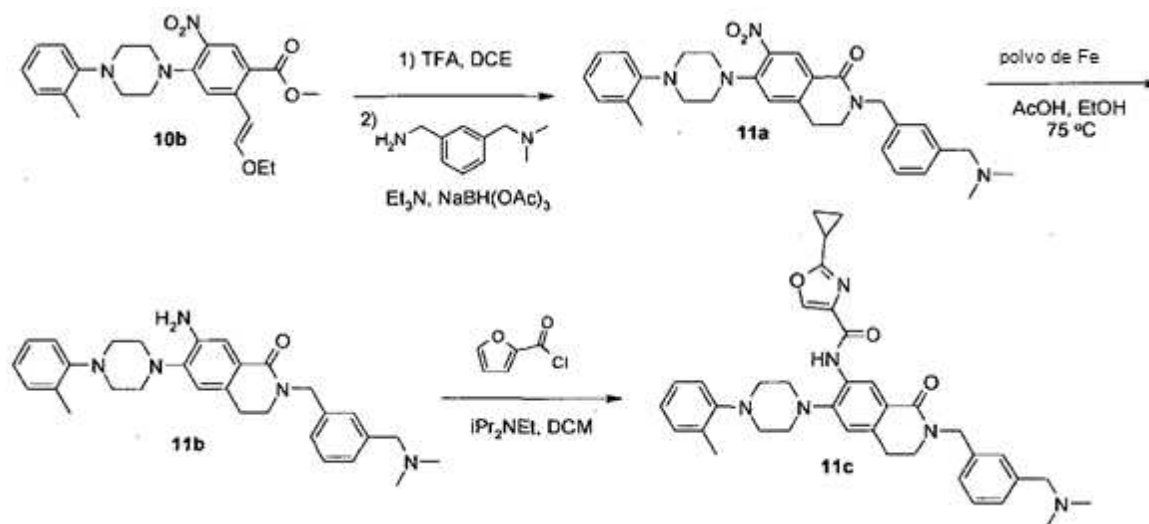
- 25 LCMS: 586,3 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,20-7,18 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 4,70-4,64 (br, s, 1H), 4,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,49-3,40 (m, 3H), 3,10-3,08 (m, 4H), 3,04-3,02 (m, 4H), 2,92-2,78 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,58-1,43 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,12-1,09 (m, 2H), 1,07-1,05 (m, 2H).

- 30 En una química similar a la mencionada anteriormente, se preparó el siguiente compuesto:



EJEMPLO COMPARATIVO 11 A: Ruta sintética para obtener [2-(3-dimetilaminometil-bencil)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico 11c



5

10

15

20

25

30

Paso 1: En un recipiente de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética y con un septum que contiene una entrada de nitrógeno, se colocó metiléster de ácido 2-((E)-2-etoxi-vinil)-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 10b (209,90 mg, 0,49 mmol) en 1,2-dicloroetano limpio y seco (3,50 ml, 44,42 mmol) y se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esto se agregó lentamente el ácido trifluoroacético (0,80 ml, 10,77 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. Luego de 30 min., los volátiles se eliminaron de la solución bajo presión reducida. El aceite rojo anaranjado resultante se colocó en 5 ml de DCE y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida una vez más. El semisólido rojo anaranjado luego se recogió en 1,2-dicloroetano (3,50 ml, 44,42 mmol) y se agitó enérgicamente bajo nitrógeno. Se agregó 3-dimetilaminometil-bencilamina (202,60 mg, 1,23 mmol) a la solución seguido por trietilamina (0,17 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó hasta lograr una solución homogénea. Se agregó triacetoxiborhidruro de sodio (365,90 mg, 1,73 mmol) a la mezcla de la reacción y la reacción se calentó a 60 °C y se agitó bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperaturas elevadas durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se diluyó con 10 ml de diclorometano y con 10 ml de agua. El producto luego se extrajo de la capa acuosa usando diclorometano (3x10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y la solución luego se secó sobre MgSO₄. Luego la solución del producto se filtró bajo vacío y la solución recolectada se concentró adicionalmente bajo presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano. El producto, 2-(3-dimetilaminometil-bencil)-7-nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11a (140,80 mg, 0,27 mmol), se aisló como un sólido amarillento y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS = 513 (M+H).

Paso 2: En un recipiente de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y con un septum con una entrada de nitrógeno, se suspendió polvo de hierro (382,70 mg, 6,85 mmol) en etanol limpio, seco y de grado reactivo (30,00 ml, 513,81 mmol) bajo nitrógeno y a temperatura ambiente. A la reacción agitada se agregó ácido acético (3,00 ml, 52,40 mmol) y la mezcla se agitó para asegurar la homogeneidad. Luego se agregó 2-(3-dimetilaminometil-bencil)-7-nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11a (140,80 mg, 0,27 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 75 °C y se dejó agitar bajo nitrógeno por 4h. Después de 4h, la

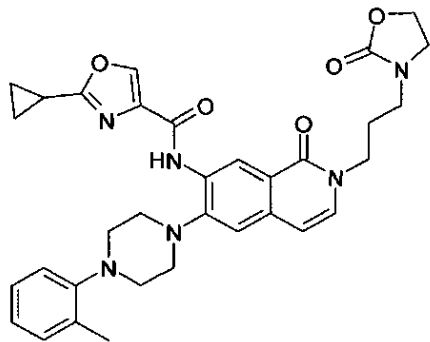
reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución de la reacción se filtró a través de Celite, eluyendo fuertemente con metanol. La solución recolectada luego se concentró bajo presión reducida y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El aceite rojo resultante se colocó en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃ (ac). El producto luego se extrajo de la capa acuosa usando acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml). La solución luego se secó sobre Na₂SO₄; se decantó la solución y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Luego se purificó el sólido marrón resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano. Se aisló 7-amino-2-(3-dimetilaminometil-bencil)-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11b (73,70 mg, 0,15 mmol) como un sólido de color tostado y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 483 (M+H).

En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó 7-amino-2-(3-dimetilaminometil-bencil)-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11b (73,70 mg, 0,15 mmol) en diclorometano limpio, seco y de grado reactivo (3,00 ml, 46,52 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos están en solución. A esta solución agitada luego se agregó N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol) seguido por cloruro de furan-2-carbonilo (0,02 ml, 0,20 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción se detuvo con 3 ml de HCl2N. La solución del producto se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano. Las capas se separaron y el producto se extrajo usando diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y la solución del producto luego se secó sobre MgSO₄. La solución luego se filtró bajo vacío y la solución recolectada se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante amarillo luego se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo 100% diclorometano a 7,5% MeOH en diclorometano. El producto necesitaba una purificación adicional y se sometió a HPLC de fase inversa, eluyendo un gradiente de 30% de MeOH en agua a 100% de MeOH durante un período de 5 minutos. Se aisló [2-(3-dimetilaminometil-bencil)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido furan-2-carboxílico 11c (11,30 mg, 0,02 mmol) como un sólido blanco.

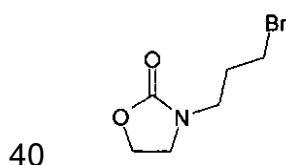
LCMS = 569;

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,21 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,28 - 7,40 (m, 6H), 7,24 (s, 2H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,58 (dd, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 3H), 3,17 (br s, 5H), 3,13 (d, J = 5,2 Hz, 4H), 2,93 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,36 (s, 4H), 1,57 (br s, 6H).

EJEMPLO 11B: Ruta sintética para obtener [1-oxo-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-dihidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico



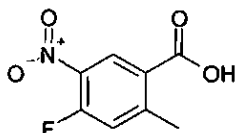
Paso 1: A una solución de enfriamiento previo de 1,3-dibromopropano (23,1 g, 114 mmol) en DMSO anhidro (10 mL), se agregó hidróxido de potasio en polvo (1,67 g, 29,8 mmol) seguido por 2-oxazolidinona (2,0 g, 22,9 mmol) por porciones durante un periodo de 15 min. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El consumo del material de partida se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, el solvente se eliminó al vacío y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3x75 mL). El extracto combinado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para dar el producto requerido 3-(3-bromo-propil)-oxazolidin-2-ona. Rendimiento (3,8 g, 80%; y líquido incoloro).



LCMS: 210,0 (M+2H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4,36-4,31 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 4H), 2,17- 2,14 (m, 2H).

