

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 093**

51 Int. Cl.:

C07D 413/14	(2006.01)	A61P 13/00	(2006.01)
C07D 413/06	(2006.01)	A61P 21/00	(2006.01)
C07D 417/06	(2006.01)	A61P 25/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	A61P 27/00	(2006.01)
C07D 263/32	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 277/28	(2006.01)		
A61K 31/454	(2006.01)		
A61K 31/506	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		
A61P 1/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2015 PCT/EP2015/052316**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118019**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2015 E 15705523 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 3102573**

54 Título: **Antagonistas del receptor de P2X7 de tiazol u oxazol sustituidos**

30 Prioridad:

05.02.2014 EP 14154038

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

29.05.2018

73 Titular/es:

**AXXAM S.P.A. (100.0%)
Via Meucci, 3
20091 Bresso (MI), IT**

72 Inventor/es:

**PEVARELLO, PAOLO;
LOHMER, STEFAN;
LIBERATI, CHIARA;
SENECI, PIERFAUSTO;
PESENTI, CRISTINA y
PRANDI, ADOLFO**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 670 093 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

Antagonistas del receptor de P2X7 de tiazol u oxazol sustituidos

5 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de tiazol y oxazol sustituidos de la fórmula (I) que tienen propiedades antagonistas del receptor P2X7 (P2X7), composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, procesos químicos para preparar estos compuestos y su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades asociadas con la actividad del receptor P2X7 en animales, en particular en humanos.

10 El P2X7 pertenece a la familia de receptores ionotrópicos P2X. El P2X7 es activado por nucleótidos extracelulares, notablemente trifosfato de adenosina (ATP). El P2X7 se distingue de otros miembros de la familia P2X por la localización específica (células del SNC e inmunocompetentes en particular), por las altas concentraciones de ATP (en el rango de mM) requeridas para activarla y por su capacidad de formar un poro grande en estimulación prolongada o repetida. El P2X7 es un canal iónico activado por ligando y está presente sobre una variedad de tipos de células, principalmente
 15 aquellas que se sabe están involucradas en el proceso inflamatorio y/o inmunitario, específicamente, macrófagos, mastocitos y linfocitos (T y B). La activación del receptor P2X7 por nucleótidos extracelulares, por ejemplo, ATP, conduce a la liberación de interleuquina-1 β (1 Λ -1 β) y formación de células gigantes (macrófagos/células microgliales), desgranulación (mastocitos) y liberación de L-selectina (linfocitos). Los receptores P2X7 también se localizan en células presentadoras de antígeno (APC), queratinocitos, células acinares salivales (células parótidas), hepatocitos, eritrocitos,
 20 células eritroleucémicas, monocitos, fibroblastos, células de la médula ósea, neuronas y células mesangiales renales. El receptor P2X7 también es conocido por ser un sensor de dolor en el sistema nervioso. Los experimentos que utilizaron ratones deficientes en P2X7 demostraron la función del P2X7 en el desarrollo del dolor ya que estos ratones estaban protegidos del desarrollo tanto del dolor inflamatorio inducido por adyuvante como del dolor neuropático inducido por la ligadura nerviosa parcial. También existe una evidencia creciente de que el P2X7 o sus efectores corriente abajo, tales como IL-1 β , están implicados en la fisiopatología de diversos trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Alzheimer (J.I. Diaz-Hernandez et al., Neurobiol. Aging 2012, 1816-1828: In vivo P2X7 inhibition reduces A β plaques in AD through GSK3 β). Se considera que el P2X7 tiene una función importante en la neurotransmisión dentro del SNC a través de su activación sobre las neuronas postsinápticas y/o presinápticas y la glía. Los datos han surgido utilizando hibridación in situ para que el ARNm del receptor P2X7 esté ampliamente distribuido por todo el cerebro de la rata. Específicamente, se encontraron áreas con alta expresión de ARNm de P2X7 en el núcleo olfatorio anterior, corteza cerebral, corteza piriforme (Pir), núcleo septal lateral (LS), capas de células piramidales hipocámpales de CA1, CA3, CA4, núcleos pontinos, núcleo cuneado externo, y núcleo vestibular medial. Las señales de hibridación de P2X7 también se observaron en las neuronas motoras del núcleo motor del trigémino, el núcleo facial, el núcleo hipogloso y el asta anterior de la médula espinal.

35 Por lo tanto, existe un fundamento terapéutico para el uso de antagonistas de P2X7 en el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad. Estos estados incluyen, pero no se limitan a, enfermedades asociadas con el SNC tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, isquemia cerebral, traumatismo craneoencefálico, meningitis, trastornos del sueño, trastornos del humor y de ansiedad, epilepsia, neuroinflamación inducida por VIH y daño en el SNC, y dolor neuropático e inflamatorio crónico. Adicionalmente, trastornos inflamatorios periféricos y enfermedades autoinmunitarias que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, dermatitis alérgica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hiperreactividad de las vías respiratorias, choque séptico, bronquitis, glomerulonefritis, síndrome del intestino irritable, enfermedad del hígado graso, fibrosis hepática, lesión cutánea, enfisema pulmonar, distrofia muscular, fibrosis, aterosclerosis, lesiones por quemaduras, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, degeneración macular relacionada con la edad, crecimiento y metástasis de células malignas, síndrome de Sjogren, leucemia mioblástica, diabetes, osteoporosis, enfermedad cardíaca isquémica son todos ejemplos en los que se ha implicado la participación de los receptores P2X7. En vista de la importancia clínica del P2X7, la identificación de compuestos que modulan la función del receptor P2X7 representa una vía atractiva para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

50 Los inhibidores de P2X7 se describen en diversas solicitudes de patente, tales como:

WO2004/099146 que divulga inhibidores de benzamida del receptor P2X7 y su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

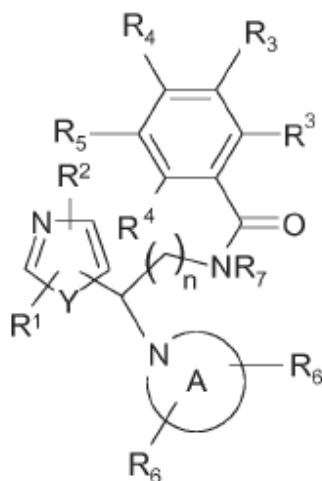
55 WO2009/108551 que divulga análogos de heteroarilamida y su uso en afecciones mediadas por el receptor P2X7.

WO2009/132000 que divulga antagonistas del receptor P2X7 sustituido con quinolina e isoquinolina y su uso en afecciones mediadas por el receptor P2X7.

60

Sin embargo, todavía subsiste la necesidad insatisfecha de compuestos que sean capaces de antagonizar eficientemente el P2X7 y que se puedan suministrar en los diferentes órganos objetivo que son sitios de una patología mediada por P2X7, que incluye el cerebro. Dichos compuestos se proporcionan en este documento.

- 5 Se presentan adelante diversas realizaciones de la invención;
La presente invención se refiere a compuestos de tiazol o oxazol de la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(I)

- 10 que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en la que
n es 1 o 2;

Y representa oxígeno o azufre;

- 15 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₄ (opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, tal como hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo), cicloalquilo C₃-C₆ (opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno), o alquilo C₁-C₄, cada uno de
R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, NR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o 2-tiazolidin-1,1-diona; o los dos grupos R³ o los grupos R³ y R⁴ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

- 20 R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, o es un anillo heterocíclico seleccionado de pirimidin-2-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁-C₄;

- 25 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo; y etilo;
el radical



- 30 representa un anillo de azetidina opcionalmente sustituida, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano, o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en el que cada uno de R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, espirocicloalquilo C₃-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, arilo, hetarilo, arilo C₁-C₄ o arilalcoxi C₁-C₄, en el que el grupo arilo o heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁-C₄;

- 35 Los dos grupos R⁶ se pueden unidos al mismo átomo de carbono.

Como se utiliza en las definiciones anteriores:

Los términos 'halo', 'halógeno' y 'haluro', que se pueden utilizar indistintamente, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

5

El término 'formas estereoquímicamente isoméricas' como se utilizó anteriormente define todas las formas isoméricas posibles que pueden poseer los compuestos de fórmula (I). A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de los compuestos denota la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isoméricas, dichas mezclas contienen todos los diastereómeros y enantiómeros de la estructura molecular básica. Más en particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S; los sustituyentes sobre radicales cíclicos (parcialmente) saturados bivalentes pueden tener la configuración cis o trans.

10

Las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de fórmula (I) están obviamente destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de esta invención.

15

La configuración estereoquímica absoluta de los compuestos de fórmula (I) y de los compuestos intermedios utilizados en su preparación se puede determinar fácilmente por aquellos expertos en la técnica al utilizar métodos bien conocidos tales como, por ejemplo, difracción de rayos X.

20

Adicionalmente, algunos compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios utilizados en su preparación pueden exhibir polimorfismo. Se debe entender que la presente invención abarca cualesquier formas polimórficas que posean propiedades útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente.

25

Las sales farmacéuticamente aceptables como se mencionó anteriormente pretenden comprender las formas de sal de adición de ácido no tóxicas terapéuticamente activas que los compuestos de fórmula (I) son capaces de formar. Estas sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden obtener convenientemente al tratar la forma de base con dicho ácido apropiado. Los ácidos apropiados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halohídricos, por ejemplo ácidos clorhídrico o bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, propanoico, hidroxiaacético, láctico, pirúvico, oxálico (es decir, etanodioico), malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, p-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

30

En cambio, dichas formas de sal se pueden convertir por tratamiento con una base apropiada en la forma de base libre.

35

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término 'solvato' se utiliza en este documento para describir una asociación molecular que comprende un compuesto de la invención y una o más moléculas de solvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo agua o etanol. El término 'hidrato' se utiliza cuando dicho solvente es agua.

40

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente en la que Y y R¹-R⁶ son como se definió anteriormente, R⁷ es hidrógeno y n es 1.

45

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente en la que n, Y y R³-R⁷ son como se definió anteriormente, y ambos R¹ y R² son hidrógeno o uno es hidrógeno y el otro es metilo, etilo, propilo, tert-butilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor, cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor.

50

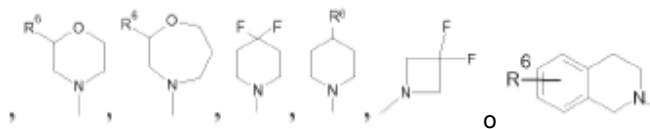
Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente en la que n, Y y R¹, R², R⁶ son como se definió anteriormente, R⁵ es hidrógeno, R⁷ es hidrógeno, y cada uno de R³ y R⁴ independientemente es hidrógeno, halógeno, preferiblemente Cl o F, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metoxi, NR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ independientemente son hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o 2-tiazolidin-1,1-diona o los dos grupos R³ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

55

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente en la que n, Y y R¹, R², R⁶ son como se definió anteriormente, R⁷ es hidrógeno, R⁴ es hidrógeno, el R³ en la posición meta es hidrógeno y el R³ en la posición orto se selecciona del grupo que consiste de halógeno, preferiblemente Cl o F, o alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo y R⁵ es un anillo heterocíclico seleccionado de pirimidin-2-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente pirimidin-2-ilo opcionalmente sustituido con flúor;

60

Otra realización de la invención se refiere a compuestos de la Fórmula (I) como se definió anteriormente en la que n, Y y R¹- R⁵, son como se definió anteriormente, R⁷ es hidrógeno, y el anillo A se selecciona del grupo que consiste de



5

en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno, benciloxi o fenoxi, fenilo, pirazol, cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente sustituido con fluoro.

10

Más preferiblemente, un compuesto de la Fórmula 1 de acuerdo con esta invención se selecciona del grupo que consiste de:

Compuesto	NOMBRE IUPAC
1	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
2	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
3	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]benzamida
4	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-6-fluorobenzamida
5	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etil]benzamida
6	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
7	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]benzamida; 2-hidroxi-2-oxo-acetato
8	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluoro-benzamida
9	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
10	2-cloro-6-fluoro-N(2-(morfolin-4-il)-2-(tiazol-5-il)-etil)benzamida
11	2,6-dimetil-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
12	5-amino-2-cloro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida-
13	2-cloro-6-metil-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
14	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
15	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida
16	5-amino-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
17	5-amino-2-cloro-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
18	2,6-dimetil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
19	2-cloro-6-metil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
20	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-benzamida
21	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,3-dimetoxibenzamida
22	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-difluorobenzamida
23	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
24	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2-cloro-6-metilbenzamida
25	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2-cloro-6-fluorobenzamida

ES 2 670 093 T3

Compuesto	NOMBRE IUPAC
26	2,6-dimetil-N-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
27	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
28	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
29	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
30	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
31	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
32	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
33	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]quinolina-5-carboxamida
34	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
35	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
36	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
37	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil] benzamida
38	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
39	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida
40	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
41	2-cloro-6-metil-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
42	2,6-dimetil-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
43	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
44	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]benzamida
45	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
46	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
47	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
48	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
49	2,6-dimetil-N-[2-(1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
50	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-2,3-dimetoxibenzamida
51	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
52	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
53	2,3-dimetoxi-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
54	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil] benzamida

ES 2 670 093 T3

Compuesto	NOMBRE IUPAC
55	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
56	2,3-dimetoxi-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
57	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
58	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
59	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
60	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etil]benzamida
61	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
62	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
63	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-oxazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
64	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
65	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
66	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
67	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-6-fluorobenzamida
68	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
69	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-metil(2H)-1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
70	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
71	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metoxibenzamida
72	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(pirazin-2-il)benzamida
73	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etil] benzamida
74	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(6-metilpiperidin-2-il)benzamida
75	(+)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
76	(-)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
77	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-metilbenzamida

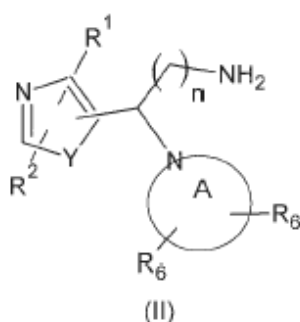
ES 2 670 093 T3

Compuesto	NOMBRE IUPAC
78	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(pirazin-2-il)benzamida
79	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(6-metilpiridin-2-il)benzamida
80	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
81	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-6-fluorobenzamida
82	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)-1,3--1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
83	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
84	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
85	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
86	N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
87	2-cloro-N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
88	2-cloro-N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
89	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etil] benzamida
90	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]morfolin-4-il]etil] benzamida
91	2-cloro-N-[2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
92	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)morfolin-4-il]etil]benzamida
93	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]etil]benzamida
94	2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]etil]benzamida
95	2-cloro-N-[2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
96	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il]etil] benzamida
97	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)morfolin-4-il]etil]benzamida
98	2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)morfolin-4-il]etil]benzamida

Compuesto	NOMBRE IUPAC
99	N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}quinolina-5-carboxamida
100	2-cloro-N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-6-metilbenzamida
101	2-cloro-N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-6-metilbenzamida
102	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
103	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
104	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida, sal de trifluoroacetato
105	N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
106	N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
107	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
108	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]quinolina-5-carboxamida
109	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
110	2-cloro-N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
111	2-cloro-N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
112	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
113	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
114	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ ,2-tiazolidin-2-il)benzamida
115	N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}quinolina-6-carboxamida
116	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-6-fluorobenzamida
117	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil}-6-fluorobenzamida
118	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-cloro-6-fluoro-benzamida
119	2-cloro-N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
120	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida
121	N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
122	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida

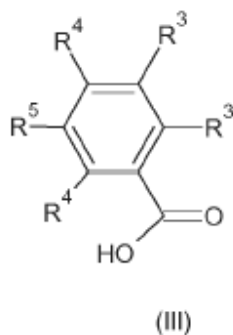
Compuesto	NOMBRE IUPAC
123	2-cloro-N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
124	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
125	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
126	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
127	(+)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
128	(-)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
129	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
130	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-6-fluorobenzamida

Los compuestos de la Fórmula (I) se pueden preparar generalmente al hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):



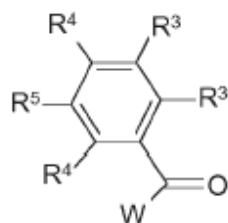
5

en la que los significados de n, Y, A y R¹, R² y R⁶ son como se definió anteriormente, con un compuesto de la Fórmula (III)



10

en la que los significados de R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente; o con un compuesto de la Fórmula (IIIa):



(IIIa)