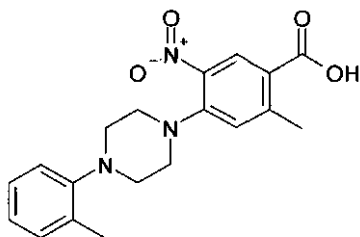
- 5 Paso 2: Una mezcla enfriada que desprende ácido nítrico (2,5 mL) y ácido sulfúrico conc. (25 mL) se agregó lentamente a ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico (9 g, 58,3 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂ durante un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C por 1 h. Consumo del material de partida se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción la masa de la reacción se vertió sobre hielo triturado y se extrajo en acetato de etilo (3x100 mL). Se lavó el extracto combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El sólido obtenido se lavó con pet éter para dar el producto ácido 4-fluoro-2-metil-5-nitro-benzoico puro. Rendimiento (7,8 g, 67%; y sólido sin color).



- 10 LCMS: 198,0 (M-H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,60 (br, s, 1H), 8,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

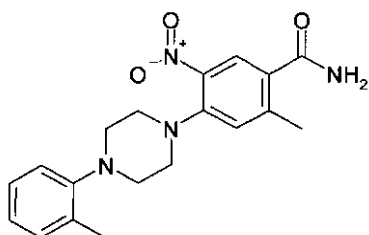
- 15 Paso 3: A una solución agitada de ácido 4-fluoro-2-metil-5-nitro-benzoico (5,0 g, 25,10 mmol) en DMF anhidro (100 mL), se agregó carbonato de potasio (10,4 g, 75,3 mmol) bajo atmósfera de N₂ seguido por 1-o-tolil-piperazina 2 HCl (8,13 g, 32,6 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC, al completarse la reacción, el solvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se acidificó con. HCl conc (= pH = 2-3). Se filtró el sólido amarillo obtenido y se lavó con agua (3x75 mL), éter dietílico y se secó bajo vacío para obtener el producto ácido 2-metil-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico puro. Rendimiento (6,5 g, 73%; y sólido amarillo).



- 20 LCMS: 356,0 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 7,09 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,64 (br, s, 1H), 3,29-3,27 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

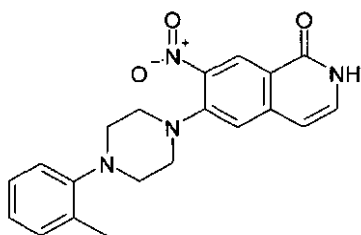
- 25 Paso 4: A una solución agitada de ácido 2-metil-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (6,2 g, 17,4 mmol) en diclorometano anhidro (170 mL), se agregó 1,1'-carbonildiimidazol (7,07 g, 43,6 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 2 h. Donde se agregó lentamente una solución de amoníaco en THF (=4M) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Después de la finalización de la reacción según lo monitoreado por TLC, el solvente se eliminó al vacío. Se diluyó el residuo obtenido con diclorometano/metanol (150 mL, 9:1 en volumen), y se lavó con agua. Se extrajo nuevamente la capa acuosa en diclorometano/metanol (3x50 mL). El extracto combinado se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar el producto 2-metil-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida puro. Rendimiento (6,0 g, 97%; y sólido amarillo).



LCMS: 355,0 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (br, s, 1H), 7,41 (br, s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 4,1 Hz, 4H), 2,95 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

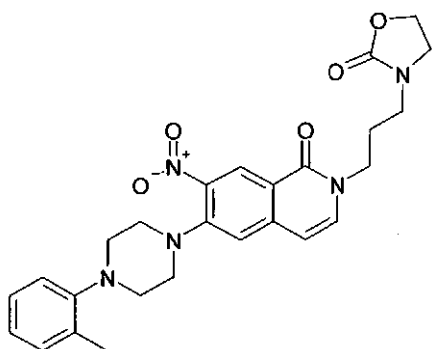
- 5 Paso 5: Una mezcla de 2-metil-5-nitro-4-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (3,0 g, 8,46 mmol) y dimetilformamida dimetilo acetal (1,32 g, 11,08 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (60 mL) se calentó en un aparato Dean-Stark a 105 °C por 30 min. El progreso de la reacción se monitoreó mediante LCMS. El volumen de la reacción se redujo a la mitad y la masa de la reacción se enfrió a 55 °C. Una solución de *tert*-butóxido de potasio (1,44 g, 12,8 mL, 12,86 mmol) en THF (1 M) se agregó por goteo durante un periodo de 30 min. La mezcla de la reacción se dejó calentar a 65 °C durante la noche. Después de completar la reacción, el solvente se eliminó al vacío, residuo obtenido se acidificó con HCl 1,5 N. La capa acuosa se extrajo en diclorometano (5x75 mL). El extracto combinado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto crudo obtenido se purificó mediante la cromatografía flash de columna (malla de tamaño 230-400) usando 1,0-1,25% metanol en diclorometano para dar el compuesto 7-nitro-6-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-2H-isoquinolin-1-ona. Rendimiento (0,25 g, 8,3%; y sólido marrón rojizo).



- 15 LCMS: 365,2 (M+H)⁺;

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31- 7,28 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,54 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,21 (t, *J* = 4,2 Hz, 4H), 2,95 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).

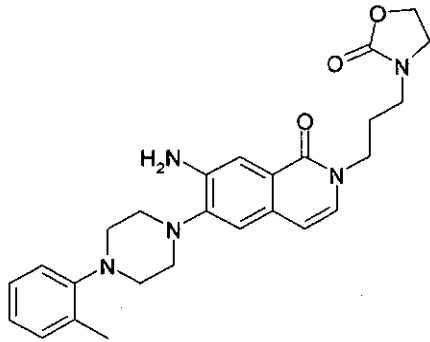
- 20 Paso 6: A una solución agitada de 7-nitro-6-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-2H-isoquinolin-1-ona (0,25 g, 0,68 mmol) en DMF anhidro (10 mL), se agregó 3-(3-bromo-propil)-oxazolidin-2-ona (0,14 g, 0,68 mmol) seguido por bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,27 g, 1,37 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. La masa de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente por 6 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante el análisis LCMS. Al completarse la reacción, el solvente se eliminó al vacío. El residuo obtenido se detuvo con agua, y se extrajo en diclorometano (3x75 mL). El extracto combinado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto crudo obtenido se purificó mediante la cromatografía flash de columna (malla de tamaño 230-400) usando 1,5-1,75% de metanol en diclorometano para dar el compuesto 7-nitro-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-2H-isoquinolin-1-ona. Rendimiento (0,25 g, 75%; y sólido sin color).



LCMS: 492,3 (M+H)⁺.

- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 3,22- 3,18 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,86 (s, 2H).

Paso 7: El compuesto 7-amino-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-2H- isoquinolin-1-ona se preparó con el mismo procedimiento que en la preparación del compuesto 11b anterior (cf. Ejemplo 11A).



LCMS: 462,2 (M+H)⁺;

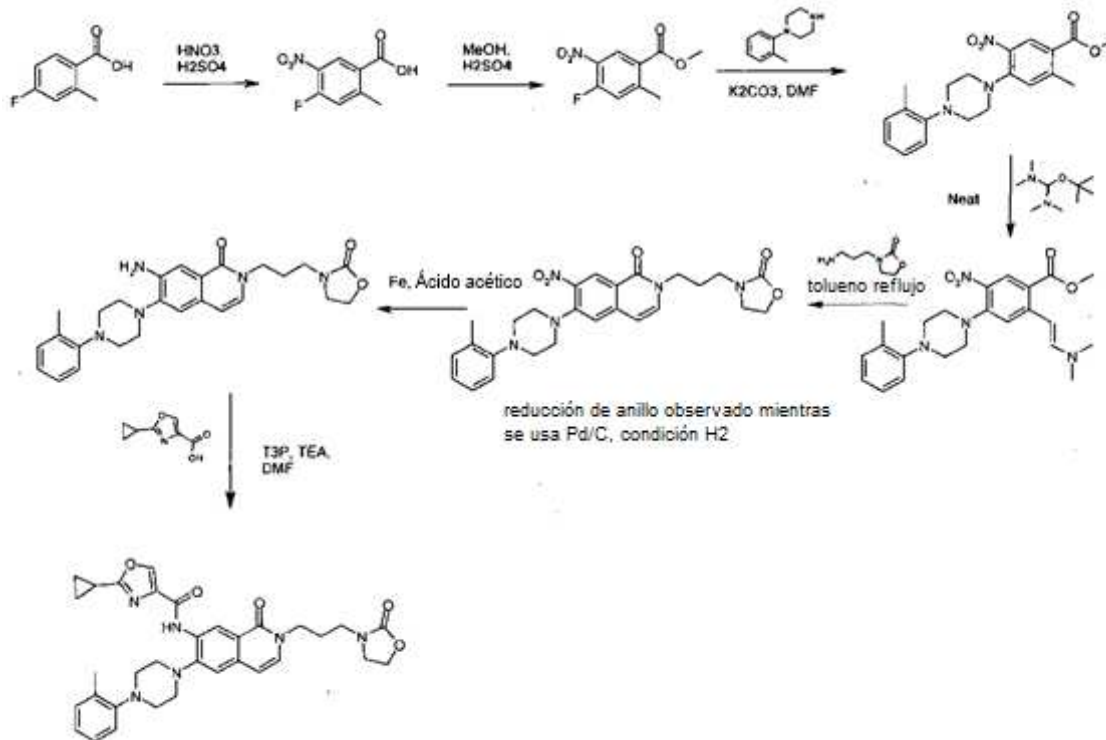
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98- 6,95 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,56- 3,52 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,05- 2,98 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,91-1,82 (s, 2H).