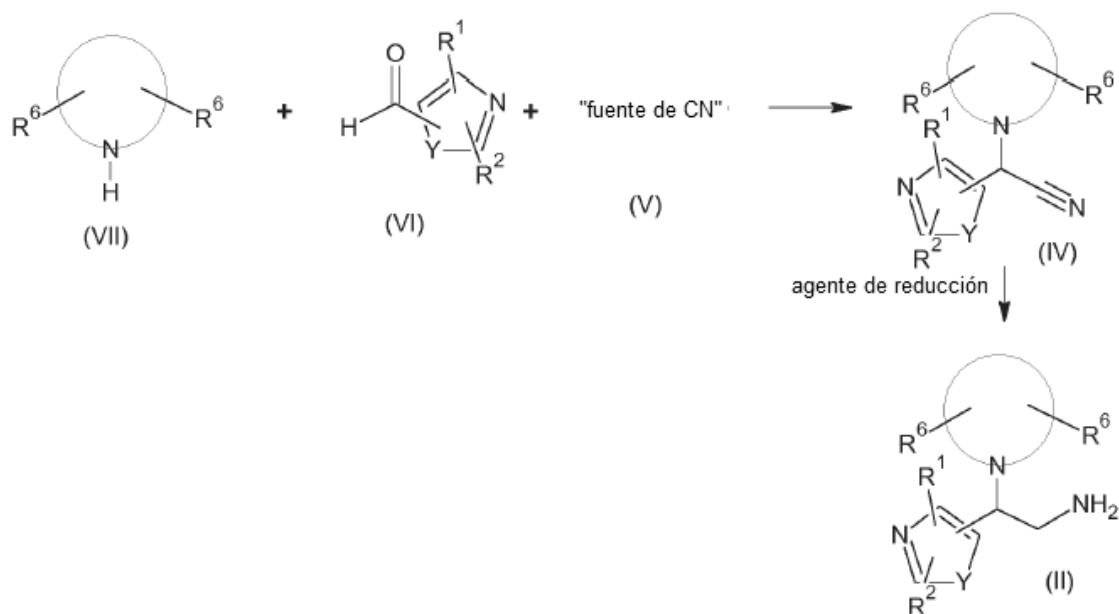
5 en la que los significados de R³, R⁴ y R⁵ son como se definió anteriormente, y W es un grupo saliente adecuado; y opcionalmente convertir el compuesto obtenido de la Fórmula (I) en una sal de adición del mismo, y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

10 La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se puede llevar a cabo en por lo menos un solvente inerte en la reacción y opcionalmente en presencia de por lo menos un reactivo de acoplamiento adecuado y/o una base adecuada del mismo. Puede ser conveniente activar el ácido carboxílico de fórmula (III) al agregar una cantidad efectiva de un promotor de reacción. Ejemplos no limitantes de dichos promotores de reacción incluyen carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexil-carbodiimida o l-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de benzotriazolil-oxitris (dimetilamino)-fosfonio, hexafluorofosfato de tetrapirrolidino fosfonio, hexafluorofosfato de bromotripirrolidino fosfonio, o un su derivado funcional, tal como el descrito por D. Hudson, (J. Org. Chem. (1988), 53, 617).

15 W en el compuesto de Fórmula (IIa) es un grupo saliente apropiado tal como, por ejemplo, halo, fluoro, cloro, bromo, yodo, o en algunos casos W también puede ser un grupo sulfoniloxi, por ejemplo metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi y grupos salientes reactivos similares. La reacción de un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) se puede realizar en un solvente inerte a la reacción tal como, por ejemplo, acetonitrilo, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona o DMF, y opcionalmente en la presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina. La agitación puede mejorar la velocidad de la reacción. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente a una temperatura que varía entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

25 Los compuestos de fórmula (III) y (IIIa) son conocidos en la técnica o se pueden preparar siguiendo los procesos reportados en los ejemplos.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:

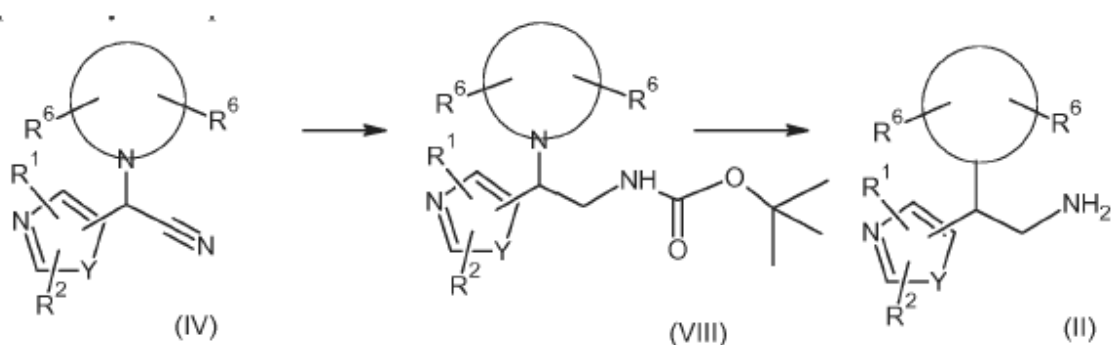


Las aminas primarias (II) se pueden obtener mediante reducción de los respectivos derivados de nitrilo (IV) en una reacción de formación de enlace nitrógeno-hidrógeno. Ejemplos no limitantes de dicha reacción incluyen la reducción con:

- hidrógeno o una fuente de hidrógeno en presencia de un metal tal como níquel, platino, paladio y cobalto o un derivado del mismo tal como Ni-Raney, óxido de platino, óxido de paladio o Raney cobalto como catalizador;
- un hidruro tal como hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL), hidruro de boro o un derivado funcional del mismo.

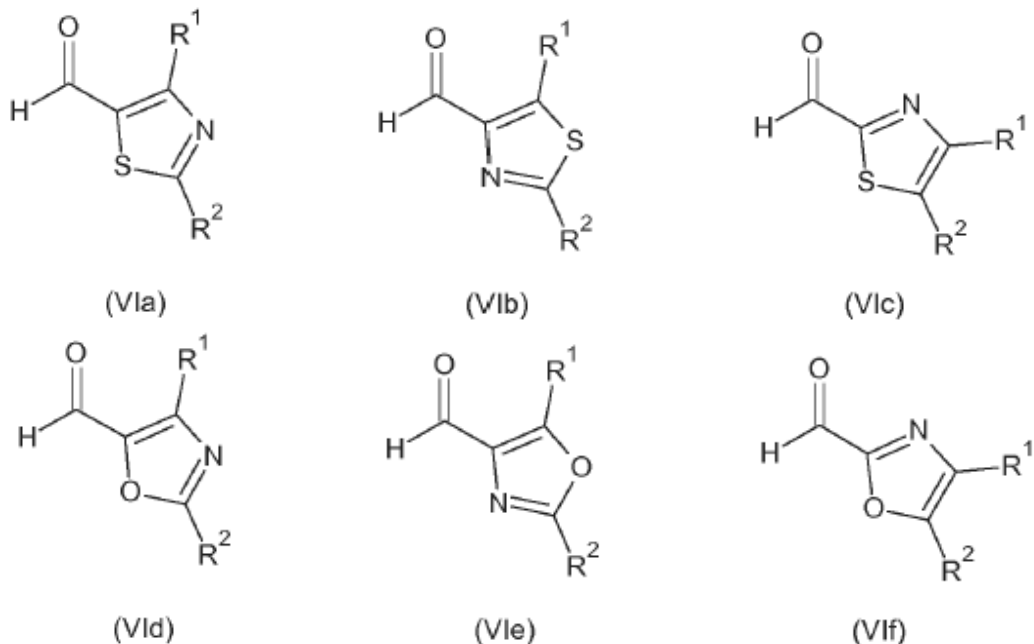
La reacción se puede realizar en un solvente adecuado, tal como metanol, tetrahidrofurano, ácido acético, éter de dietilo, tolueno o solución de amoníaco metanólico, preferiblemente a temperaturas entre -78 °C y RT.

Los compuestos de fórmula (IV), en la que R1, R2 y R6 son como se definen en la fórmula (I), se pueden preparar a partir de aldehídos (VI) mediante una reacción de condensación de Strecker con el respectivo heterocicliilo intermedio (VII) en presencia de una fuente de cianuro (V) por ejemplo TMSCN o un derivado funcional del mismo, en un solvente tal como AcOH o MeCN, preferiblemente a temperaturas entre 0 °C y RT.



Alternativamente, los compuestos de fórmula (II) también se pueden preparar mediante un procedimiento de dos etapas como se reportó anteriormente. La reacción de compuestos de fórmula (IV) con un reactivo reductor, preferiblemente borohidruro de sodio en presencia de hexahidrato de cloruro de níquel (II) o hexahidrato de cloruro de cobalto (II) y Boc₂O en un solvente tal como MeOH, preferiblemente a temperaturas entre 0 °C y RT, produce la amina primaria protegida con Boc con la fórmula (VIII). La desprotección con un ácido adecuado, preferiblemente TFA, da compuestos (II).

Ejemplos de compuestos de fórmula (VI) se representan en el siguiente esquema:



5

La agitación puede mejorar la velocidad de la reacción de condensación de Strecker. Los materiales de partida y algunos de los compuestos intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica.

10

Dicho proceso comprende adicionalmente la reacción asimétrica utilizando síntesis con base en auxiliares quirales (utilizando carbohidrato, amina quiral o cetimina cíclica) y/o síntesis de Strecker asimétrica catalítica (utilizando guanidina, base de Schiff quiral o catalizador basado en BINOL).

15

Los compuestos de fórmula (I) tal como se prepararon en los procedimientos descritos anteriormente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereoméricas por reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan allí por medio de álcali. Una manera alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (1) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden derivar de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción ocurre de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros.

25

30

Los compuestos de fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables y las formas estereoisoméricas de los mismos poseen propiedades antagonistas del receptor P2X7 como se demuestra en los Ejemplos Farmacológicos. Otros ejemplos de reacciones de transformación de grupo conocidas en la técnica para convertir compuestos de fórmula (I) en otros compuestos de fórmula (I) son la hidrólisis de ésteres carboxílicos en el correspondiente ácido carboxílico o alcohol; hidrólisis de amidas a los ácidos carboxílicos o aminas correspondientes; los alcoholes se pueden convertir en ésteres y éteres; las aminas primarias se pueden convertir en aminas secundarias o terciarias; los enlaces dobles se pueden hidrogenar al enlace simple correspondiente. Los materiales de partida y algunos de los intermedios son compuestos conocidos y están disponibles comercialmente o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos de reacción convencionales generalmente conocidos en la técnica. Los compuestos de fórmula (I) tal como se prepararon en los procedimientos descritos anteriormente se pueden sintetizar en forma de mezclas racémicas de enantiómeros que se pueden separar entre sí siguiendo procedimientos de resolución conocidos en la técnica. Aquellos compuestos de

35

fórmula (I) que se obtienen en forma racémica se pueden convertir en las correspondientes formas de sal diastereoméricas mediante reacción con un ácido quiral adecuado. Dichas formas de sales diastereoméricas se separan posteriormente, por ejemplo, mediante cristalización selectiva o fraccionada y los enantiómeros se liberan allí por medio de álcali. Una forma alternativa de separar las formas enantioméricas de los compuestos de fórmula (I) implica la cromatografía líquida utilizando una fase estacionaria quiral. Dichas formas isoméricas estereoquímicamente puras también se pueden derivar de las correspondientes formas isoméricas estereoquímicamente puras de los materiales de partida apropiados, con la condición de que la reacción se produzca de forma estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantioméricamente puros. En la preparación de los compuestos de fórmula I y los materiales de partida y/o intermedios descritos en este documento, puede ser útil proteger ciertos grupos que son sensibles a las condiciones de reacción. La evaluación de la utilidad de la protección opcional, así como la selección del agente protector adecuado, de acuerdo con la reacción llevada a cabo en la preparación de los compuestos de la invención y el grupo funcional que se va a proteger, están dentro del conocimiento común del experto. La eliminación de los grupos protectores opcionales se lleva a cabo de acuerdo con técnicas convencionales. Para una referencia general al uso de grupos protectores en la química orgánica, véase Theodora W. Greene and Peter G.M. Wuts 'Protective groups in organic synthesis', John Wiley & Sons, Inc., II Ed., 1991.

La preparación de las sales de los compuestos de fórmula I se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos. Por lo tanto, los presentes compuestos de fórmula (I) son útiles como un medicamento especialmente en el tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el receptor P2X7, en particular la actividad antagonista del receptor P2X7. Posteriormente, los presentes compuestos pueden utilizarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección o una enfermedad mediada por la actividad del receptor P2X7, en particular la actividad antagonista del receptor P2X7.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades mediadas por el receptor P2X7. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso como medicamento o para uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades mediadas por el receptor P2X7. Adicionalmente, la presente invención también proporciona un método de tratamiento de una afección mediada por la actividad del receptor P2X7 en un sujeto mamífero, cuyo método comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En vista de los mecanismos de acción descritos anteriormente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos de diversos orígenes tales como la enfermedad de Alzheimer y otras afecciones de demencia tales como el cuerpo de Lewys, la demencia frontotemporal y las taupatías; esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y otros síndromes parkinsonianos; Neuroinflamación inducida por VIH; temblores esenciales; otras degeneraciones espinocerebelosas y neuropatía de Charcot-Marie-Toot. Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de afecciones neurológicas tales como epilepsia que incluye convulsión parcial simple, convulsión parcial compleja, convulsión generalizada secundaria, que incluye adicionalmente convulsión de ausencia, convulsión mioclónica, convulsión clónica, convulsión tónica, convulsión tónica clónica y convulsión atónica, y para la prevención y el tratamiento del estado epiléptico (SE).

Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos y trastornos psiquiátricos. Los trastornos psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a depresión mayor, distimia, manía, trastorno bipolar (como trastorno bipolar tipo I, trastorno bipolar tipo II), trastorno ciclotímico, ciclaje rápido, ciclismo ultradiano, manía, hipomanía, esquizofrenia, trastornos esquizofreniformes, trastornos esquizoafectivos, trastornos de personalidad, trastornos de atención con o sin comportamiento hiperactivo, trastornos delirantes, trastornos psicóticos breves, trastornos psicóticos compartidos, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastornos psicóticos inducidos por sustancias o un trastorno psicótico de otra forma no especificado, trastornos de ansiedad tales como trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de pánico, trastorno por estrés postraumático, trastornos del control de los impulsos, trastornos fóbicos, estados disociativos y, más aún, tabaquismo, drogadicción y alcoholismo. En particular, trastornos bipolares, psicosis, ansiedad y adicción.

Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento de la neuroinflamación y el daño del SNC inducido por la infección por VIH y de déficits neurocognitivos asociados al VIH. Los compuestos de la presente invención son útiles en la prevención o el tratamiento del dolor neuropático. Los síndromes de dolor neuropático incluyen, y no se limitan a: neuropatía diabética; ciática; dolor lumbar no específico; dolor de esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con el VIH; neuralgia, tal como neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino, neuralgia de Morton, causalgia; y dolor que resulta de trauma físico, amputación, miembro fantasma, cáncer, toxinas o afecciones inflamatorias crónicas; dolor central tal como el que se observa en los síndromes talámicos, formas mixtas

centrales y periféricas de dolor, tales como los síndromes de dolor regional complejo (CRPS) también denominados distrofias simpáticas reflejas.

5 Los compuestos de la invención también son útiles para el tratamiento del dolor crónico. El dolor crónico incluye, y no se limita a, dolor crónico provocado por inflamación o una afección relacionada con la inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, lesión aguda o traumatismo, dolor de la parte superior de la espalda o parte inferior de la espalda (que resulta de una enfermedad de la columna vertebral sistemática, regional o primaria tal como radiculopatía), dolor óseo (debido a osteoartritis, osteoporosis, metástasis óseas o razones desconocidas), dolor pélvico, dolor asociado a la lesión de la médula espinal, dolor de pecho cardíaco, dolor de pecho no cardíaco, dolor central posterior a la apoplejía, dolor miofascial, dolor de células falciformes, dolor de cáncer, enfermedad de Fabry, dolor por SIDA, dolor geriátrico o dolor causado por dolor de cabeza, síndrome de articulación temporomandibular, gota, fibrosis o síndromes de salida torácica, en particular artritis reumatoide y osteoartritis.

15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento del dolor agudo causado por lesión aguda, enfermedad, lesiones de medicina deportiva, síndrome del túnel carpiano, quemaduras, esguinces y distensiones musculoesqueléticas, tensión musculotendinosa, síndromes de dolor cervicobraquial, dispepsia, úlcera gástrica, úlcera duodenal, dismenorrea, endometriosis o cirugía (tales como cirugía de corazón abierto o bypass), dolor postoperatorio, dolor de cálculos renales, dolor de vesícula biliar, dolor por cálculos biliares, dolor obstétrico o dolor dental.