Paso 8: El compuesto del título [1-oxo-2-[3-(2-oxo- oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,-dihidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico se preparó con el mismo procedimiento que en la preparación del compuesto 11c anterior (cf. Ejemplo 11A).

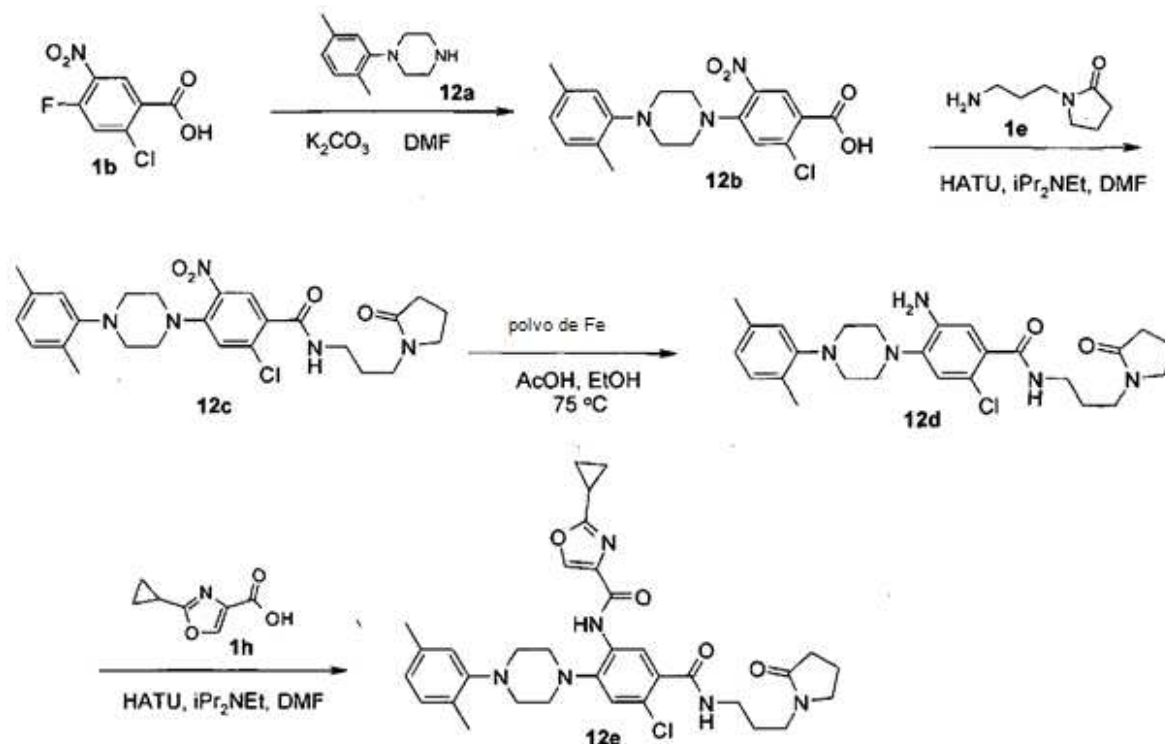
LCMS: 597,3 (M+H)⁺;

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,21- 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,12- 3,11 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H).

15 **EJEMPLO 11C:** Ruta sintética alternativa para obtener [1-oxo- 2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin- 1-il)-1,2,-dihidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico



EJEMPLO 12: Ruta sintética para obtener {4-cloro-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil}- amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 12e



5 Paso 1: En a 100 ml recipiente de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se suspendió carbonato de potasio (947,00 mg, 6,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml, 64,57 mmol) seca y limpia y la suspensión se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esto se agregó el ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico 1b (724,60 mg, 3,30 mmol) y la mezcla de la reacción se dejó agitar hasta que la totalidad de los sólidos orgánicos estuvieron disueltos. A esta solución agitada luego se agregó la 1-(2,5-dimetil-fenil)-piperazina 12a (752,20 mg, 3,95 mmol) en una porción. La solución de la reacción inmediatamente se volvió anaranjada. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua seguido por 5 ml de 2N HCl. Al caer el pH en la solución empezó a formarse un sólido anaranjado, y el sólido se recogió mediante filtración al vacío. El sólido amarillo obtenido luego se lavó con agua y se secó bajo alto vacío para dar el compuesto deseado, ácido 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 12b (987,30 mg, 2,53 mmol), como un polvo amarillo. LCMS (m/e) = 390 (M+H). El compuesto se llevó adelante sin purificación adicional.

15 Paso 2: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno, el ácido 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 12b (165,90 mg, 0,43 mmol) se colocó en N,N-dimetilformamida seca y limpia (5,00 ml, 64,57 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno inerte a temperatura ambiente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. A esto se agregó HATU (194,10 mg, 0,51 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Se agregó 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,08 ml, 0,57 mmol) en una porción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución acuosa de cloruro de litio saturada (2 x 25 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12c (212,90 mg, 0,41 mmol), se llevó adelante como un aceite de color ámbar sin ninguna purificación adicional. LCMS (m/e) = 515 (M = H).

30 Paso 3: En un recipiente de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y y equipado con un septum con una entrada de nitrógeno, el polvo de hierro (578,30 mg, 10,36 mmol) se suspendió en etanol de grado reactivo limpio, seco (50,00 ml, 856,34 mmol) y se agitó enérgicamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno mientras se agregaba el ácido acético (5,00 ml, 87,34 mmol). Se agregó en una porción la 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12c (212,90 mg, 0,41 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C. La reacción se dejó agitar por 4h. Después de 4h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol. El solvente se eliminó entonces bajo presión reducida y el aceite rojo rubí se colocó en 100 ml de acetato de etilo. Se agregó 100 ml de NaHCO₃ saturado a la solución. Las capas se

35

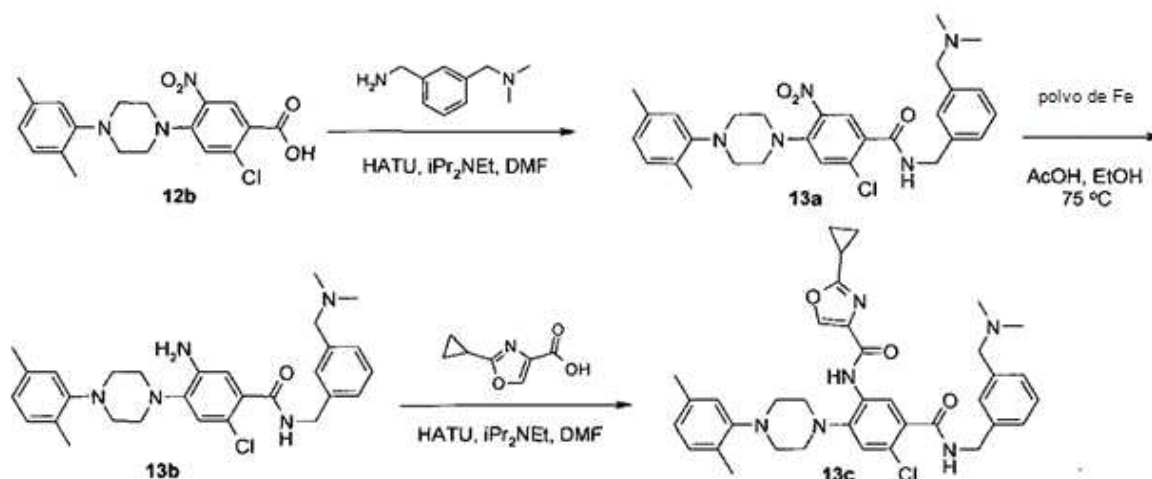
separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 75 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, 5-amino-2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12d (158,70 mg, 0,33 mmol), se aisló como un sólido marrón y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 485 (M+H).