20 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de cefaleas tales como migraña, cefalea tensional, migraña transformada o cefalea evolutiva, cefalea en racimos, así como trastornos de cefalea secundarios, tales como los derivados de infecciones, trastornos metabólicos u otras enfermedades sistémicas y otras cefaleas agudas, hemicránea paroxística y similares, como resultado de un empeoramiento de las cefaleas primarias y secundarias mencionadas anteriormente.

25 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como vértigo, tinnitus, espasmo muscular y otros trastornos que incluyen, pero no se limitan a enfermedades cardiovasculares (tales como arritmia cardíaca, infarto de miocardio o angina de pecho, hipertensión, isquemia cardíaca, isquemia cerebral) trastornos endocrinos (tales como acromegalia o diabetes insípida) enfermedades en las que la fisiopatología del trastorno implica una secreción celular excesiva o hipersecretora o inapropiada de una sustancia endógena (tal como catecolamina, una hormona o un factor de crecimiento).

30 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento selectivo de la enfermedad hepática, tal como enfermedades hepáticas inflamatorias, por ejemplo, hepatitis B viral crónica, hepatitis C viral crónica, lesión hepática alcohólica, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, fibrosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo al trasplante hepático.

35 Los compuestos de la invención inhiben los procesos inflamatorios que afectan a todos los sistemas del cuerpo. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de procesos inflamatorios del sistema músculo-esquelético del cual la siguiente es una lista de ejemplos, pero no es exhaustiva de todos los trastornos objetivo: afecciones artríticas tales como espondilitis alquilica, artritis cervical, fibromialgia, gota, artritis reumatoide juvenil, artritis lumbosacra, osteoartritis, osteoporosis, artritis psoriásica, enfermedad reumática; trastornos que afectan la piel y los tejidos relacionados: eczema, psoriasis, dermatitis y afecciones inflamatorias tales como quemaduras solares; trastornos del sistema respiratorio: asma, rinitis alérgica y síndrome de dificultad respiratoria, trastornos pulmonares en los que está implicada la inflamación, tales como asma y bronquitis; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; trastornos de los sistemas inmunológico y endocrinológico: periartrosis nodosa, tiroiditis, anemia aplásica, esclerodermia, miastenia grave, esclerosis múltiple y otros trastornos desmielinizantes, encefalomiелitis, sarcoidosis, síndrome nefrítico, síndrome de Bechet, polimiositis, gingivitis.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del tracto gastrointestinal (GI) tales como trastornos inflamatorios del intestino (IBD) que incluyen, pero no se limitan a colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, ileítis, proctitis, enfermedad celíaca, enteropatías, colitis microscópica o colágena, gastroenteritis eosinofílica o pouchitis que resulta después de la proctocolectomía y la anastomosis post ileonatal, y el síndrome del intestino irritable que incluye cualesquier trastornos asociados con dolor abdominal y/o malestar abdominal tal como piloroespasmo, indigestión nerviosa, colon espástico, colitis espástica, intestino espástico, neurosis intestinal, funcional colitis, colitis mucosa, colitis laxante y dispepsia funcional; pero también para el tratamiento de la gastritis atrófica, gastritis varialoforme, colitis ulcerosa, ulceración péptica, pirosis y otros daños en el tracto GI, por ejemplo, por Helicobacter pylori, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastroparesia, tal como gastroparesia diabética; y otros trastornos intestinales funcionales, tales como dispepsia no ulcerosa (NUD); vómitos, diarrea e inflamación visceral.

45 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos del tracto genito-urinario tales como vejiga hiperactiva, prostatitis (prostatitis bacteriosis crónica y no bacteriana crónica), prostatidina, cistitis intersticial,

incontinencia urinaria e hiperplasia prostática benigna, ansiedades, inflamación pélvica, bartholinitis y vaginitis. En particular, vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria.

5 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades oftálmicas tales como retinitis, retinopatías, uveítis y lesión aguda del tejido ocular, degeneración macular relacionada con la edad o glaucoma, conjuntivitis.

10 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de trastornos de la alimentación tales como la anorexia nerviosa que incluyen los subtipos, tipo de restricción y tipo de alimentación compulsiva/purga; bulimia nerviosa, que incluye los subtipos tipo de purga y tipo sin purga; obesidad; trastornos de alimentación compulsivos; trastorno por atracón; y trastorno de la alimentación no especificado de otra forma.

15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de la dermatitis alérgica, hiperreactividad de las vías respiratorias, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), bronquitis, choque séptico, síndrome de Sjogren, glomerulonefritis, aterosclerosis, crecimiento y metástasis de células malignas, leucemia mioblástica, diabetes, meningitis, osteoporosis, lesión por quemaduras, cardiopatía isquémica, apoplejía, enfermedad vascular periférica, venas varicosas, glaucoma.

20 El término 'tratar' y 'tratamiento', como se utiliza en el presente documento, se refiere a un tratamiento curativo, paliativo y profiláctico que incluye revertir, aliviar, inhibir el progreso de o prevenir la enfermedad, trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno más síntomas de dicha enfermedad, trastorno o afección.

25 Adicionalmente, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (1).

30 Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, una cantidad efectiva del compuesto particular, en forma de sal de adición de base o ácido, como el ingrediente activo se combina en mezcla íntima con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, cuyo vehículo puede tomar una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están deseablemente en una forma de dosificación unitaria adecuada, preferiblemente, para administración oral, administración rectal, administración percutánea o inyección parenteral.

35 Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los vehículos farmacéuticos líquidos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; o vehículos farmacéuticos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su fácil administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones de inyección parenteral, el vehículo farmacéutico comprenderá principalmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes para mejorar la solubilidad del ingrediente activo.

40 Las soluciones inyectables se pueden preparar, por ejemplo, al utilizar un vehículo farmacéutico que comprende una solución salina, una solución de glucosa o una mezcla de ambos. Las suspensiones inyectables también se pueden preparar al utilizar vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. En composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo farmacéutico puede comprender opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con proporciones menores de aditivos adecuados que no provocan un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden seleccionarse para facilitar la administración del ingrediente activo a la piel y/o ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones tópicas se pueden administrar de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, un medicamento de aplicación localizada o una pomada. Las sales de adición de los compuestos de fórmula (1), debido a su solubilidad en agua aumentada con respecto a la forma de base correspondiente, son obviamente más adecuadas en la preparación de composiciones acuosas.

45 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas de la invención en forma de unidad de dosificación para facilidad de administración y uniformidad de dosificación.

50 'Forma unitaria de dosificación', como se utiliza en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas de dosificación unitarias son comprimidos (que incluyen comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas,

60

píldoras, paquetes de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples segregados de las mismas.

5 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden tomar la forma de formas de dosis sólidas, por ejemplo, comprimidos (formas tanto tragables como masticables), cápsulas o cápsulas de gelatina, preparadas por medios convencionales con excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares), rellenos (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, sílice y similares), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de papa, glicolato de sodio de almidón y similares), agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio) y similares. Dichos comprimidos también se pueden recubrir mediante métodos bien conocidos en la técnica.

15 Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden formular como un producto seco para mezclar con agua y/u otro vehículo líquido adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales, opcionalmente con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico), edulcorantes, saborizantes, agentes enmascarantes y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico).

25 Edulcorantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones farmacéuticas de la invención comprenden preferiblemente por lo menos un edulcorante intenso tal como aspartamo, acesulfamo de potasio, ciclamato de sodio, alitarno, un edulcorante dihidrocalcona, monellina, esteviósido sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosacarosa) o, preferiblemente, sacarina, sacarina de sodio o calcio, y opcionalmente por lo menos un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomalt, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel. Los edulcorantes intensos se utilizan convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina de sodio, dicha concentración puede variar de aproximadamente 0.04% a 0.1% (peso/volumen) de la formulación final. El edulcorante a granel se puede utilizar efectivamente en concentraciones mayores que varían de aproximadamente 10% a aproximadamente 35%, preferiblemente de aproximadamente 10% a 15% (peso/volumen). Los saborizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosificación comprenden preferiblemente sabores de frutas tales como sabor de cereza, frambuesa, grosella negra o fresa. Una combinación de dos sabores puede producir muy buenos resultados. En las formulaciones de alta dosificación, se pueden requerir sabores farmacéuticamente aceptables más fuertes tales como Caramel Chocolate, Menta Fresca, Fantasy y similares.

40 Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que varía de aproximadamente 0.05% a 1% (peso/volumen). Las combinaciones de dichos sabores fuertes se utilizan ventajosamente. Preferiblemente, se utiliza un aroma que no experimenta ningún cambio o pérdida de sabor y/o color en las circunstancias de la formulación.

45 Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, convenientemente inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, por ejemplo mediante inyección por bolo o infusión intravenosa continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en ampollas o recipientes multidosis, que incluyen un conservante agregado. Pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de isotonización, suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar presente en forma de polvo para mezclar con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

50 Los compuestos de fórmula (I) también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao y/u otros glicéridos.

55 Aquellos expertos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la mediación de los canales iónicos regulados por ligando determinarán fácilmente la cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) a partir de los resultados de las pruebas presentadas más adelante. En general, se contempla que una dosis terapéuticamente efectiva será de aproximadamente 0.001 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal del paciente que se va a tratar. Puede ser apropiado administrar la dosis terapéuticamente efectiva en forma de dos o más subdosis a intervalos apropiados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas de dosificación unitarias, por ejemplo cada una contiene

60

de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 1000 mg, más particularmente de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, del ingrediente activo por forma de dosificación unitaria.

5 Como se utiliza en este documento, una 'cantidad terapéuticamente efectiva' de un compuesto, es la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un individuo o animal, da como resultado un nivel suficientemente alto de ese compuesto en el individuo o animal para provocar una respuesta antagónica del receptor P2X7 discernible.

10 La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular de fórmula (I) utilizado, la afección particular que se va a tratar, la gravedad de la afección que se trata, la edad, el peso y el estado físico general del paciente en particular, así como otra medicación, que el paciente puede estar tomando, como es bien sabido por aquellos expertos en la técnica. Adicionalmente, dicha 'cantidad terapéuticamente efectiva' puede reducirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del paciente tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los rangos de cantidad diaria efectiva mencionados anteriormente son, por lo tanto, solo directrices.

15 Nomenclatura y estructuras

20 En general, la nomenclatura utilizada en esta Solicitud se basa en ChemSketch™ (ACDLabs) y se genera de acuerdo con la nomenclatura sistemática de IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en este documento se prepararon utilizando ISIS® Versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca sobre un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras del presente documento indica la presencia de un átomo de hidrógeno a menos que se indique lo contrario. Cuando se muestra un anillo heteroarilo que contiene nitrógeno con una valencia abierta en un átomo de nitrógeno y se muestran variables tales como R¹, R², R³, etc. sobre el anillo de heteroarilo, dichas variables pueden estar unidas o vinculadas al nitrógeno de valencia abierta. Cuando existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, ambos enantiómeros asociados con el centro quiral están abarcados por la estructura. Cuando una estructura mostrada en este documento puede existir en múltiples formas tautoméricas, todos dichos tautómeros están abarcados por la estructura. Los átomos representados en la estructura del presente documento pretenden abarcar todos los isótopos naturales de dichos átomos. Por lo tanto, por ejemplo, los átomos de hidrógeno representados en este documento pretenden incluir deuterio y tritio, y los átomos de carbono pretenden incluir isótopos ¹³C y ¹⁴C.

Abreviaturas

35 Las abreviaturas que se utilizan en la descripción de los Esquemas y los Ejemplos que siguen son

AcOH: Ácido acético
 Anh: Anhidro
 AcONa: Acetato de sodio
 Boc: Tert-butil-carbonato
 Boc₂O: dicarbonato de di-terc-butilo
 40 CC: cromatografía en columna
 DATS: trifluoruro de dietilaminoazufre
 DCM: diclorometano
 DEA: dietilamina
 DIAD: diisopropilazodicarboxilato
 45 DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio
 DIPEA: diisopropiletienamina
 DMAP: dimetilaminopiridina
 DMF: dimetilformamida
 DMSO: dimetilsulfóxido
 50 Et₂O: éter dietílico
 EtOAc: Acetato de etilo
 EtOH: etanol
 ESI: ionización por electropulverización
 HBTU: hexafluorofosfato de N,N,N,N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il) uronio
 55 h: hora
 Hrs: Horas
 M: molar
 MeCN: acetonitrilo
 MeOH: metanol
 60 Min: minuto (s)
 Ni-Raney: níquel-Raney

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

rt: temperatura ambiente

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

5 TLC: Cromatografía de Capa Fina

TMSCN Trimetilsililcianuro

UPLC-MS: Cromatografía Líquida de Ultra- Rendimiento –Espectroscopia de Masa

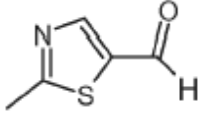
XPhos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno.

10 Parte experimental

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. A menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los detalles (especialmente porcentajes y cantidades) se relacionan con el peso

15 A Síntesis de los intermedios

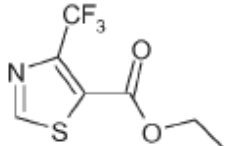
Ejemplo A.1

a) Preparación de		intermedio (1)
-------------------	---	----------------

20 2-Bromomalonaldehído (1.5 g, 9.94 mmol, 1 eq.) y tioacetamida (0.83 g, 11.05 mmol, 1.11 eq) se suspendieron en DCM (10 mL) y se enfriaron a 0 °C; luego se agregó en forma de gotas DIPEA (1.75 mL, 10.05 mmol, 1.01 eq). La solución marrón resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 días. Luego la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), y se recolectó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con DCM (10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó, para proporcionar el producto del título puro como un aceite marrón (0.40 g, rendimiento 31%).

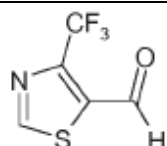
25

Ejemplo A.2

a) Preparación de		intermedio (2a)
-------------------	---	-----------------

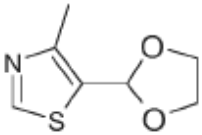
30 2-amino-4-(trifluorometil)-5-tiazol-carboxilato de etilo (1.15 g, 4.79 mmol, 1 eq) se disolvió en 1,3-dioxano (27 mL) y se agregó en forma de gotas isoamilnitrito (1.51 g, 12.93 mmol, 2.7 eq) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y después de 1h, se observó la conversión completa del material de partida mediante TLC (80/20 éter de petróleo/EtOAc). El solvente se eliminó en vacío y el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (95/5→90/10 éter de petróleo/EtOAc), dando 2a puro (0.94 g, rendimiento 87%) como aceite amarillo.

35

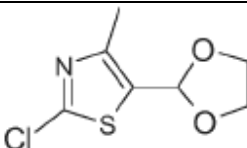
b) Preparación de		intermedio (2b)
-------------------	---	-----------------

40 El intermedio 2a (0.82 g, 3.66 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM seco (18 mL) bajo atmósfera de argón y se enfrió a -70 °C. Luego se agregó en forma de gotas DIBAL 1M en DCM (4.1 mL, 4.10 mmol, 1.12 eq) durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. La mezcla de reacción se llevó a 0 °C, se agregaron de forma secuencial agua (0.186 mL), 15% de NaOH (0.186 mL) y una segunda porción de agua (0.186 mL) y la mezcla se agitó hasta precipitación completa de la sal de aluminio (5 min). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (20/80→50/50 DCM/éter de petróleo), dando el intermedio (2b) puro como aceite amarillo (0.3 g, rendimiento 45%).