Paso 4: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se colocó 5-amino-2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12d (158,70 mg, 0,33 mmol) en N,N-dimetilformamida limpia y seca (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. Luego se agregó HATU (188,20 mg, 0,49 mmol) a esta mezcla seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,98 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Luego se agregó el ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (65,70 mg, 0,43 mmol) a la mezcla de la reacción y la reacción se dejó agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el se extrajo el producto de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄; el producto solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido marrón semisólido se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano. El producto, {4-cloro-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-fenil}-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 12e (81,80 mg, 0,13 mmol), se aisló como un sólido blanco opaco y se presentó para ser evaluado.

LCMS = 618 (M+H);

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,84 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,32 - 3,51 (m, 6H), 3,14 (d, J = 3,7 Hz, 4H), 3,05 (d, J = 4,0 Hz, 4H), 2,34 - 2,41 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,98 - 2,14 (m, 3H), 1,76- 1,89 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 2H), 1,07 - 1,16 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 13A: Ruta sintética para obtener {4-cloro-5-(3-dimetilaminometil-bencilcarbamoyl)-2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-fenil}-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 13c



Paso 1: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno, se colocó el ácido 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 12b (157,90 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida limpia y seca (5,00 ml, 64,57 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. Luego se agregó HATU a la reacción (184,80 mg, 0,49 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. Luego se agregó la 3-dimetilaminometil-bencilamina (86,50 mg, 0,53 mmol) a la solución de la reacción y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). El producto solución luego se secó sobre Na₂SO₄; la solución entonces se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, 2-cloro-N-(3-dimetilaminometil-bencil)-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzamida 13a (214,40 mg, 0,40 mmol), se aisló como un aceite de color ámbar y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 537 (M+H).

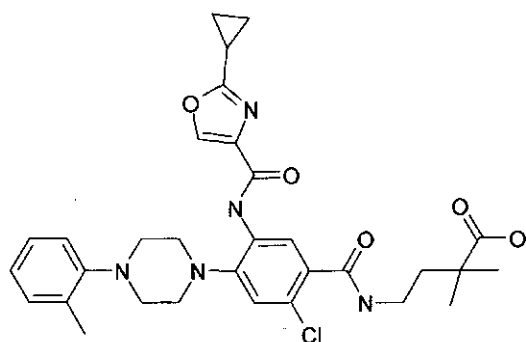
5 Paso 2: En un recipiente de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un septum con una entrada de nitrógeno, se suspendió el polvo de hierro (557,40 mg, 9,98 mmol) en etanol de grado reactivo seco y limpio (50,00 ml, 856,34 mmol) y la mezcla se agitó junta enérgicamente bajo nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agregaba el ácido acético (5,00 ml, 87,34 mmol). La reacción se continuó agitando a temperatura ambiente agregándose el 2-cloro-N-(3-dimetilaminometil- bencil)-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin- 1-il]-5-nitro-benzamida 13a (214,40 mg, 0,40 mmol) en una porción. La mezcla de la reacción se calentó a 75 °C y la reacción se agitó durante 4h. Luego de 4h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando con metanol. Se retiró el solvente del material filtrado bajo presión reducida. Luego, el aceite rojo rubí se recuperó en 100 ml de acetato de etilo; se agregó una cantidad equivalente de una solución de NaHCO₃ saturada acuosa se agregó a la solución orgánica. Las capas entonces se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 75 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto solución entonces se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto crudo, 5- amino-2-cloro-N-(3-dimetilaminometil- bencil)-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]- benzamida 13b (142,50 mg, 0,28 mmol), se aisló como un sólido marrón y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 507 (M+H).

15 Paso 3: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó la 5-amino-2-cloro-N-(3-dimetilaminometil- bencil)-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)- piperazin-1-il]- benzamida 13b (142,50 mg, 0,28 mmol) en N,N- dimetilformamida limpia y seca (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. A esta solución agitada se agregó HATU (159,70 mg, 0,42 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente a temperatura ambiente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Se agregó a la mezcla el ácido 2- ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 1h (55,70 mg, 0,36 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 15 ml de agua y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y la solución se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución luego se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Luego, el aceite marrón resultante se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a 90% de diclorometano /9% MeOH/1% de NH₄OH. El producto deseado, {4-cloro-5-(3-dimetilaminometil- bencilcarbamoil)- 2-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-fenil]-amida de ácido 2- ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 13c (33,60 mg, 0,05 mmol), se aisló como un sólido blanco.

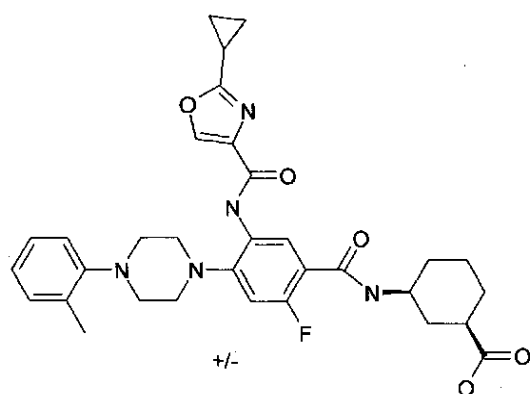
30 LCMS (m/e) = 642 (M+H);

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ : 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,30 - 7,38 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,41 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,17 (br s, 4H), 3,08 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,12 (br s, 1H), 1,22 (br s, 2H), 1,16 (dd, J = 8,0, 3,4 Hz, 2H).

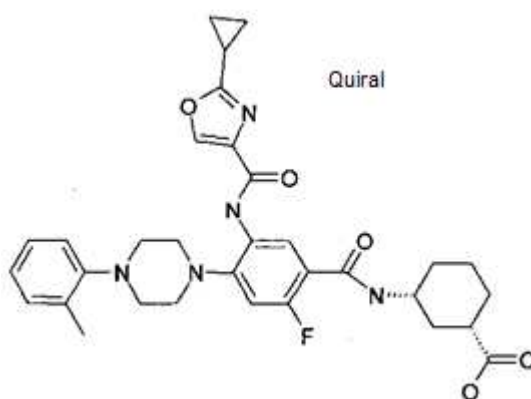
35 **EJEMPLO 13B:** Los siguientes ejemplos se prepararon de una manera similar a la mencionada en el Ejemplo 13A anterior, y se prepararon los siguientes compuestos:



ácido 4-[2-Chloro-5-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)- amino]-4-(4-otolil)-piperazin-1-il]-benzoilamino]-2,2-dimetil- butírico.

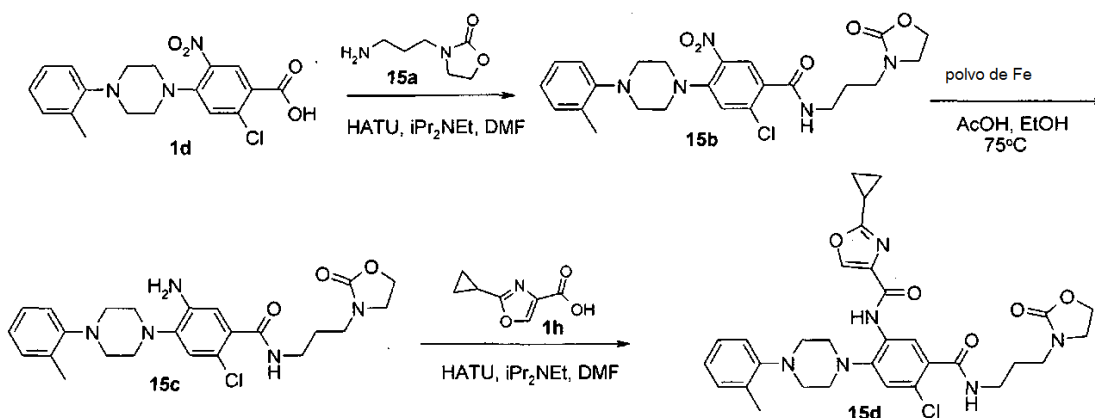


ácido (1RS,3SR)-3-[5-[(2-Ciclopropil-oxazol-4- carbonil)-amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexano carboxílico.



ácido (1S,3R)-3-[5-[(2-Ciclopropil-oxazol-4-carbonil)- amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexano carboxílico.

5 EJEMPLO 15: Ruta sintética para obtener [4-cloro-5-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)- propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4- carboxílico 15d



10 Paso 1: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se colocó el ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (141,40 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida limpia y seca (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se agitó junta a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esto se agregó HATU (171,70 mg, 0,45 mmol) seguido por la N,N- diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Finalmente, se agregó en una porción 3-(3-amino-propil)-oxazolidin-2-ona

15 15a (71,22 mg, 0,49 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y se extrajo el producto de la solución usando acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto entonces se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100% a MeOH al 10% en diclorometano. El producto, 2-cloro-5-nitro-

N-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 15b (170,60 mg, 0,34 mmol), se aisló como un sólido blanco opaco y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS = 501 (M+H).

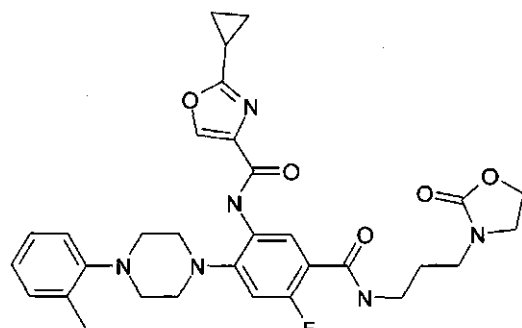
5 Paso 2: En a 100 ml recipiente de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y equipado con un septum con una entrada de nitrógeno , el polvo de hierro (491,20 mg, 8,80 mmol) se suspendió en etanol de grado reactivo limpio, seco (20,00 ml, 342,54 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y ácido acético (2,00 ml, 34,94 mmol) se agregó en una porción. La mezcla de la reacción se dejó agitar para homogenizarla y luego se agregó la 2-cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 15b (170,60 mg, 0,34 mmol) a la mezcla de la reacción. La reacción se calentó a 75 °C y la reacción se agitó a temperatura elevada bajo una atmósfera de nitrógeno inerte por 4h. Luego de 4h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se filtró a través de Celite, y se lavó bien con metanol. El producto solución obtenido entonces se concentró bajo presión reducida y el aceite rojo rubí resultante se colocó en 50 ml de acetato de etilo. A la solución del producto se agregó 50 ml de NaHCO sat (aq) y las capas se separaron. El producto se extrajo de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó entonces usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100% a MeOH al 10% en diclorometano. El producto deseado, 5-amino-2-cloro-N-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 15c (148,20 mg, 0,31 mmol), se aisló como un sólido blancuzco tostado. LCMS = 472 (M+H).

20 Paso 3: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética, se colocó la 5-amino-2-cloro-N-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 15c (73,40 mg, 0,16 mmol) en N,N-dimetilformamida de grado reactivo, limpia y seca (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó bajo una alimentación de nitrógeno a temperatura ambiente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. A esto luego se agregó HATU (70,90 mg, 0,19 mmol) en una porción seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,46 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Se agregó el ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (35,70 mg, 0,23 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución orgánica luego se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a 7,5% de MeOH en diclorometano. El producto requería purificación adicional y por lo tanto se sometió a HPLC preparativa de fase inversa, eluyendo un gradiente de 30% de MeOH en agua a 100% de MeOH por un período de 5 min. El producto, [4-cloro-5-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]carbamoyl]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 15d (26,60 mg, 0,04 mmol), se aisló como un sólido blanco.

LCMS = 608 (M+H);

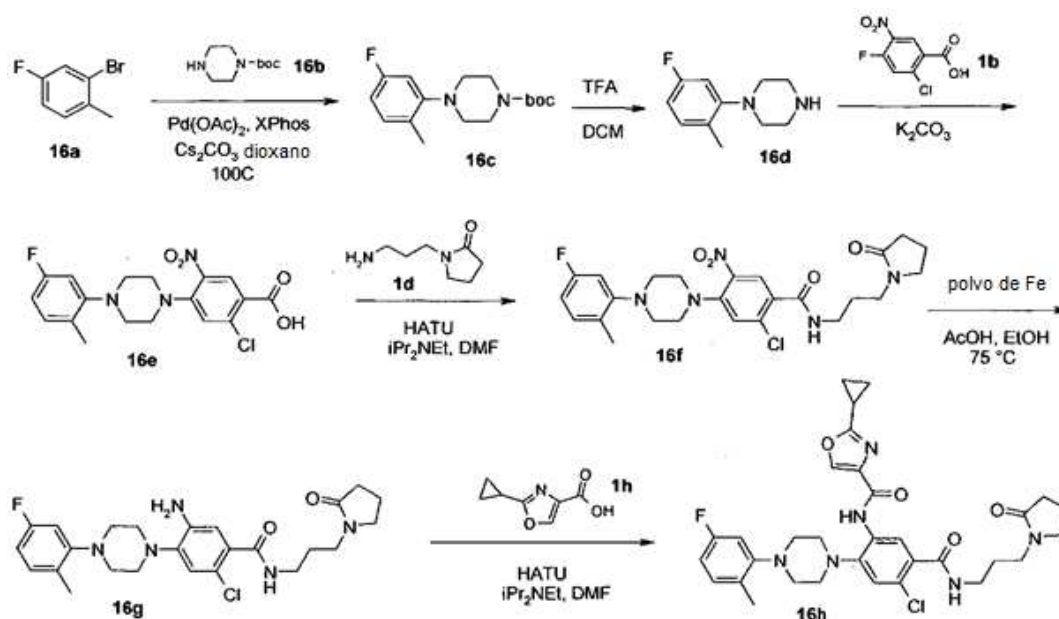
35 ¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 1H), 4,29 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,64 (m, 2H), 3,41 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,00 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,82 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,01-1,11 (m, 4H).

El compuesto siguiente se preparó de una manera similar a la mencionada anteriormente:



40 (1SR,3SR)- tert-butyl éster de ácido 3-[5-[(2-Ciclopropil-oxazol-4-carbonil)- amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]- ciclohexano carboxílico.

EJEMPLO 16: Ruta sintética para obtener (4-cloro-2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]carbamoyl]-fenil)- amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 16h



5 Paso 1: En un recipiente de 50 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se combinaron en seco XPhos (210,80 mg, 0,44 mmol) y el carbonato de cesio (1,80 g, 5,52 mmol). Esta mezcla se colocó en 1,4-dioxano (10,00 ml, 116,91 mmol) y se agregó 2-bromo-4-fluoro-1-metil-benceno 16a (1,04 g, 5,53 mmol) seguido por tert-butiléster de ácido piperazin-1- carboxílico 16b (514,80 mg, 2,76 mmol). Se agitó la mezcla bajo vacío a temperatura ambiente por 10 min y luego el sistema se enjuagó con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (62,10 mg, 0,28 mmol) a la reacción en una porción y la reacción se calentó a 100 °C y se dejó agitar bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. La solución del producto recolectado luego se concentró bajo presión reducida y el producto se purificó del aceite marrón oscuro resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de heptanos a acetato de etilo al 50% en heptanos. Se aisló tert-butiléster de ácido 4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1- carboxílico 16c (451,00 mg, 1,53 mmol) como un sólido blanco opaco. LCMS (m/e) = 295 (M+H).

15 Paso 2: En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó tert-butiléster de ácido 4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1- carboxílico 16c (203,70 mg, 0,69 mmol) en diclorometano limpio, seco y de grado reactivo (5,00 ml, 77,53 mmol). La mezcla se agitó hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución y se agregó ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,73 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente por 1h. Luego de 1h, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Luego se retomó el aceite amarillo en 5 ml de diclorometano y los volátiles se eliminaron una vez más bajo presión reducida. El aceite resultante amarillo se secó adicionalmente bajo alto vacío. El producto, 1-(5- fluoro-2-metil-fenil)-piperazina 16d (160,10 mg, 0,82 mmol), se aisló como un aceite amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional.

25 Paso 3: En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se suspendió carbonato de potasio (201,60 mg, 1,46 mmol) en N,N- dimetilformamida limpio y seco (2,00 ml, 25,83 mmol) y se agregó ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico 1b (160,10 mg, 0,73 mmol) a la mezcla de la reacción y se agitó hasta que apareció todo el sólido orgánico se colocó en solución. Se agregó 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina 16d (170,00 mg, 0,88 mmol) a la reacción y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con 10 ml de agua y se trató con 10 ml de HCl 2N. La mezcla del producto se agitó hasta que no hay más gas evolucionado y luego se filtró bajo vacío. El sólido naranja que se recogió, se lavó con agua y se secó bajo alto vacío. El producto, ácido 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2- metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 16e (222,30 mg, 0,56 mmol), se aisló como un sólido amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 394 (M+H).