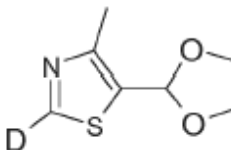
Ejemplo A.3

a) Preparación de		intermedio (3a)
-------------------	---	-----------------

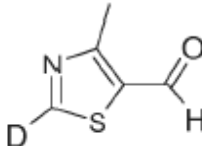
- 5 Se agregó monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0.03 g, 0.16 mmol, 0.08 eq) a una mezcla de 4-metil-1,3-tiazol-5-carbaldehído (0.25 g, 1.97 mmol, 1 eq) y 1,2-etanodiol (0.38 mL, 6.88 mmol, 3.5 eq) en tolueno anhidro (5.5 mL). El matraz se equipó con una trampa Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con 10% de solución de Na₂CO₃ (15 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL X 3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron.
- 10 El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (100% de DCM → 30/70 EtOAc/DCM) para dar el intermedio (3a) como aceite amarillo (0.29 g, rendimiento 86%).

b) Preparación de		intermedio (3b)
-------------------	---	-----------------

- 15 n-butil-litio en hexano 1.6 M (1.28 mL, 2.05 mmol, 1.5 eq) se agregó en forma de gotas a una solución del intermedio (3a) (0.23 g, 1.37 mmol, 1 eq) en THF seco (4.5 mL) a -70 °C bajo atmósfera de argón. La solución oscura resultante se agitó a -70 °C durante 30 min, luego se agregó en forma de gotas tetracloruro de carbono 1.05 M en THF seco (2 mL, 2.10 mmol, 1.5 eq) a la misma temperatura. Después de 1h la reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1 mL) y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre agua (10 mL) y AcOEt (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (10 mLx3). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100% de DCM→ 5/95 EtOAc/DCM 0%) para dar el intermedio (3b) como aceite oscuro (0.208 g, rendimiento 74%).
- 20

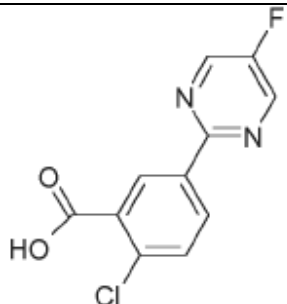
c) Preparación de		intermedio (3c)
-------------------	---	-----------------

- 25 Se agregó en forma de gotas n-butil-litio 1.6 M en hexano (0.632 mL, 1.01 mmol, 2 eq) a una solución de (3b) (0.10 g, 0.51 mmol, 1 eq) en THF seco (2.4 mL) a -70 °C bajo atmósfera de argón. La solución oscura resultante se agitó a -70 °C durante 30 min. La reacción se detuvo con óxido de deuterio (2 mL) y se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se sometió a partición entre solución salina (10 mL) y AcOEt (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (10 mLx2). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó sobre una columna en gel de sílice de fase directa (20/80 AcOEt/DCM) para dar el intermedio (3c) como un aceite amarillo (0.79 g, rendimiento 90%).
- 30

d) Preparación de		intermedio (3d)
-------------------	---	-----------------

- 35 Se agregó HCl 5.0 M acuoso (0.19 mL, 0.96 mmol, 2.5 eq) a una solución del intermedio (3c) (0.07 g, 0.38 mmol, 1.0 eq) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se sometió a partición entre solución salina (10 mL) y AcOEt (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con AcOEt (10 mLx2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y se concentraron para dar el intermedio (3d) como sólido amarillo (0.37 g, 74.7%).

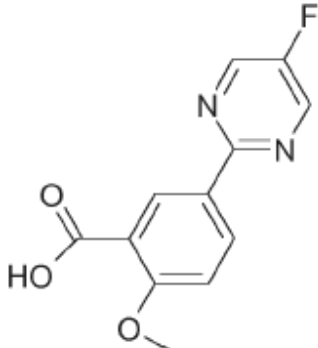
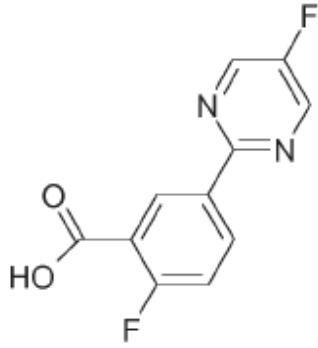
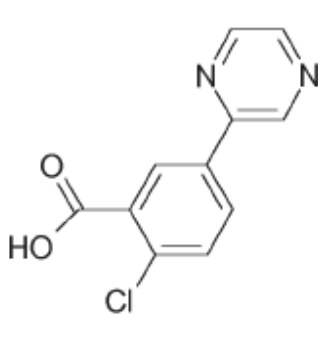
Ejemplo A.4

Preparación de		intermedio (4)
----------------	---	----------------

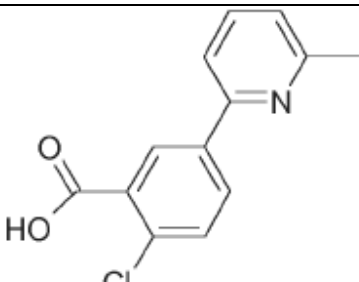
5 En un frasco para microondas (20 mL de volumen), ácido 3-carboxi-4-clorofenilborónico (0.210 g, 1 mmol, 1.0 eq), 2-cloro-5-fluoro-1,3-pirimidina (0.175 g, 1.25 mmol, 1.25 eq), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.023 g, 0.02 mmol, 0.02 eq) y carbonato de cesio (0.5 g, 1.5 mmol, 1.5 eq) se suspendieron en una solución de 5/1 DMF/H₂O desgasificada (2.5 mL). El frasco se selló, se enjuagó con nitrógeno y se agitó mecánicamente durante 5 min. La mezcla luego se calentó durante 4h a 80 °C en un reactor de microondas. La suspensión amarilla resultante, se evaporó en vacío, se agregó agua (20 mL), seguida por 1/1 DCM/AcOEt (20 mL) y 37% de HCl (10 mL). La solución resultante se vertió en un embudo de separación y se extrajo dos veces con 1/1 DCM/EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron dando el intermedio (4) como polvo blanco (0.214 g, rendimiento 85%).

15 Utilizando un procedimiento similar el intermedio (5) se preparó partiendo de ácido 3-carboxi-4-metoxifenilborónico (0.248 g, rendimiento 99%), y el intermedio (6) se preparó partiendo de ácido 3-carboxi-4-fluorofenilborónico (0.235 g, rendimiento 99%).

20 Utilizando un procedimiento similar pero reemplazando 2-cloro-5-fluoro-1,3-pirimidina con 2-cloropirazina, el intermedio (7) se preparó partiendo de ácido 3-carboxi-4-clorofenilborónico (0.1 g, rendimiento 85%)

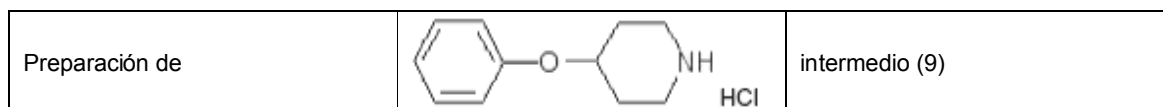
Intm. (5)	Intm. (6)	Intm. (7)
		

Ejemplo A.5

Preparación de		intermedio (8)
----------------	---	----------------

En un frasco para microondas (20 mL de volumen), ácido 3-carboxi-4-clorofenilborónico (0.218 g, 0.92 mmol, 2.0 eq), 2-cloro-6-metilpiridina (0.05 mL, 0.46 mmol, 1 eq), acetato de paladio (0.017 g, 0.08 mmol, 0.17 eq), Xphos (0.09 g, 0.157 mmol, 0.34 eq) y carbonato de sodio (0.147 g, 3 mmol, 3 eq) se suspendieron en solución de 10/1 dioxano/H₂O desgasificada (2.5 mL). El frasco se selló, se enjuagó con nitrógeno y se agitó mecánicamente durante 5 min. La mezcla luego se calentó durante 2 h a 80 °C en un reactor de microondas. La suspensión negra resultante, se evaporó en vacío, se agregó agua (20 mL), seguida por 1/1 DCM/AcOEt (20 mL) y 37% de HCl (10 mL). La solución resultante se vertió en un embudo de separación y la capa acuosa se separó y se evaporó. El polvo blanco resultante se trató con MeOH (3 mL), se filtró y finalmente se evaporó, produciendo el intermedio (8) como polvo blanco (0.11 g, rendimiento 95%).

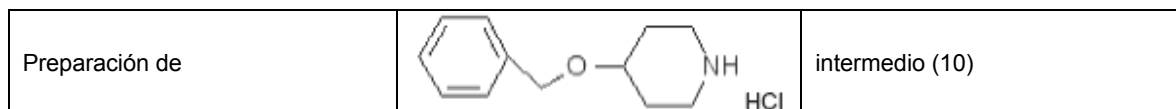
Ejemplo A.6



Se agregó trifenilfosfina (1.69 g, 6.46 mmol, 1.3 eq) a una mezcla de 4-hidroxi-N-Boc-piperidina (1.00 g, 4.97 mmol, 1 eq) y fenol (0.51 g, 5.47 mmol, 1.1 eq) en THF seco (8.5 mL), DIAD (1.27 mL, 6.46 mmol, 1.3 eq) luego se agregó lentamente en 10 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego el solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/EtOAc 95/5 a 90/10). Se obtuvo 4-fenoxi-N-boc-piperidina como un aceite rosado pálido (0.72 g, 2.61 mmol, rendimiento 52%).

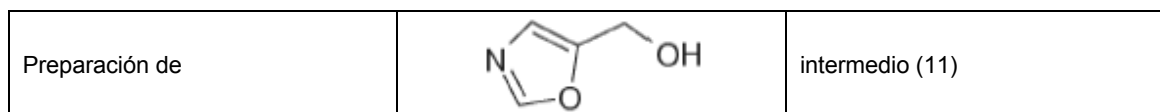
4-Fenoxi-N-boc-piperidina (0.72 g, 2.61 mmol, 1 eq) se disolvió en una solución 4 M de HCl en dioxano (5 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se evaporó y el residuo se secó bajo alto vacío. El residuo luego se trituró con MeCN (5 mL), se filtró y se lavó con MeCN (1-2 mL) dando el intermedio (9) como un sólido blanco (0.45 g, 2.09 mmol, rendimiento 81%).

Ejemplo A.7



4-hidroxi-N-Boc-piperidina (1.18 g, 4.97 mmol, 1 eq) se disolvió en THF seco (10 mL) y la solución se enfrió a 0°, luego se agregó en forma de porciones NaH (0.248 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 5.96 mmol, 1.2 eq). La suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, se agregó en forma de gotas bromuro de bencilo (1.1 g, 6.46 mmol, 1.3 eq) y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 1 hora se agregaron de forma secuencial NaH (0.103 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 2.48 mmol, 0.5 eq) y bromuro de bencilo (0.423 g, 2.48 mmol, 0.5 eq), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó adicionalmente una porción adicional de NaH (0.207 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 5 mmol, 1 eq), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 hora y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado ac. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente 90/10 éter de petróleo/AcOEt), dando 4-benciloxi-N-boc-piperidina pura (1.4g, 4.83 mmol, rendimiento 97%) como un aceite incoloro. 4-benciloxi-N-boc-piperidina (1.4g, 4.83 mmol, 1 eq) se disolvió en dioxano (10 mL). Una solución de HCl 4 M en dioxano (5 mL) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego se agregó una solución de HCl 4 M en dioxano (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. Finalmente, el solvente se eliminó en vacío, dando el intermedio puro (10) como un sólido blancuzco (1 g, 4.38 mmol, rendimiento 99%).

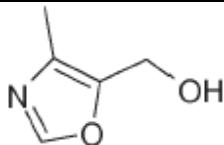
Ejemplo A.8



Oxazol-5-carboxilato de etilo (1 g, 7.09 mmol, 1 eq) se disolvió en EtOH (14mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de porciones borohidruro de sodio (0.54 g, 14.17 mmol, 2 eq) mientras que se agitaba, y luego la mezcla se

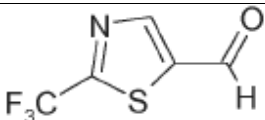
dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente se completó la conversión mediante TLC (95/5 DCM/MeOH). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó en forma de gotas HCl 2N hasta que cesó la evolución del gas (pH 5-6). La suspensión obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) utilizando como eluyente una mezcla de DCM/MeOH = 95/5. El intermedio puro (11) se obtiene como aceite incoloro (0.49 g, rendimiento 70%).

Ejemplo A.9

Preparación de		intermedio (12)
----------------	---	-----------------

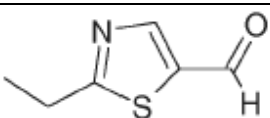
El derivado de oxazol-5-carboxilato de etilo adecuado (1.1 g, 7.09 mmol, 1 eq) se disolvió en EtOH (14 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se agregó NaBH₄ (14.17 mmol, 2 eq) en forma de porciones mientras que se agitaba, y luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 hrs a reflujo, se completó la conversión mediante TLC (95/5 DCM/MeOH). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó HCl 2N en forma de gotas hasta que cesó la evolución del gas (pH 5-6). La suspensión obtenida se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) utilizando como eluyente una mezcla DCM/MeOH = 95/5. El intermedio puro (12) se obtuvo como aceite incoloro (0.46 g, rendimiento 58%).

Ejemplo A.10

Preparación de		intermedio (13)
----------------	---	-----------------

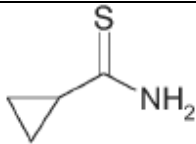
2-(trifluorometil)tiazol-5-carboxilato de etilo (0.50 g, 2.22 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM seco (11 mL) bajo atmósfera de argón y se enfrió a -70 °C. Luego se agregó DIBAL 1 M en DCM (2.5 mL, 2.49 mmol, 1.12 eq) en forma de gotas durante 10 minutos y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1.5 h. La mezcla de reacción se llevó a 0 °C, se agregaron de forma secuencial agua (0.10 mL), 15% de NaOH (0.10 mL) y una segunda porción de agua (0.25 mL) y la mezcla se agitó hasta precipitación completa de la sal de aluminio (5 minutos). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Después de la evaporación del solvente, el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (30/70 DCM/éter de petróleo → 100% de DCM), dando el intermedio puro (13) como un aceite amarillo (0.3 g, rendimiento 75%).

Ejemplo A.11.

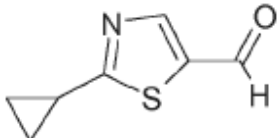
Preparación de		intermedio (14)
----------------	---	-----------------

2-Bromomalonaldehído (0.71 g, 4.70 mmol, 1 eq) y propanotioamida (0.42 g, 4.71 mmol, 1 eq) se suspendieron en DCM (10 mL) y se enfriaron a 0 °C; luego se agregó DIPEA (0.82 mL, 4.71 mmol, 1 eq) en dos porciones. La solución marrón resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (20/80 EtOAc/éter de petróleo), dando el intermedio puro (14) como un aceite marrón (0.13 g, rendimiento 20%).

Ejemplo A.12.

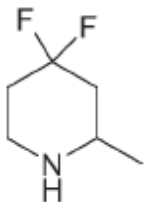
a) Preparación de		intermedio (15a)
-------------------	---	------------------

La ciclopropanocarboxamida (0.5 g, 5.87 mmol, 1 eq), carbonato de sodio (0.62 g, 5.87 mmol, 1 eq) y reactivo de Lawesson (2.37 g, 5.87 mmol, 1 eq) en THF (25 mL) se sometieron a reflujo durante 2.5 h. El solvente se eliminó en vacío y el crudo se sometió a partición entre agua (20 mL) y éter de dietilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio (15a) como un sólido blanco (0.44 g, rendimiento 74%).

b) Preparación de		intermedio (15b)
-------------------	---	------------------

Se agregó 2-bromomalonaldehído (0.66 g, 4.35 mmol, 1 eq) disuelto en THF seco (2 mL) a una solución del intermedio 15a (0.44 g, 4.35 mmol, 1 eq) en DCM seco (10 mL). La mezcla se enfrió a -15 °C; luego se agregó en forma de porciones DIPEA (0.76 mL, 4.35 mmol, 1 eq). La solución amarilla resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (10/90 EtOAc/éter de petróleo), dando el intermedio puro (15 b) como un aceite marrón (0.25 g, rendimiento 38%).

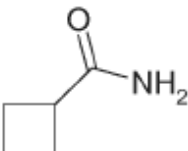
Ejemplo A.13

Preparación de		intermedio (16) (sal de trifluoroacetato)
----------------	---	---

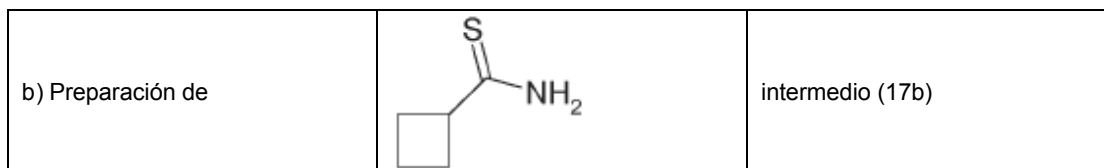
Una solución de 1-boc-2-metilpiperidin-4-ona (0.55 g, 2.6 mmol, 1 eq) en DCM seco (7.5 mL) se enfrió a 0 °C y se agregó en forma de gotas DAST (0.68 mL, 5.2 mmol, 2 eq). La reacción se agitó durante la noche a 10 °C, luego se diluyó con DCM (10 mL), se lavó con solución sat. de NaHCO₃ (10 mL), 5% solución de ácido cítrico en agua (10 mL) y finalmente con solución salina (10 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente 10/90 EtOAc/éter de petróleo) proporcionando 0.53 g de 1-N-boc-4,4-difluorometilpiperidina pura como sólido blanco.

Se agregó TFA (2 mL, 26 mmol, 10 eq) bajo agitación a una solución de 1-N-boc-4,4-difluorometilpiperidina (0.53 g, 2.25 mmol) en DCM (8 mL), se enfrió con un baño de hielo. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos adicionales. El solvente se eliminó a presión reducida, proporcionando 0.73 g (70% de rendimiento durante dos etapas) del intermedio 16 como una sal de TFA.

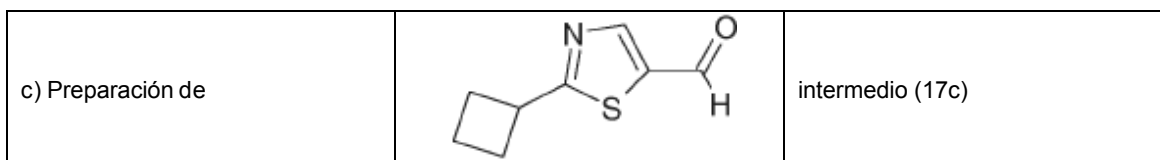
Ejemplo A.14

a) Preparación de		intermedio (17a)
-------------------	---	------------------

Una solución de ácido ciclobutanecarboxílico 1.91 mL, 16.6 mmol, 1 eq) en THF seco se trató con cloruro de tionilo (4 mL, 50 mmol, 3 eq) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (5 mL) y se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetonitrilo (31 mL), se agregó en forma de gotas a una solución agitada de hidróxido de amonio (59 mL) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Luego, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (15 mL X 2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de HCl 0.1 M (20 mL), agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, produciendo el intermedio 17a (0.31 g, rendimiento 16%) como un sólido blanco.

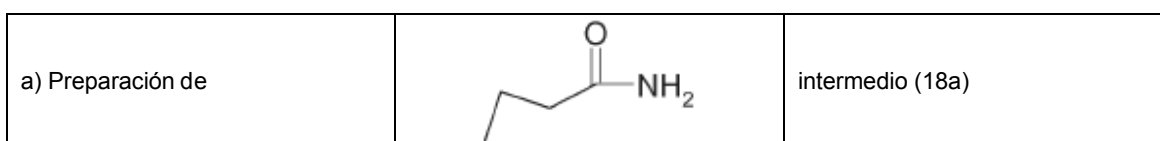


El intermedio 17a (0.31 g, 3.17 mmol, 1 eq), carbonato de sodio (0.34 g, 3.17 mmol, 1 eq) y reactivo de Lawesson (1.38 g, 3.17 mmol, 1 eq) en THF (16 mL) se sometió a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó en vacío y el crudo se sometió a partición entre agua (20 mL) y éter de dietilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio (17b) como un líquido amarillo (0.36 g, rendimiento 99%).

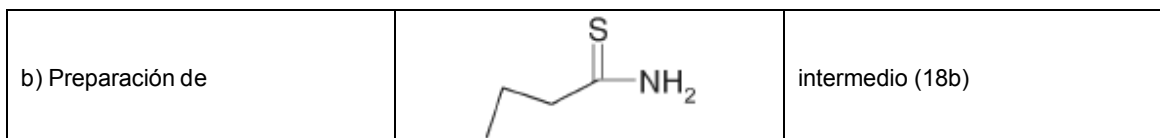


2-Bromomalonaldehído (0.51 g, 3.15 mmol, 1 eq) disuelto en THF seco (5 mL) se agregó a una solución del intermedio 19 (0.36 g, 3.15 mmol, 1 eq) en DCM seco (8 mL). La mezcla se enfrió a -15 °C, luego se agregó en forma de porciones DIPEA (0.55 mL, 3.15 mmol, 1 eq) bajo atmósfera de Ar. La solución marrón resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (20/80 EtOAc/éter de petróleo), dando el intermedio puro (17c) como un líquido amarillo (0.13 g, rendimiento 26%).

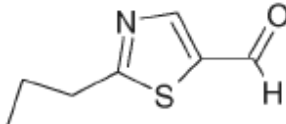
Ejemplo A.15



Se agregó 28% de solución de hidróxido de amonio en agua (31 mL) a una solución agitada de cloruro de butirilo (0.97 mL, 9.3 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (15.5 mL) a 0 °C. Después de 15 min, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (30 mL X 3). El extracto orgánico combinado se lavó con solución acuosa de HCl 0.1 M (20 mL), agua (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio 18a (0.32 g, rendimiento 40%) como un sólido blanco.

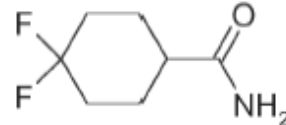


El intermedio 18a (1.24 g, 14 mmol, 1 eq), carbonato de sodio (1.48 g, 14 mmol, 1 eq) y reactivo de Lawesson (5.66 g, 14 mmol, 1 eq) en THF (17 mL) se sometieron a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó en vacío y el crudo se sometió a partición entre agua (20 mL) y éter de dietilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio 18b como un líquido amarillo (1.23 g, rendimiento 89%).

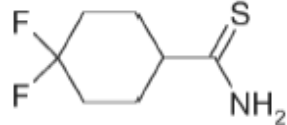
c) Preparación de		intermedio (18c)
-------------------	---	------------------

5 Se agregó 2-Bromomalonaldehído (1.88 g, 12 mmol, 1 eq) disuelto en THF seco (15 mL) a una solución del intermedio 18b (1.23 g, 12 mmol, 1 eq) en DCM seco (30 mL). La mezcla se enfrió a -15 °C; luego se agregó en forma de porciones DIPEA (2.16 mL, 12 mmol, 1 eq) bajo atmósfera de Ar. La solución marrón resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (20/80 EtOAc/éter de petróleo), dando el intermedio puro 18c como un líquido amarillo (0.46 g, rendimiento 25%).

10 Ejemplo A.16

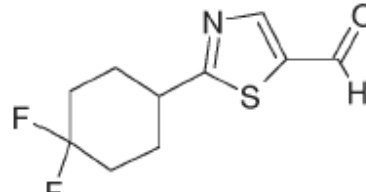
a) Preparación de		intermedio (19a)
-------------------	---	------------------

15 Ácido 4,4-difluorociclopropanocarboxílico (1 g, 6.09 mmol, 1 eq) se disolvió en THF seco (37 mL), se enfrió a -70 °C y se trató con 4-metilmorfolina (0.67 mL, 6.09 mmol, 1 eq) bajo atmósfera de Ar. Luego se agregó en forma de gotas butilclorofornato (0.79 mL, 6.09 mmol, 1 eq) a -70 °C. Después de 15 min, se agregó 28% de solución de hidróxido de amonio en agua (7.4 mL) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida, el residuo disuelto en EtOAc, se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio 19a (0.86 g, rendimiento 86%) como un sólido blanco.

b) Preparación de		intermedio (19b)
-------------------	---	------------------

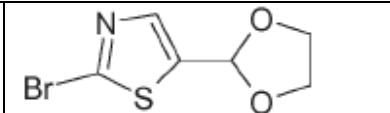
20 El intermedio 19a (0.86 g, 5.29 mmol, 1 eq), carbonato de sodio (0.56 g, 5.29 mmol, 1 eq) y reactivo de Lawesson (2.14 g, 5.29 mmol, 1 eq) en THF (26 mL) se sometieron a reflujo durante 3 h. El solvente se eliminó en vacío y el crudo se sometió a partición entre agua (20 mL) y éter de dietilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y finalmente se evaporó, dando el intermedio 19b como un sólido blancuzco (1.09 g, rendimiento 99%).

25

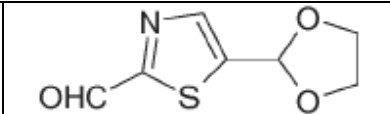
c) Preparación de		intermedio (19c)
-------------------	---	------------------

30 Se agregó 2-bromomalonaldehído (0.97 g, 6.11 mmol, 1 eq) disuelto en THF seco (10 mL) a una solución del intermedio 19b (1.09 g, 6.11 mmol, 1 eq) en DCM seco (15 mL). La mezcla se enfrió a -15 °C, luego se agregó en forma de porciones DIPEA (1.06 mL, 6.11 mmol, 1 eq) bajo atmósfera de Ar. La solución marrón resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 días. El solvente se eliminó mediante evaporación, el residuo marrón se disolvió en Et₂O (20 mL), se lavó dos veces con solución sat. de NaHCO₃ (20 mL) y solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y finalmente se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre fase directa (30/70 EtOAc/éter de petróleo), dando el intermedio puro 19c como un líquido incoloro (0.34 g, rendimiento 24%).

35 Ejemplo A.17

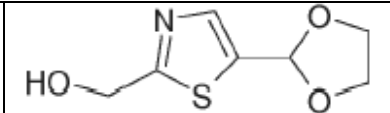
a) Preparación de		intermedio (20a)
-------------------	---	------------------

5 Una mezcla de 2-bromo-5-formil-1,3-tiazol (0.384 g, 2 mmol, 1 eq), ácido p-toluensulfónico (0.031 g, 0.16 mmol, 0.08 eq) y etilenglicol (0.334 mL, 6 mmol, 3 eq) en tolueno seco (12 mL) se sometió a reflujo utilizando un aparato Dean-Stark durante 3 h. Luego el solvente se eliminó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (100% de éter de petróleo → 20/80 EtOAc/Éter de petróleo), produciendo el intermedio 20a (0.33 g, rendimiento 70%) como un aceite incoloro.

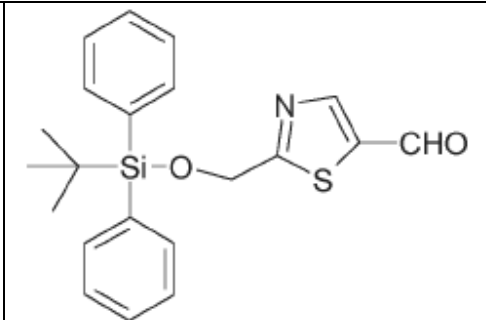
b) Preparación de		intermedio (20b)
-------------------	---	------------------

10 El intermedio 20a (0.33 g, 1.4 mmol, 1 eq) se disolvió en THF seco (2 mL) y se enfrió a -70 °C. Luego se agregó en forma de gotas una solución de n-BuLi 1.6 M en hexano (0.96 mL, 1.54 mmol, 1.1 eq) bajo atmósfera de Ar. Después de 50 minutos, se agregó en forma de gotas DMF (0.08 mL, 3 mmol, 1.6 eq) a -70 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 50 min. Luego se agregó NH₄Cl (solución saturada acuosa, 10 mL) y la reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se extrajo con DCM (20 mLx2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron produciendo el intermedio 20b (0.225 g, rendimiento 87%) como un aceite naranja.

15

c) Preparación de		intermedio (20c)
-------------------	---	------------------

20 Se agregó en forma de porciones borohidruro de sodio (0.046 g, 1.215 mmol, 1 eq) a una solución agitada de intermedio 20b (0.225 g, 1.25 mmol, 1 eq) en metanol (2 mL), a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, luego el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a partición entre 2/1 EtOAc/DCM (10 mL) y agua (10 mL), la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó, produciendo el intermedio 20c (0.19 g, rendimiento 84%) como un aceite naranja.

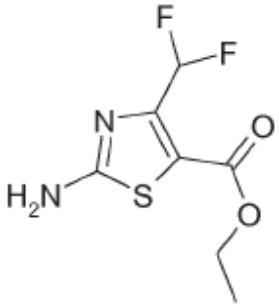
d) Preparación de		intermedio (20d)
-------------------	--	------------------

25 Se agregó cloruro de tert-butildifenilsililo (0.30 g, 1.01 mmol, 1.1 eq) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno a una solución agitada magnéticamente del intermedio 20c (0.19 g, 1 mmol, 1 eq) y imidazol (0.072 g, 1.05 mmol, 1.05 eq) en DCM seco (1.5 mL). Después de 2 h la reacción se calentó a temperatura ambiente y se vertió en solución sat. de NaHCO₃ (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo (0.47 g) se disolvió en THF (10 mL) y se trató con HCl 5N (3 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se basificó con solución sat. de NaHCO₃ (3 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron, produciendo el intermedio 20d (0.194 g, rendimiento 51%) como un aceite incoloro.

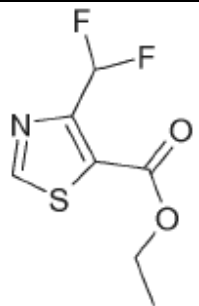
30

Ejemplo A.18

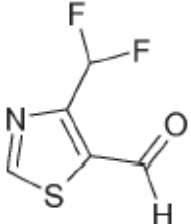
35

a) Preparación de		intermedio (21a)
-------------------	---	------------------

5 Se agregó en forma de gotas cloruro de sulfurilo (1.23 mL, 15.2 mmol, 1.01 eq) a 0 °C a 4,4-difluoroacetoacetato de etilo (2.5 g, 15.0 mmol, 1 eq) bajo atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se vertió en una mezcla de hielo/agua (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dando 3.2 g de crudo en 2-cloro-4,4-difluoroacetoacetato como un aceite amarillo. El crudo se disolvió en etanol (10 mL), se trató con tiourea (3.2 g, 30 mmol, 2 eq) y se calentó en un reactor de microondas durante 1h a 101 °C. Luego, el solvente se eliminó en vacío y el residuo se sometió a partición en NaHCO₃ sat. (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con solución salina (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó. El crudo se trató con éter de dietilo, se filtró y se secó en vacío, dando 1.37 g (rendimiento 41%) del intermedio 21a como un sólido amarillo.

b) Preparación de		intermedio (21b)
-------------------	--	------------------

15 El intermedio 21a (1.37 g, 6.16 mmol, 1 eq) se disolvió en dioxano (35 mL), se agregó isoamilnitrito (2.24 mL, 16.64 mmol, 2.7 eq) y la mezcla de reacción se calentó durante 1 hora a 80 °C. El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 10/90) produciendo el intermedio 21b (1.02 g, rendimiento 80%) como un sólido amarillo.

c) Preparación de		intermedio (21c)
-------------------	---	------------------

20 El intermedio 21b (0.758 g, 3.66 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM seco (18.5 mL) bajo atmósfera de argón y se enfrió a -75 °C. Se agregó en forma de gotas hidruro de diisobutil aluminio 1M en DCM (4.1 mL, 4.1 mmol, 1.12 eq) y la mezcla de reacción se agitó a -70 °C. Después de 1.5 h, hidruro de diisobutil aluminio 1M en DCM (2.5 mL, 2.5 mmol, se agregó en forma de gotas 0.68 eq) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 h a -70°. La reacción se calentó a 0 °C y se trató con agua (0.264 mL), 15% de NaOH (0.264 mL) y agua (0.66 mL) en este orden. Luego se agitó durante 5 minutos a 0 °C, luego durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregaron de forma secuencial agua (0.24 mL) seguida por 15% de NaOH (0.130 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se formó un precipitado. La mezcla se filtró y luego el solvente se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (DCM/éter de petróleo 80/20 → 100% de DCM) proporcionando un aceite amarillo (0.34 mg, rendimiento 40%) que contiene el intermedio 21c (pureza ≈70%), que se utilizó como tal.