35 Paso 4: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó ácido 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5- nitro-benzoico 16e (110,60 mg, 0,28 mmol) en diclorometano limpio y seco (3,00 ml, 46,52 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. A esto luego se agregó HATU (128,10 mg, 0,34 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y nuevamente la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se agregó 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (59,90 mg, 0,42 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa usando diclorometano (3x15 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Luego, la solución se filtró bajo vacío y se

40

concentró la solución recolectada bajo presión reducida. Se purificó el aceite naranja resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100% de diclorometano a MeOH al 10% en diclorometano. El producto, 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16f (140,10 mg, 0,27 mmol), se aisló como un sólido amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 518 (M+H).

5 Paso 5: En un recipiente de 50 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y con un septum y una entrada de nitrógeno, se suspendió el polvo de hierro (377 mg, 6,75 mmol) en etanol de grado reactivo limpio, seco (12 ml, 205,52 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A esto se agregó ácido acético (1,20 ml, 20,96 mmol) y la reacción se dejó agitar para asegurar la homogeneidad. Se agregó 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16f (140,10 mg, 0,27 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 75 °C y se dejó agitar por 3h. Después de 3h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando fuertemente con metanol. Luego la solución orgánica recolectada se concentró bajo presión reducida y el aceite rojo resultante se colocó en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃ (ac.). Luego se extrajo el producto de la capa acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución luego se decantó, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto, 5-amino-2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16g (130 mg, 0,27 mmol), se aisló como un sólido marrón y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 488 (M+H).

20 Paso 6: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó 5-amino-2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16g (130 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida limpio y seco (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno a temperatura ambiente hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. A esta mezcla se agregó HATU (121,60 mg, 0,32 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y la mezcla se dejó agitar hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. Se agregó ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (56,80 mg, 0,37 mmol) a la mezcla de la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa usando acetato de etilo (3x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución luego se secó sobre Na₂SO₄; luego se decantó la solución y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó del semisólido marrón resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100% a MeOH al 10% en diclorometano. Se requirió una purificación secundaria y se purificó usando HPLC de fase inversa preparativa, eluyendo un gradiente de 30% de MeOH en agua a 100% de MeOH durante un período de 5 minutos. El producto, {4-cloro-2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoyl]-fenil}-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 16h (11,20 mg, 0,02 mmol), se aisló como un sólido blanco.

LCMS (m/e) = 623 (M);

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 9,86 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07 - 8,16 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 10,9, 2,4 Hz, 1H), 6,71 - 6,79 (m, 1H), 3,38 - 3,50 (m, 6H), 3,16 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,09 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,40 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,01 - 2,15 (m, 3H), 1,78- 1,89 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 4H).

40 **EJEMPLO 17:** EC₅₀ de la producción AMP cíclica en células CHO FSHR + EC₂₀ FSH (Ensayo A) las células 2500 Cho-FSHR-LUC-1-1-43 se plaquearon por cavidad en 5 µl de fenol libre de rojo DMEM/F12 + 1% FBS. Las células se plaquearon en placas blancas de bajo volumen de 384 cavidades (Greiner 784075) de Multidrop. Para ensayar las células se agregó 100 µl de 2X EC₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1 % BSA) de Multidrop a 2 µl de compuesto de prueba estampado en placas de 384 cavidades (dilución de los compuestos 1:50). FSH final fue de 0,265 pM, y la concentración final IBMX fue de 200 µM. El mapa de la placa de compuesto fue el siguiente: Columna 1: 2 µl de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl de compuesto de prueba, se diluyó 1:4 en 100% DMSO, o 2 µl de FSH, se diluyó 1:4 en DMEM/F12+0,1% BSA. La concentración inicial para FSH fue de 50 µM (la concentración final fue de 0,5 µM). Además, la Columna 23 contenía 2 µl de referencia de EC₁₀₀ FSH (100X) (diluido en DMEM/F12 + 0,1% BSA) a una concentración final de 0,5 µM, y la Columna 24 contenía 2 µl de compuesto de referencia 1 mM AS707664/2 de 2,5 µl de compuesto + mezcla EC₂₀ FSH se transfirieron a placas para células (dilución 1:2 en 5 µl de medio celular). Las placas se incubaron a 37 °C por 1 h. Se agregaron 10 µl de reactivos HTRF (CisBio # 62AM4PEC) mezclados por cavidad y se incubaron a temperatura ambiente por 1 h. Las placas se leyeron en Envision usando el protocolo de 384 cavidades bajo volumen - cAMP HTRF. La lectura fue la relación de fluorescencia calculada (665 nm / 620 nm). Los valores dados en porcentaje (%) indican el efecto porcentual (respuesta) a una cierta concentración de agonista con relación a la respuesta máxima del estándar FSH.. Los resultados se dan en la Tabla 1.

EJEMPLO 18: granulosa EC₅₀ FSH de rata (Ensayo B)

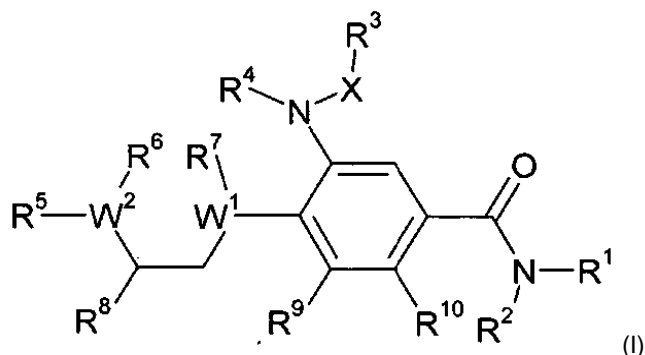
El ensayo se llevó a cabo de acuerdo con las enseñanzas de Yanofsky et al. (2006) *Allosteric activation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor by selective, nonpeptide agonists*. JBC 281(19): 13226-13233. Los resultados se dan en la Tabla 1.

EJEMPLO 19: Preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Viales de inyección: Una solución de 100 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención y 5 g de fosfato de hidrógeno disódico en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, filtrado estéril, se transfirió a viales de inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y sellado bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de ingrediente activo.
- 10 (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de ingrediente activo de acuerdo con la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de ingrediente activo.
- 15 (C) Solución: Una solución se preparó a partir de 1 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención, 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 ajustó a 6,8, y la solución se completó hasta 1 l y se esterilizó por irradiación. Esta solución podría usarse en forma de gotas oftalmológicas.
- (D) Ungüento: Se mezclaron 500 mg de un ingrediente activo de acuerdo a la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- 20 (E) Tabletas: Una mezcla de 1 kg de ingrediente activo de acuerdo a la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio. para dar tabletas de una manera convencional de tal manera que cada tableta contiene 10 mg de ingrediente activo.
- (F) Comprimidos recubiertos: Los comprimidos se prensaron análogamente al Ejemplo E y se recubrieron subsiguientemente de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.
- 25 (G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un ingrediente activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del ingrediente activo.
- (H) Ampollas: Una solución de 1 kg de ingrediente activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtró en condiciones estériles, se transfirió en ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de ingrediente activo.
- 30 (I) Inhalación en aerosol: 14 g de un ingrediente activo de acuerdo a la invención se disolvió en 10 solución isotónica de NaCl, y la solución se transfirió en contenedores de pulverización comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se puede rociar en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondió a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



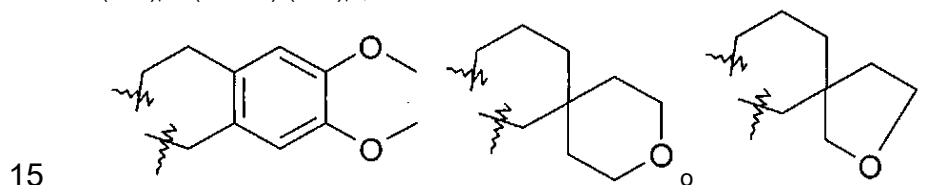
donde

5 W¹, W² denota N;

R¹ denota -(CY₂)_n-E-Het³, -(CY₂)_n-Cyc-Het³, -(CY₂)_n-Het¹,
 -(CY₂)_n-CONH-Het¹, -(CY₂)_n-NHCO-Het¹, -(CY₂)_n-Cyc,
 -(CY₂)_n-CONH-Cyc, -(CY₂)_n-NHCO-Cyc, A, -(CYR⁸)_n-OY, -(CY₂)_n-COOY,
 10 -(CY₂)_n-SO₂Y, -(CYR⁸)_n-CONY₂, -(CYR⁸)_n-NY₂, -(CYR⁸)_n-NYCOY,
 -(CY₂)_n-NYCOOY, -(CY₂)_n-NYCONY₂ o -(CY₂)_n-NHCO-CH=CH₂;

R² denota H;

R¹, R² juntos también denotan -(CY₂)_p-NH-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-NHCO-(CY₂)_p-,
 -(CY₂)_p-CONH-(CY₂)_p-, -(CY₂)_p-N(COA)-(CY₂)_p-,
 -(CY₂)_p-N(COOA)-(CY₂)_p-;



R³ denota furilo o oxazolilo,
 que puede estar monosustituido con A o Cyc;

R⁴ denota H;

20 R⁵ denota fenilo,
 que puede estar mono o disustituido con A o Hal,
 o piridilo,
 que puede estar monosustituido con A o Hal;

R⁶, R⁷ juntos denotan -(CY₂)₂-;

R⁸ denota Y o Ar;

25 R⁹ denota Y;

R¹⁰ denota Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂, Cyc, COOY, CONH₂, NHCOY o CN;
 con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean simultáneamente H;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CY₂)_p- o -(CY)₂-;

X denota CO;

E denota $-(CY_2)_m-$, O, CO, $-COO-$ o SO_2 ;

Y denota H o A;

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-10 átomos de C, en donde 1-7 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal y/o =O;

5 Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Ar denota un carbociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 3-10 átomos de C, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por A, Hal, OY, COOY, $CONH_2$, $NHCOY$, $-(CY_2)_n-NY_2$, NO_2 , SO_2Y , CN y Het^2 , o que se puede fusionar a Cyc;

10 Het^1 denota un heterociclo mono o bicíclico insaturado o aromático con 1-10 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por Hal, A, Cyc, OY, COOY, $CONH_2$, $NHCOY$, NY_2 , SO_2Y , SO_2NY_2 , $NHSO_2Y$, CN y Ar;

15 Het^2 denota un heterociclo monocíclico insaturado de 5 miembros con 1-3 átomos de C y 2-4 átomos de N y/o S, que puede estar sustituido con A;

Het^3 denota un heterociclo saturado mono o bicíclico con 3-7 átomos de C y 1-4 átomos de N, O y/o S, que puede estar sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Hal, $-(CY_2)_n$, Cyc, $-(CY_2)_n-OY$, COY, COOY, $CONY_2$, $NHCOY$, NY_2 , CN, SO_2Y y $-(CY_2)_n-Ar$;

Hal denota F, Cl, Br o I;

20 m, n denotan en forma independiente uno del otro 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

p denota 1, 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

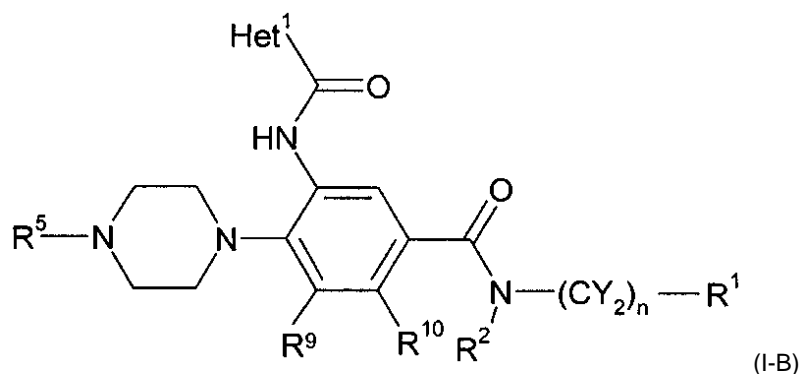
2. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, donde

R^9 denota H; y

25 R^{10} denota Hal, A, OY, $-O(CY_2)_n-OY$, NY_2 o Cyc; o

R^2 , R^{10} juntos también denotan $-(CY_2)_2-$ o $-(CY)_2-$.

3. Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, que responden a la sub-fórmula (I-B)



donde

30 R^1 denota Het^3 , Het^1 o Cyc;

R² denota H;

R⁵ denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal, o piridilo, que puede estar monosustituido con A o Hal;

R⁹ denota H o CF₃;

- 5 R¹⁰ denota Hal, Y, OY, -O(CY₂)_n-OY, NY₂ o Cyc; con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean simultáneamente H;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CY₂)₂- o -(CY)₂-;

Y denota H o A;

- 10 A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal y/o =O;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Het¹ denota furilo o oxazolilo, que puede estar monosustituido con A o Cyc;

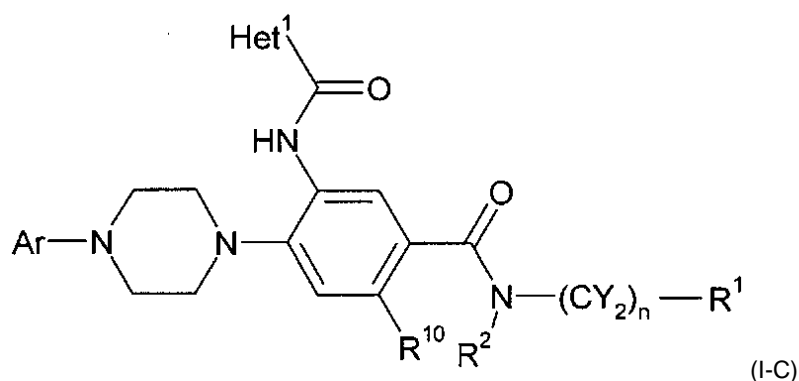
- 15 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A, Cyc, OY, COA, COOA, CONHA y SO₂A;

Hal denota F, Cl, Br o I; y

n denota 0, 1, 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

- 20 4. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que responden a la sub-fórmula (I-C)



donde

R¹ denota Het³ o Cyc;

R² denota H;

- 25 R¹⁰ denota Hal, A, OA, -O(CY₂)_n-OA, NA₂ o Cyc;

R², R¹⁰ juntos también denotan -(CH₂)₂- o -(CH)₂-;

Y denota H o A;

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal;

Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH o COOH;

Ar denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal;

Het¹ denota furilo o oxazolilo, que puede estar monosustituido con Cyc o A;

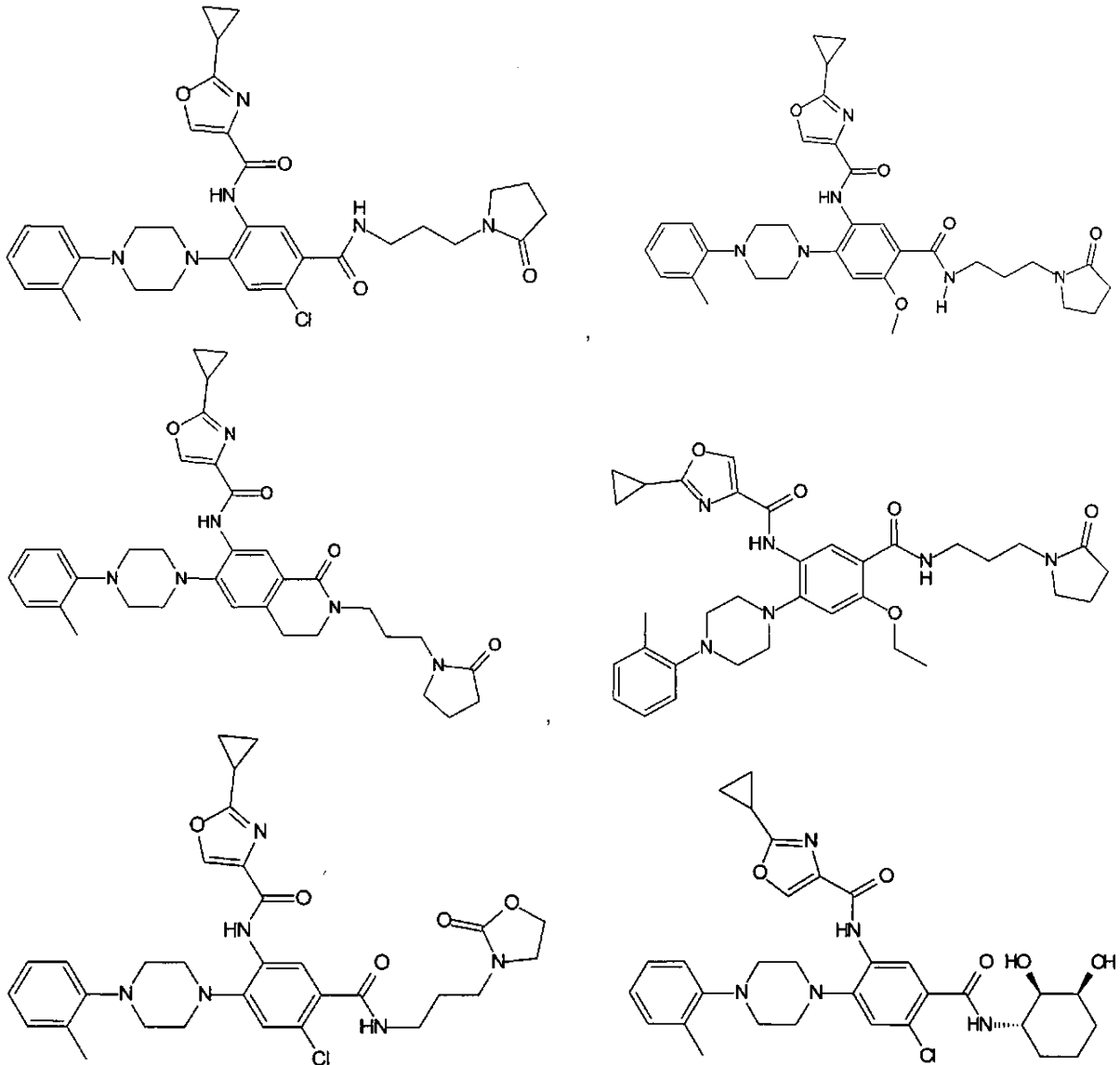
5 Het³ denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A o Hal;