Ejemplo A.19

Procedimiento general para intermedios de tiazol

5 ETAPA a) Preparación de a-aminonitrilos

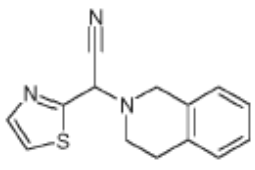
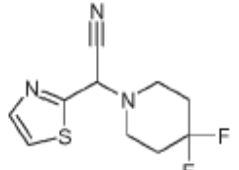
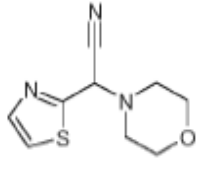
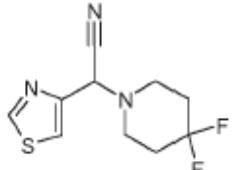
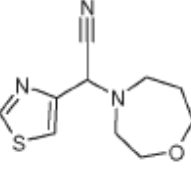
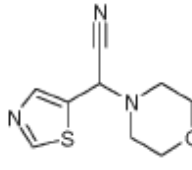
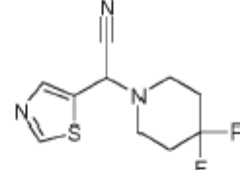
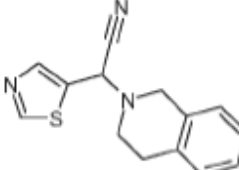
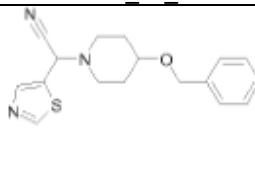
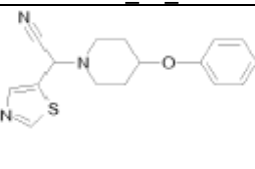
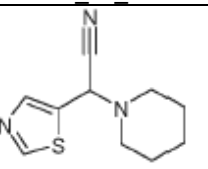
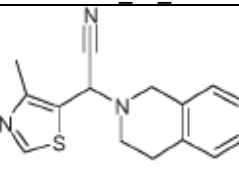
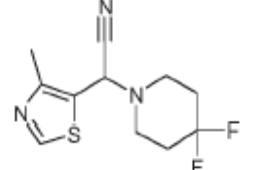
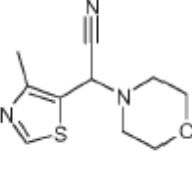
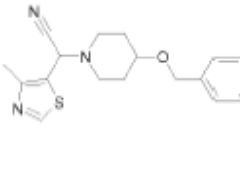
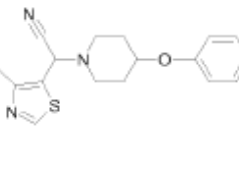
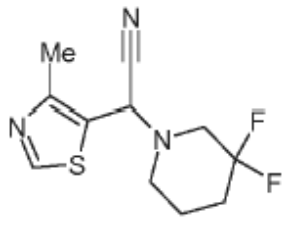
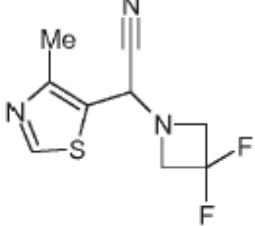
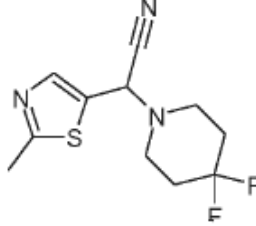
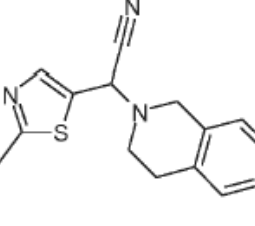
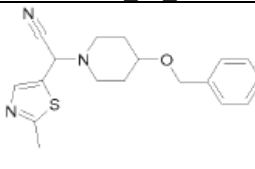
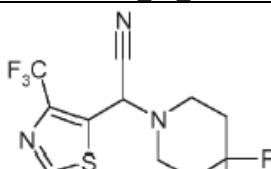
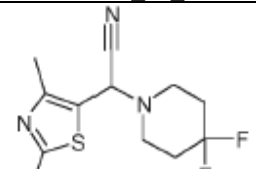
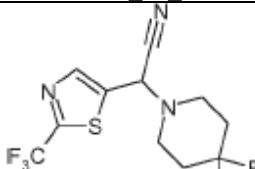
Método a1)

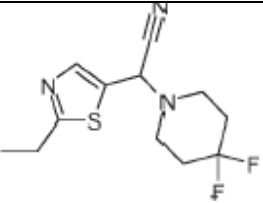
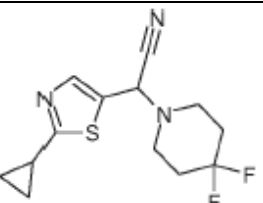
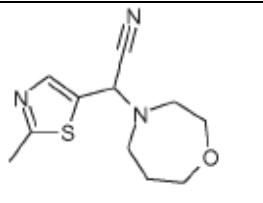
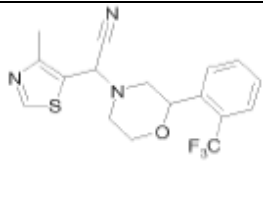
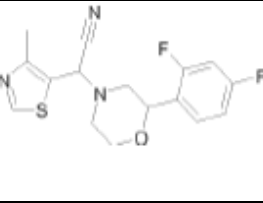
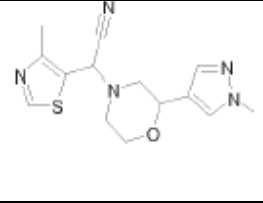
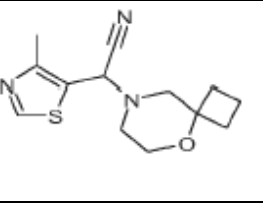
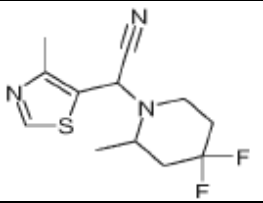
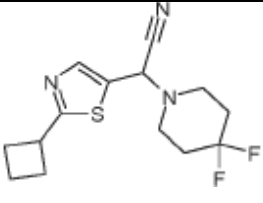
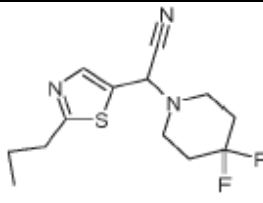
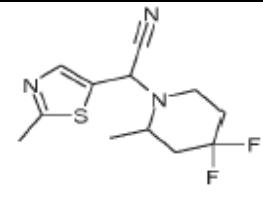
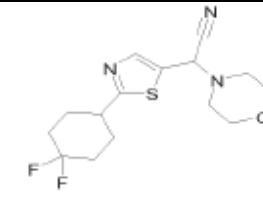
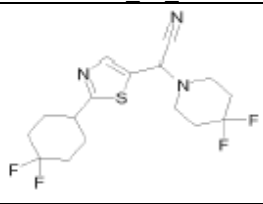
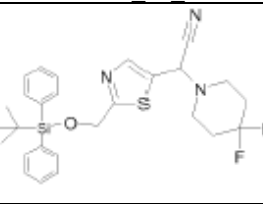
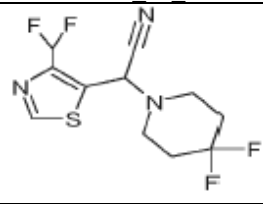
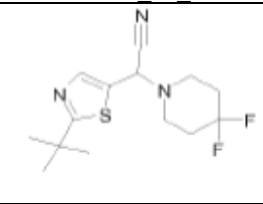
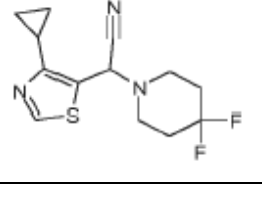
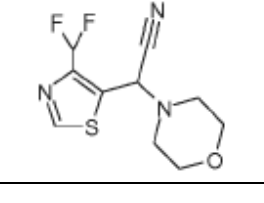
10 Un aldehído (2.21 mmol, 1 eq) se disolvió en AcOH glacial (6.8 mL). AcONa (3.315 mmol, 1.5 eq) y se agregaron de forma secuencial una amina (2.652 mmol, 1.2 eq) agitando a temperatura ambiente bajo N₂. La solución amarilla se agitó durante 1 hr y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas TMSCN (4.42 mmol, 2 eq) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. En las siguientes horas, si es necesario, se agregó 1 equivalente de TMSCN (1.1 mmol x 2) en dos porciones. Cuando se completó la conversión mediante UPLC-MS, se agregó agua (5 mL) y la solución se evaporó. Se agregó una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (15 mLx3).
15 Fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) con éter de petróleo/AcOEt dando el a-aminonitrilo puro (65% de rendimiento promedio).

Utilizando el Método a1, A0013_15_01 (rendimiento 59%), A001324_01 (rendimiento 60%), A0011_48_01 (rendimiento 71%) se prepararon partiendo de 2-tiazolcarboxaldehído y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina y morfolina respectivamente; los intermedios A0013_23_01 (rendimiento 60%), A0015_24_01 (rendimiento 61%) se prepararon partiendo de 4-tiazol-carbaldehído y 4,4-difluoropiperidina, clorhidrato de homomorfolina respectivamente; los intermedios A0015_04_01 (rendimiento 65%), A0013_41_01 (rendimiento 83%), A0013_41_02 (rendimiento 50%), A0013_83_01 (rendimiento 64%), A0015_85_01 (rendimiento 79%), A0016_13_01 (rendimiento 74.5%), se prepararon partiendo de 5-tiazol-carbaldehído y morfolina, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, el intermedio (10), el intermedio (9) y piperidina respectivamente; los intermedios A0015_48_01 (rendimiento 50%), A0015_47_01 (rendimiento 85%), A0015_46_01 (rendimiento 22%), A0018_42_01 (rendimiento 83%), A0018_41_01 (rendimiento 90%), A0017_69_01 (rendimiento 72%) y A0017_70_01 (rendimiento 81%) se prepararon partiendo de tiazol-4-metil-5-il carbaldehído y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, morfolina, el intermedio (10), el intermedio (9), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina y clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina respectivamente; el intermedio A0012_57_01 (rendimiento 79%), A0012_58_01 (rendimiento 69%) y A0018_14_01 (rendimiento 73%) se prepararon partiendo del intermedio (1) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina e intermedio (10); el intermedio A0018_57_01 se preparó partiendo del intermedio (2b) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0018_72_01 se obtuvo partiendo del intermedio (3d) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0018_91_01 (rendimiento 71%) se obtuvo partiendo del intermedio (13) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0020_17_01 (rendimiento 84%) se obtuvo partiendo del intermedio (14) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0020_25_01 (rendimiento 67%) se obtuvo partiendo del intermedio (15b) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0020_10_02 (rendimiento 45%) se obtuvo partiendo del intermedio (1) y clorhidrato de homomorfolina; el intermedio A0021_05_01 (rendimiento 81%) se obtuvo partiendo de 4-metil-5-tiazolcarboxaldehído y 2-[2-(trifluorometil)fenil]morfolina; el intermedio A0021_06_02 (rendimiento 87%) se obtuvo partiendo de 4-metil-5-tiazolcarboxaldehído y 2-(2,4-difluorofenil) morfolina; el intermedio A0021_06_04 (rendimiento 95%) se obtuvo partiendo de 4-metil-5-tiazolcarboxaldehído y 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)morfolina; el intermedio A0021_06_03 (rendimiento 77%) se preparó partiendo de metil-5-tiazolcarboxaldehído y 5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonano; el intermedio A0020_33_01 (rendimiento 61%) se preparó partiendo de metil-5-tiazolcarboxaldehído e intermedio 16; el intermedio A0016_39_01 (rendimiento 72%) se preparó partiendo del intermedio 17c y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0016_40_01 (rendimiento 64%) se preparó partiendo del intermedio 18c y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0017_98_01 (rendimiento 19%) se obtuvo partiendo del intermedio 1 e intermedio 16; A0016_46_01 (rendimiento 51%) se obtuvo partiendo del intermedio 19c y morfolina; A0016_45_01 (rendimiento 45%) se obtuvo partiendo del intermedio 19c y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; el intermedio A0020_60_01 (rendimiento 42%) se preparó partiendo del intermedio 20d y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; A0018_98_01 (rendimiento 39%) se obtuvo partiendo del intermedio 21c y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; A0016_55_05 (rendimiento 67%) se obtuvo partiendo de 2-tert-butil-1,3-tiazol-5-carbaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina; A0021_41_01 (rendimiento 79%) se obtuvo partiendo de 4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-carbaldehído y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina. A0016_96_01 (rendimiento 58%) se preparó partiendo del intermedio 21c y morfolina.

55

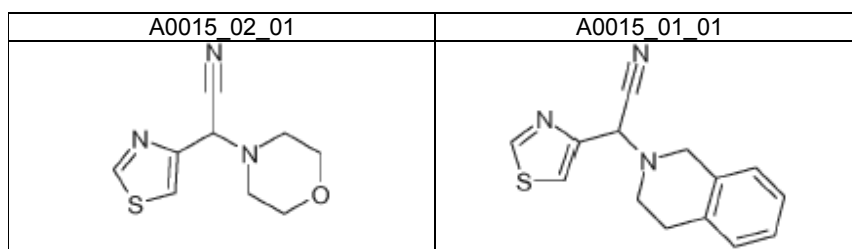
A0013_15_01	A0013_24_01	A0011_48_01	A0013_23_01
-------------	-------------	-------------	-------------

			
A0015_24_01	A0015_04_01	A0013_41_01	A0013_41_02
			
A0013_83_01	A0015_85_01	0016_13_01A	A0015_48_01
			
A0015_47_01	A0015_46_01	A0018_42_01	A0018_41_01
			
A0017_69_01	A0017_70_01	A0012_57_01	A0012_58_01
			
A0018_14_01	A0018_57_01	A0018_72_01	A0018_91_01
			
A0020_17_01	A0020_25_01	A0020_10_02	A0021_05_01

			
A0021_06_02	A0021_06_04	A0021_06_03	A0020_33_01
			
A0016_39_01	A0016_40_01	A0017_98_01	A0016_46_01
			
A0016_45_01	A0020_60_01	A0018_98_01	A0016_55_05
			
A0021_41_01	A0016_96_01		
			

Método a2)

- 5 Un aldehído (1.33 mmol, 1 eq) se disolvió en MeCN seco (3 mL) y AcOH glacial (≈ 10 gotas) se agregó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, una amina (1.33 mmol, 1 eq) se agregó en forma de gotas, y la solución naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se enfrió a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo y se agregó en forma de gotas TMSCN (2 mmol, 1.5 eq). Se continuó la agitación a temperatura ambiente hasta conversión completa del aldehído (normalmente ≈ 1.5 h). La reacción se detuvo con una solución acuosa sat. de NaHCO_3 , y el solvente se eliminó en vacío. La mezcla acuosa resultante se extrajo con DCM (20 mLx3) y fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se evaporaron. Finalmente, el residuo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente 50/50 éter de petróleo/EtOAc), dando los a-aminonitrilos puros.
- 10
- 15 Utilizando el Método a2, el intermedio A0015_02_01 (rendimiento 67%), se preparó partiendo de 4-tiazol-carbaldehído y morfolina. De forma similar, A0015_01_01 (rendimiento 53%) se preparó partiendo de 4-tiazol-carbaldehído y 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.



Etapa b) Preparación de diaminas

Método b1)

5

Un α -aminonitrilo (0.478 mmol, 1 eq) se disolvió en NH_3 3M en MeOH (16 mL, 100 eq) y la solución se hidrogenó en un aparato de flujo continuo H-Cube™ con un cartucho de Ni-Raney (55 mm long CatCart), utilizando un flujo 0.7 mL/min. La presión de hidrógeno fue variable entre 30 a 60 bar y la temperatura desde 30 °C a 40 °C, dependiendo del sustrato. Después de un tiempo de reacción apropiado (generalmente 2 h), la solución se evaporó dando la amina primaria que se utilizó como tal en la siguiente etapa, sin ninguna purificación (65% de rendimiento promedio).

10

Utilizando el Método b1, el intermedio A0013_31_01 (rendimiento 91%) se prepararon partiendo de A0015_02_01; el intermedio A0015_11_01 (rendimiento 34%) se preparó partiendo de A0015_01_01; el intermedio A0015_25_01 (rendimiento 27%) se preparó partiendo de A0015_24_01; el intermedio A0013_30_01 (rendimiento 64%) se preparó partiendo de A0013_23_01; el intermedio A0013_33_01 (rendimiento 55%) se preparó partiendo de A0013_41_02; el intermedio A0013_40_01 (rendimiento 41%) se preparó partiendo de A0015_04_01; el intermedio A0013_54_03 (rendimiento 65%) se preparó partiendo de A0013_41_01; el intermedio A0017_01_01 (rendimiento 45%) se preparó partiendo de A0013_83_01; el intermedio A0016_09_01 (rendimiento 39%) se preparó partiendo de A0015_85_01; el intermedio A0016_17_01 (rendimiento 9%) se preparó partiendo de A0016_13_01; el intermedio A0015_52_01 (rendimiento 50%) se preparó partiendo de A0015_48_01; el intermedio A0015_56_01 (rendimiento 76%) se preparó partiendo de A0015_47_01; el intermedio A0015_54_01 (rendimiento 75%) se preparó partiendo de A0015_46_01; el intermedio A0017_59_01 (rendimiento 84%) se preparó partiendo de A0018_42_01; el intermedio A0017_58_01 (rendimiento 76%) se preparó partiendo de A0018_41_01; el intermedio A0017_73_01 (rendimiento 88%) se preparó partiendo de A0017_69_01; el intermedio A0017_72_01 (rendimiento 86%) se preparó partiendo de A0017_70_01; el intermedio A0018_58_01 (rendimiento 81%) se preparó partiendo de A0018_57_01; el intermedio A0018_75_01 (rendimiento 77%) se preparó partiendo de A0018_72_1; el intermedio A0021_07_01 (rendimiento 91%) se preparó partiendo de A0021_05_01; el intermedio A0021_07_02 (rendimiento 74%) se preparó partiendo de A0021_06_02; el intermedio A0021_07_04 (rendimiento 52%) se preparó partiendo de A0021_06_04; el intermedio A0021_07_03 (rendimiento 33%) se preparó partiendo de A0021_06_03; A0020_66_01 (rendimiento 81%) se preparó partiendo de A0016_39_01; A0020_69_01 (rendimiento 70%) se preparó partiendo de A0016_40_01; A0016_48_01 (rendimiento : 81%) se preparó partiendo de A0016_46_01; A0016_47_01 (rendimiento 66%) se preparó partiendo de A0016_45_01; A0020_63_01 (rendimiento 86%) se preparó partiendo de A0020_60_01; A0016_59_01 (rendimiento 88%) se preparó partiendo de A0016_55_05.

30

A0013_31_01 	A0015_11_01 	A0015_25_01 	A0013_30_01
A0013_33_01 	A0013_40_01 	A0013_54_03 	A0017_01_01
A0016_09_01 	A0016_17_01 	A0015_52_01 	A0015_56_01

A0015_54_01	A0017_59_01	A0017_58_01	A0017_73_01
A0017_72_01	A0018_58_01	A0018_75_01	A0021_07_01
A0021_07_02	A0021_07_04	A0021_07_03	A0020_66_01
A0020_69_01	A0016_48_01	A0016_47_01	A0020_63_01
A0016_59_01			

Método b2)

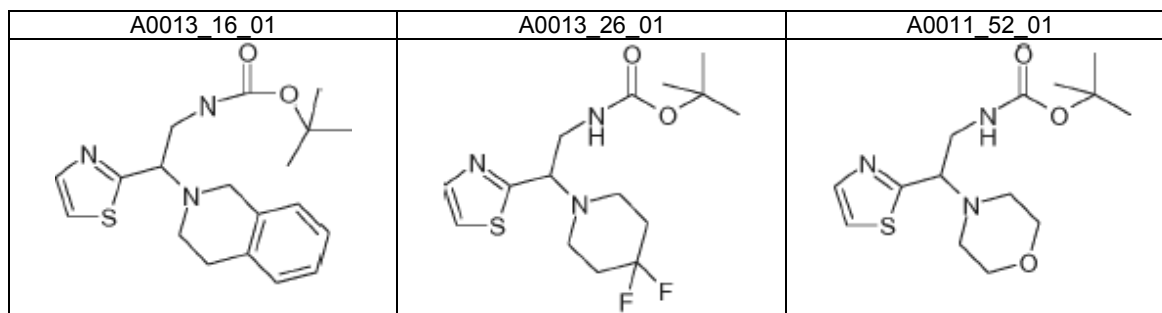
5 Método b2 consiste de un procedimiento de dos etapas:

Etapa b2-1

10 Un α -aminonitrilo (1 eq), Boc₂O (2 eq) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0.05 eq) se tomaron en metanol seco (0.75 mL) y se enfriaron a 0 °C. Borohidruro de sodio (7 eq) luego se agregó en porción durante 45 minutos mientras que se agitaba. La mezcla de reacción se agitó 3 h antes se agregó etilenodiamina (3 eq) y la mezcla de reacción se dejó retornar a temperatura ambiente. Después de 0.5 h adicionales de agitación, el solvente se eliminó en vacío y el sólido resultante se tomó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 mL) y EtOAc (10 mL). La capa orgánica se lavó con solución salina y se secó (Na₂SO₄). El N-Boc- α -aminonitrilo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice.

15

Utilizando el procedimiento descrito en Etapa b2-1, el intermedio A0013_16_01 (rendimiento 35%) se preparó partiendo de A0013_15_01; el intermedio A0013_26_01 (rendimiento 28%) se preparó partiendo de A0013_24_01; el intermedio A0011_52_01 (rendimiento 51%) se preparó partiendo de A0011_48_01.



5

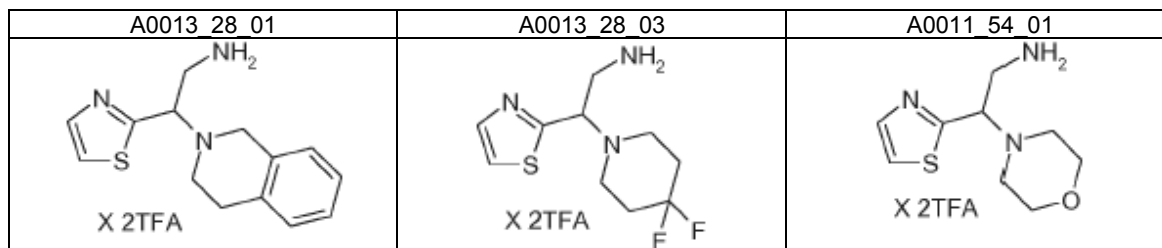
Etapa b2-

Un N-Boc- α -aminonitrilo se disolvió en 1/1 DCM/TFA (1-2 mL) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción. Luego el solvente se eliminó en vacío para producir el α -aminonitrilo puro como su sal de TFA que se utilizó en las siguientes etapas sintéticas sin ninguna purificación.

10

Utilizando el procedimiento descrito en Etapa b2-2, el intermedio A0013_28_01 se preparó partiendo de A0013_16_01 el intermedio A0013_28_03 se preparó partiendo de A0013_26_01; el intermedio A0011_54_01 se preparó partiendo de A0011_52_01.

15



Método b3)

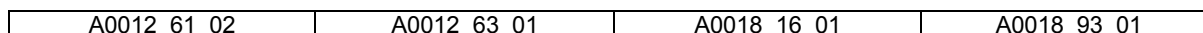
Un α -aminonitrilo (1 eq), se disolvió en THF seco, bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Una suspensión de LiAlH₄ 1 M en THF seco (1 eq) se agregó en forma de gotas y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Este procedimiento se repitió (normalmente 3 veces) hasta que se completó el consumo de nitrilo, observado mediante TLC. La reacción se detuvo mediante adición lenta de MeOH a 0 °C, hasta que se completó la evolución del gas. La mezcla se evaporó y el crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente DCM/MeOH/NH₄OH) dando el α -aminonitrilo puro como un aceite.

20

25

Utilizando el Método b3, el intermedio A0012_61_02 (rendimiento 45%) se preparó partiendo de A0012_57_01; el intermedio A0012_63_01 (rendimiento 45%) se preparó partiendo de A0012_58_01; el intermedio A0018_16_01 (rendimiento 42%) se preparó partiendo de A0018_14_01; el intermedio A0018_93_01 (rendimiento 14%) se preparó partiendo de A0018_91_01; el intermedio A0020_19_01 (rendimiento 41%) se preparó partiendo de A0020_17_01; el intermedio A0020_26_01 (rendimiento 42%) se preparó partiendo de A0020_25_01; el intermedio A0020_37_01 (rendimiento 49%) se preparó partiendo de A0020_10_02; A0020_38_01 (rendimiento 38%) se obtuvo partiendo de A0020_33_01; A0020_31_01 (rendimiento 50%) se obtuvo partiendo de A0017_98_01; A0016_57_01 (rendimiento 40%) se obtuvo partiendo de A0021_41_01.

30



A0020_19_01	A0020_26_01	A0020_37_01	A0020_38_01
A0020_31_01	A0016_57_01		

Método b4)

Preparación de		intermedio A0022_01_01
----------------	--	------------------------

- 5 A0016_96_01 (0.10 g, 0.405 mmol) se disolvió en DCM seco (4 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la solución se enfrió a 0 °C. (1M) Se agregó en forma de gotas DIBAL-H en DCM (1.6 mL, 1.62 mmol, 4 eq) a la misma temperatura y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se detuvo mediante de adición de HCl (1M) en MeOH (3 mL), se filtró y los solventes se removieron en vacío. El residuo se disolvió en solución saturada de NaCO₃ (10 mL) y se extrajo con DCM (10 mLx3) y EtOAc (10 mLx3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron proporcionando A0022_01_01 (0.069 g, rendimiento 65%) como sólido marrón.

Ejemplo A.20

Preparación de		intermedio A0016_17_01
----------------	--	------------------------

- 15 El intermedio A0016_13_01 (0.235 g, 1.134 mmol, 1 eq) se disolvió en MeOH (11 mL) y la solución incolora se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se agregó CoCl₂·6H₂O (405 mg, 1.7 mmol, 1.5 eq) y se obtuvo una solución violeta. Luego se agregó en forma de porciones NaBH₄ (0.214 g, 5.67 mmol, 5 eq) (PRECAUCIÓN: burbujeo vigoroso!). Una mezcla oscura se obtuvo en una vez. Después de 1h a la misma temperatura, siempre se observó la conversión completa del material de partida mediante TLC (95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH). Se agregó NaBH₄ (0.107 g, 2.5 mmol, 2.2 eq) y después de 1h la reacción se detuvo mediante de adición de NH₄OH.

La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celita que se lavó con MeOH. La solución se evaporó y el residuo se suspendió en DCM (15 mL). La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celita que se lavó con DCM. La solución se evaporó y el crudo (aceite oscuro, mezcla compleja mediante TLC) se purificó mediante cromatografía flash (SNAP®, 10g, SiO₂, Biotage) con 95/5/0.5 DCM/MeOH/NH₄OH dando A0016_17_01 (0.022 g, rendimiento 9%) como un aceite oscuro.

Ejemplo A.21

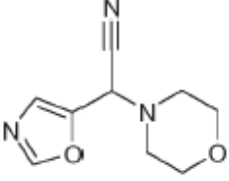
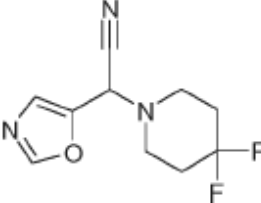
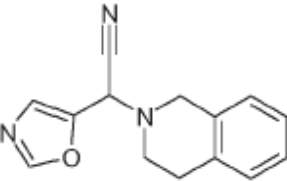
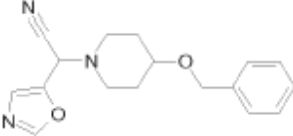
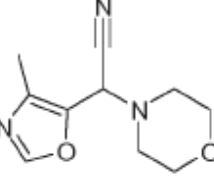
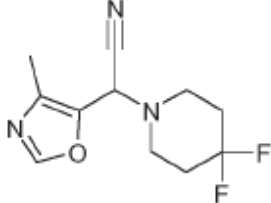
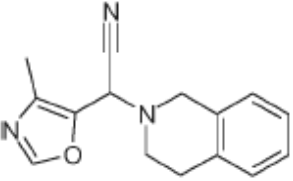
Procedimiento general para derivados de 5-oxazolilo

ETAPA a) Preparación de α -aminonitrilos

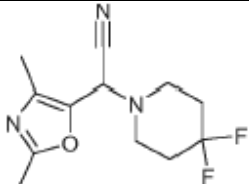
Método a1)

El intermedio de oxazol alcohol asociado (11) o intermedio (12) (0.858 mmol, 1 eq) se disolvió en DCM (1.5 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó peryodinano Dess-Martin (0.943 mmol, 1.1 eq) y la mezcla se deja la agitación a la misma temperatura. Después de pocos minutos una suspensión blanca formada y después de 30 min. Se completó la conversión mediante TLC (95/5 DCM/MeOH). El aldehído intermedio no se aisló. Se agregaron de forma secuencial AcOH glacial (5 mL), AcONa (1.93 mmol, 2.25 eq) y la amina apropiada (1.54 mmol, 1.8 eq) a la suspensión y la mezcla se dejó calentar a rt. Después de 1.5 hrs se agregó TMSCN (2.57 mmol, 3 eq) y la mezcla se dejó bajo agitación a la misma temperatura durante la noche. Los volátiles luego se evaporaron y una solución saturada de NaHCO₃ (40 mL) se agregó al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 mLx3) y fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) utilizando una mezcla de éter de petróleo y AcOEt que varía entre 9/1 y 4/6. El α -aminonitrilo puro se obtuvo como un aceite incoloro (rendimiento promedio 53%).

Utilizando un procedimiento análogo los intermedios A0015_60_01 (rendimiento 45%), A0015_64_01 (rendimiento 51%), A0015_65_01 (rendimiento 40%) y A0017_43_01 (rendimiento 37%) se prepararon partiendo del intermedio (11); utilizando morfolina, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina o intermedio (10) respectivamente; el intermedio A0016_31_01 (rendimiento 45%), A0016_29_01, (rendimiento 67%) y A0016_30_01 (rendimiento 71%) se prepararon partiendo del intermedio (12) utilizando morfolina, clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina o 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina respectivamente.

A0015_60_01 	A0015_64_01 	A0015_65_01 
A0017_43_01 	A0016_31_01 	A0016_29_01 
A0016_30_01 		

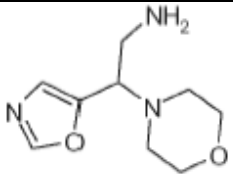
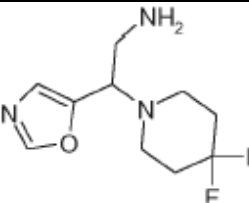
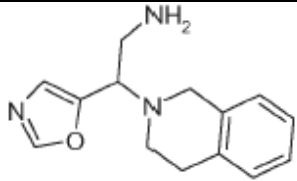
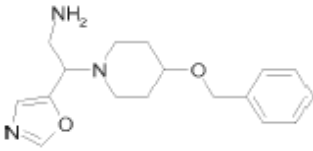
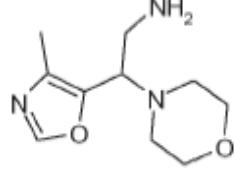
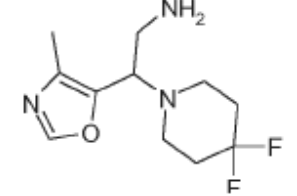
Método a2)

Preparación de		intermedio A0017_46_05
----------------	---	------------------------

- 5 2,4-Dimetiloxazol-5-carbaldehído (0.1 g, 0.8 mmol, 1 eq) se disolvió en AcOH glacial (2 mL). Se agregaron de forma secuencial AcONa (1.91 mmol, 2.4 eq) y clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina (0.151 g, 0.96 mmol, 1.2 eq) agitando a temperatura ambiente bajo N₂. La solución amarilla se agitó durante 2 h y luego se enfrió a 0 °C. Se agregó en forma de gotas TMSCN (0.3 mL, 2.4 mmol, 3 eq) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Luego la reacción se detuvo mediante adición de MeOH, y el solvente se eliminó mediante evaporación.
- 10 El crudo se disolvió en DCM, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (15 mLx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) con 100% de éter de petróleo → 1/1 éter de petróleo/acetato de etilo dando el título puro a-aminonitrilo A0017_46_05 (0.237 g, rendimiento 79%).
- 15 Etapa b) Preparación de diaminas

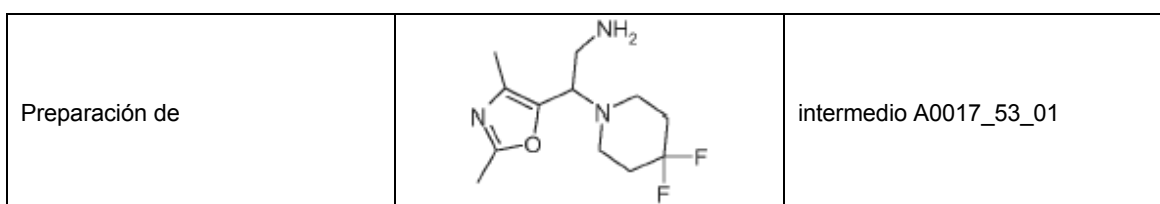
Método b1)

- 20 Un a-aminonitrilo (1 eq) se disolvió en NH₃ 3M en MeOH (100 eq) y la solución se hidrogenó en un aparato de flujo continuo H-Cube™ con un cartucho de Ni-Raney (30 mm CatCart®, ThalesNano), utilizando un flujo de 1 mL/min. La presión de hidrógeno fue variable entre 30 a 60 bar y la temperatura entre 30 °C a 40 °C, dependiendo del sustrato. Después de un tiempo apropiado (generalmente 2 h), la solución se evaporó dando la amina primaria pura que se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación (rendimiento promedio 75%).
- 25 Utilizando un procedimiento análogo los intermedios A0015_61_01 (rendimiento 83%), A0015_66_01 (rendimiento 83%), A0015_67_02 (rendimiento 79%) y A0017_67_01 (rendimiento 80%) se prepararon partiendo de A0015_60_01, A0015_64_01, A0015_65_01 y A0017_43_01 respectivamente. Los intermedios A0017_27_01 (rendimiento 65%), A0017_28_01 (rendimiento 77%) y A0017_34_01 (rendimiento 73%) se prepararon partiendo de A0016_31_01, A0016_29_01 y A0016_30_01 respectivamente.
- 30

A0015_61_01 	A0015_66_01 	A0015_67_02 
A0017_67_01 	A0017_27_01 	A0017_28_01 
A0017_34_01		



Método b2)



- 5 El α -aminonitrilo A0017_46_05 (0.22 g, 0.86 mmol, 1 eq) se disolvió en NH_3 3M en MeOH (100 eq) y la solución se hidrogenó en un aparato de flujo continuo H-Cube™ con un cartucho de Ni-Raney (30 mm CatCart®, ThalesNano), utilizando un flujo 1 mL/min. La presión de hidrógeno fue 50 bar y la temperatura entre 30 °C a 40 °C. Después de 3 hrs, la hidrogenación se detuvo y la solución se evaporó dando un crudo que contiene la amina primaria A0017_53_01 que se utilizó en la siguiente etapa, sin ninguna purificación (0.175 g, rendimiento 78%).