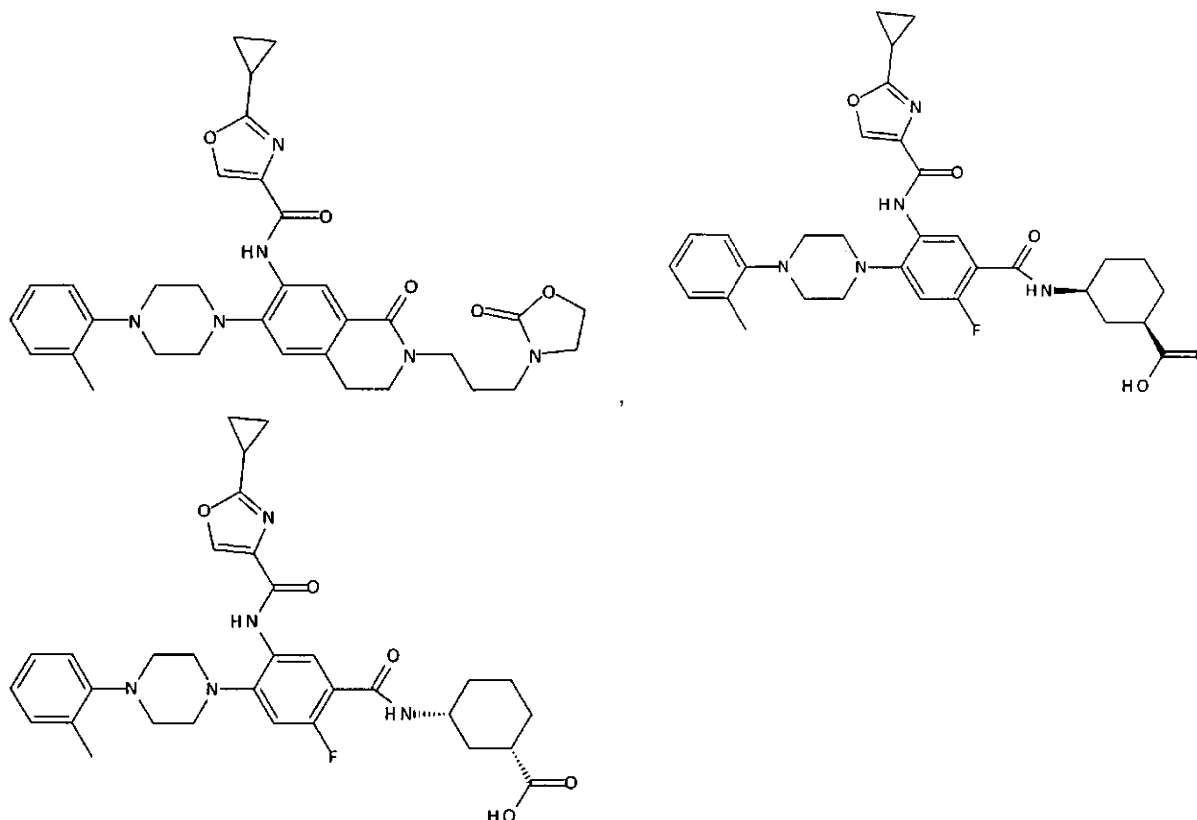
Hal denota F, Cl o Br; y

n denota 0, 1, 2 o 3;

y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

10 5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, los cuales se seleccionan del grupo:

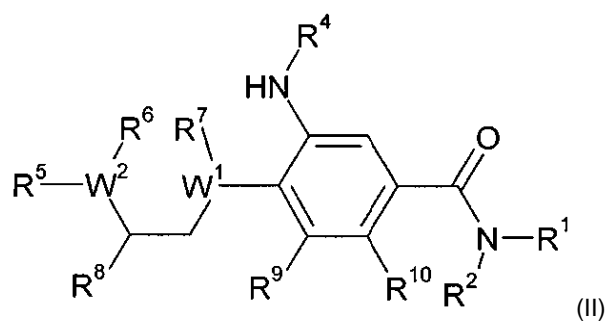




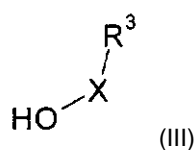
y/o sus sales fisiológicamente aceptables.

6. Procesos para la elaboración de un compuesto de fórmula (I) que comprenden los pasos de:

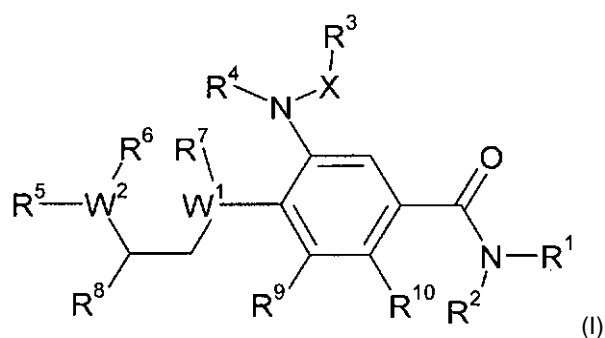
- 5 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde W¹, W², R¹, R² y R⁴ a R¹⁰ tienen el significado como se define en la reivindicación 1,
con un compuesto de fórmula (III)



- 10 donde R³ y X tienen el significado como se define en la reivindicación 1,
para dar un compuesto de fórmula (I)

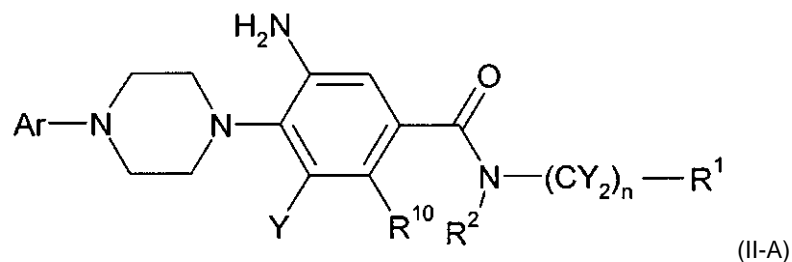


donde W^1 , W^2 , R^1 a R^{10} y X tienen el significado como se define en la reivindicación 1,

y opcionalmente

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

5 7. Compuestos intermediarios de fórmula (II-A)



donde

R^1 denota Het^3 ;

R^2 denota H;

10 R^{10} denota Hal, A, OA, $-O(CY_2)_n-OA$, NA_2 o Cyc;

R^2 , R^{10} juntos también denotan $-(CH_2)_2-$ o $-(CH)_2-$;

Y denota H o A;

A denota alquilo no ramificado o ramificado con 1-6 átomos de C, en donde 1-4 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por Hal;

15 Cyc denota cicloalquilo con 3-6 átomos de C, en donde 1-3 átomos de H se pueden reemplazar en forma independiente entre sí por OH;

Ar denota fenilo, que puede estar mono o disustituido con A o Hal;

Het^3 denota un heterocíclico monocíclico saturado con 3-6 átomos de C y 1-3 átomos de N, O y/o S, que puede estar mono o disustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo formado por =O, A o Hal;

20 Hal denota F, Cl o Br; y

n denota 0, 1, 2 o 3.

8. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sales fisiológicamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica que comprende como ingrediente activo al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sus sales fisiológicamente aceptables junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para la administración oral, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo.

- 5 10. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de los trastornos de la fertilidad.