10

B Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B.1

15 Método a)

Preparación de los productos finales A0015_08_01, A0015_10_02 y A0015_12_01

- 20 Una mezcla de ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico (0.281 mmol, 1 eq) y HBTU (0.281 mmol, 1 eq) se disolvió en DMF seco (1.4 ml). La solución amarilla pálida se enfrió a 0 °C bajo N_2 en un tubo sellado y se agregó en forma de gotas DIPEA (1.125 mmol, 4 eq). Después de 16 hrs a la misma temperatura, se agregó en forma de gotas una solución de una amina primaria (A0013_40_01 o A0013_54_03 o A0013_33_01, 0.281 mmol, 1 eq) en DMF seco (1.4 mL). La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente y después de un tiempo apropiado (30 min - 1 h) se completó la reacción. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a participación entre una solución saturada de NaHCO_3 (20 mL) y DCM (15 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (15 ml x 2) y fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2) con 85/15 DCM/EtOAc o 50/50 éter de petróleo/acetato de etilo. El residuo se purificó mediante LC-MS preparativa (véase Parte Analítica). Las fracciones recolectadas combinadas se evaporaron a un volumen pequeño (1-2 mL). La eliminación del contraíón de TFA se realizó al utilizar un cartucho de PL-HCO₃MP SPE (Agilent Technologies, 0.1 g, 6 mL de volumen). Finalmente, se llevó a cabo secado por congelamiento mediante un sistema Martin Christ, dando los compuestos del título A0015_08_01, A0015_10_02 o A0015_12_01 (60% de rendimiento promedio para la etapa de acoplamiento).

30

Utilizando un procedimiento análogo, el compuesto:

- 35 A0013_29_01 se preparó partiendo de A0013_28_01;
 A0013_29_03 se preparó partiendo de A0013_28_03;
 A0015_09_02 se preparó partiendo de A0011_54_01;
 A0013_29_02 se preparó partiendo de A0013_30_01;
 A0013_32_01 se preparó partiendo de A0013_31_01;
 40 A0015_13_01 se preparó partiendo de A0015_11_01
 A0015_28_03 se preparó partiendo de A0015_25_01 y ácido oxálico;
 A0017_05_01 se preparó partiendo de A0017_01_01;
 A0016_10_01 se preparó partiendo de A0016_09_01;
 A0016_20_03 se preparó partiendo de A0016_17_01;
 A0015_55_01 se preparó partiendo de A0015_52_01;
 45 A0015_58_02 se preparó partiendo de A0015_56_01;
 A0015_57_02 se preparó partiendo de A0015_54_01;
 A0012_60_01 se preparó partiendo de A0012_61_02;

A0012_64_01 se preparó partiendo de A0012_63_01;
 A0015_62_03 se preparó partiendo de A0015_61_01;
 A0015_68_02 se preparó partiendo de A0015_66_01;
 A0015_69_02 se preparó partiendo de A0015_67_02;

5

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 2,6-dimetilbenzoico el compuesto

A0013_42_05 se preparó partiendo de A0013_40_01;
 A0013_55_05 se preparó partiendo de A0013_54_03;
 A0013_58_03 se preparó partiendo de A0013_33_01;
 A0017_05_03 se preparó partiendo de A0017_01_01;
 A0016_11_02 se preparó partiendo de A0016_09_01;
 A0015_73_01 se preparó partiendo de A0015_52_01;
 A0015_72_01 se preparó partiendo de A0015_56_01;
 A0015_71_02 se preparó partiendo de A0015_54_01;
 A0012_62_02 se preparó partiendo de A0012_61_02;
 A0012_65_01 se preparó partiendo de A0012_63_01;
 A0016_24_02 se preparó partiendo de A0015_66_01;
 A0016_25_02 se preparó partiendo de A0015_67_02;

10

15

20

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 5-amino-2-clorobenzoico el compuesto

A0013_42_04 se preparó partiendo de A0013_40_01;
 A0013_55_04 se preparó partiendo de A0013_54_03;
 A0013_58_02 se preparó partiendo de A0013_33_01.

25

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 2-cloro-6-metilbenzoico el compuesto

A0013_42_02 se preparó partiendo de A0013_40_01;
 A0013_55_02 se preparó partiendo de A0013_54_03;
 A0013_58_01 se preparó partiendo de A0013_33_01;
 A0017_05_02 se preparó partiendo de A0017_01_01;
 A0012_62_01 se preparó partiendo de A0012_61_02;
 A0012_66_01 se preparó partiendo de A0012_63_01;

30

35

A0021_26_04 se preparó como mezcla de dos diastereoisómeros partiendo de A0021_07_02.

A0021_26_03 se preparó como diastereoisómero único partiendo de A0021_26_04 mediante LC-MS preparativa (véase Parte Analítica)

40

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con el intermedio (4) el compuesto

A0013_82_01 se preparó partiendo de A0013_54_03;
 A0016_23_02 se preparó partiendo de A0015_56_01;
 A0017_13_01 se preparó partiendo de A0015_54_01;
 A0016_26_02 se preparó partiendo de A0015_66_01;
 A0017_37_04 se preparó partiendo de A0017_28_01;
 A0017_37_05 se preparó partiendo de A0017_27_01;
 A0017_37_06 se preparó partiendo de A0017_34_01;
 A0017_50_01 se preparó partiendo de A0012_61_02;
 A0017_55_01 se preparó partiendo de A0017_53_01;
 A0017_75_02 se preparó partiendo de A0017_73_01;
 A0017_75_01 se preparó partiendo de A0017_72_01;
 A0018_60_01 se preparó partiendo de A0018_58_01;
 A0018_76_01 se preparó partiendo de A0018_75_01;
 A0017-83_01 se preparó partiendo de A0017_58_01;
 A001894_01 se preparó partiendo de A0018_93_01;
 A0020_21_01 se preparó partiendo de A0020_19_01;
 A0021_17_01 se preparó partiendo de A0020_26_01;
 A0021_24_01 se preparó partiendo de A0020_37_01;
 A0021_09_01 se preparó partiendo de A0021_07_03;
 A0021_10_01 se preparó partiendo de A0021_07_04;
 A0021_24_02 se preparó partiendo de A0020_38_01, sin la eliminación del contraión de TFA;

60

A0021_39_01 se preparó partiendo de A0020_69_01;
 A0020_67_01 se preparó partiendo de A0020_66_01;
 A0020_32_01 se preparó partiendo de A0020_31_01;
 A0016_67_01 se preparó partiendo de A0016_57_01;
 5 A0016_64_01 se preparó partiendo de A0016_59_01;
 A0016_53_01 se preparó partiendo de A0016_48_01;
 A0016_50_01 se preparó partiendo de A0016_47_01.

10 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con el intermedio (5), el compuesto A0017_81_03 se obtuvo partiendo de A0015_56_01.

15 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con el intermedio (6), el compuesto A0017_81_02 se obtuvo partiendo de A0015_56_01; el compuesto A0018_88_01 se obtuvo partiendo de A0012_61_02; el compuesto A0020_21_02 se obtuvo partiendo de A0020_19_01; el compuesto A0020_28_01 se obtuvo partiendo de A0020_26_01; el compuesto A0021_09_02 se obtuvo partiendo de A0021_07_03; el compuesto A0021_10_02 se obtuvo partiendo de A0021_07_04; el compuesto A0021_38_02 se obtuvo partiendo de A0020_66_01

20 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con el intermedio (7), el compuesto A0017_85_01 se obtuvo partiendo de A0015_56_01; el compuesto A0018_89_01 se obtuvo partiendo de A0012_61_02.

25 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con el intermedio (8) el compuesto A0018_69_01 se obtuvo partiendo de A0015_56_01; el compuesto A0018_89_02 se obtuvo partiendo de A0012_61_02.

30 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 5-quinolinacarboxílico, el compuesto A0016_21_02 se preparó partiendo de A0015_56_01; el compuesto A0021_26_02 se obtuvo partiendo de A0021_07_02; A0021_38_01 se obtuvo partiendo de A0020_66_01; A0021_39_02 se obtuvo partiendo de A0020_69_01; el compuesto A0016_54_01 se obtuvo partiendo de A0016_48_01; A0016_68_01 se obtuvo partiendo de A0016_57_01; A0016_65_01 se obtuvo partiendo de A0016_59_01.

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 2,3-dimetoxibenzoico el compuesto

35 A0017_09_03 se preparó partiendo de A0013_54_03;
 A0017_37_01 se preparó partiendo de A0017_28_01;
 A0017_37_02 se preparó partiendo de A0017_27_01;
 A0017_37_03 se preparó partiendo de A0017_34_01.

40 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 2-cloro-4-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-benzoico el compuesto A0016_60_01 se preparó partiendo de A0015_56_01.

Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando ácido 2-cloro-6-fluorobenzoico con ácido 7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxílico el compuesto A0016_61_01 se preparó partiendo de A0015_56_01.

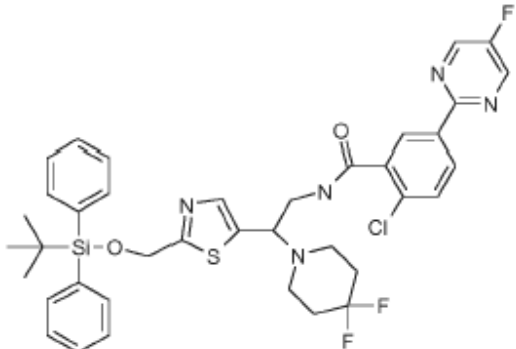
45 Método b)

50 Se agregó cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo (0.013 mL, 0.09 mmol, 1.05 eq) a una solución agitada de la amina primaria (0.08 mmol) en DCM seco (1 mL) y TEA (0.063 mL, 0.45 mmol, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente luego se porcionó entre 2% KOH y DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ (seco), se filtraron y finalmente se evaporaron para proporcionar el producto final crudo, que se purificó mediante LC-MS preparativa (véase Parte Analítica). Las fracciones recolectadas combinadas se evaporaron a un volumen pequeño (1-2 mL). La eliminación del contraión de TFA se realizó al utilizar un cartucho de PL-HCO₃MP SPE (Agilent Technologies, 0.1 g, 6 mL de volumen). Finalmente, se llevó a cabo secado por congelamiento mediante un sistema Martin Christ, proporcionando el producto final de base libre.

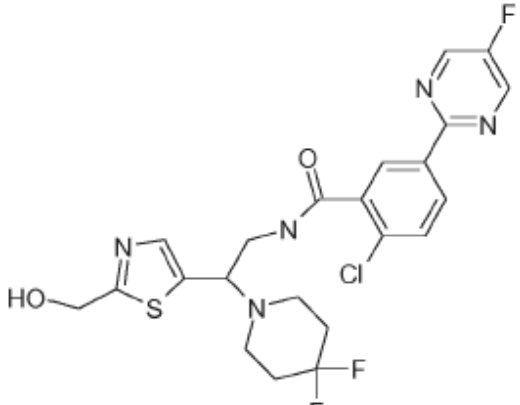
55 A0017_33_01 se preparó partiendo de A0017_28_01;
 A0017_33_02 se preparó partiendo de A0017_27_01;
 A0017_60_02 se preparó partiendo de A0017_59_01;
 A0017_60_01 se preparó partiendo de A0017_58_01;
 60 A0018_17_01 se preparó partiendo de A0018_16_01;
 A0017_68_01 se preparó partiendo de A0017_67_01;

- A0017_74_02 se preparó partiendo de A0017_73_01;
 A0018_59_01 se preparó partiendo de A0018_58_01;
 A0018_95_01 se preparó partiendo de A0018_93_01;
 5 A0020_20_01 se preparó partiendo de A0020_19_01;
 A0020_27_01 se preparó partiendo de A0020_26_01;
 A0021_07_11 se preparó partiendo de A0021_07_01;
 A0021_07_22 se preparó partiendo de A0021_07_02;
 A0021_07_44 se preparó partiendo de A0021_07_04;
 A0021_07_33 se preparó partiendo de A0021_07_03;
 10 A0021_25_02 se preparó partiendo de A0020_38_01, sin la eliminación del contraión de TFA;
 A0021_40_01 se preparó partiendo de A0020_69_01;
 A0020_68_01 se preparó partiendo de A0020_66_01;
 A0016_52_01 se preparó partiendo de A0016_48_01;
 A0016_49_01 se preparó partiendo de A0016_47_01;
 15 A0016_63_01 se preparó partiendo de A0016_59_01;
 A0016_66_01 se preparó partiendo de A0016_57_01
 A0022_02_01 se preparó partiendo de A0022_01_01
- 20 Utilizando un procedimiento análogo pero reemplazando cloruro de 2-cloro-6-fluorobenzoilo con cloruro de 2,6-difluorobenzoilo A0017_09_02 se preparó partiendo de A0013_54_03.

Ejemplo B.2

Preparación de		intermedio A0020_65_01
----------------	---	------------------------

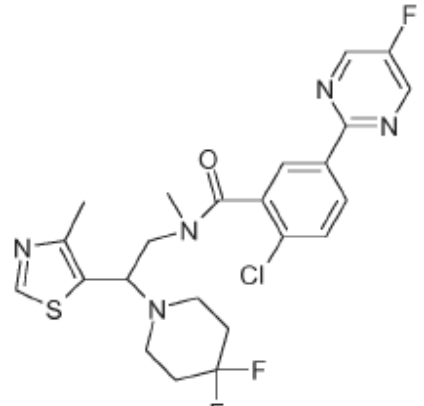
- 25 Una mezcla de intermedio 4 (0.056 g, 0.22 mmol, 1.2 eq) y HBTU (0.08 g, 0.28 mmol, 1.15 eq) se disolvió en DMF seco (3 ml). La solución amarilla pálida se enfrió a 0 °C bajo N₂ en un tubo sellado y DIPEA (0.093 mL, 0.55 mmol, 3 eq) se agregó en forma de gotas. Después de 1h a la misma temperatura, se agregó en forma de gotas una solución de A0020_63_01 (0.095 g, 0.18 mmol, 1 eq) en DMF seco (1 mL). La mezcla luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a participación entre una solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y DCM (15 mL). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (15 mLx2) y fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron. El crudo (0.17 g) se purificó mediante cromatografía flash (SiO₂) con 50/50 éter de petróleo/acetato de etilo, dando el intermedio A0020_65_01 (0.09 g, rendimiento 66%).
- 30

Preparación de		Compuesto A0020_71_01
----------------	--	-----------------------

5 A0020_65_01 (0.09 g, 0.120 mmol, 1 eq) se disolvió en THF seco (2 mL) y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio 1M en THF (1.32 mL, 1.32 mmol, 1.2 eq) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregó solución sat. NH₄Cl (1 mL), el solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se sometió a partición entre solución sat. de NaHCO₃ (4 mL) y DCM (4 mL). El extracto orgánico combinado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó, proporcionando un

Ejemplo B.3

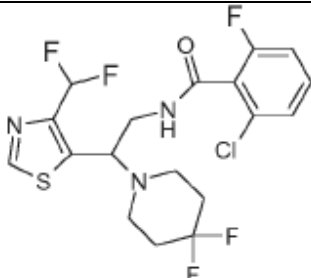
10

Preparación de		Compuesto A0018_81_01
----------------	---	-----------------------

15 A0016_23_02 (0.33 g, 0.067 mmol, 1 eq) se disolvió en DMF seco (0.7 mL) y se enfrió a 0-5 °C bajo atmósfera de argón. Se agregó NaH (60% de suspensión en aceite mineral, 0.003 g, 0.074 mmol, 1.1 eq) en una porción y la solución amarilla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Luego, se agregó una solución de yoduro de metilo (0.0086 g, 0.061 mmol, 0.9 eq) en DMF seco (0.1 mL), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 minutos, luego a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo al agregar agua (0.1 mL) y MeOH (0.1 mL). El solvente se eliminó mediante evaporación bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (3 mL) y se lavó con 5% de solución de ácido cítrico en agua (3 mL), solución de bicarbonato de sodio sat. (3 mL) y solución salina (3 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó dando 0.043 g de crudo que se purificó mediante LC-MS preparativa

20 (véase parte Analítica), dando A0018_81_01 (19 mg, rendimiento 28%) como sólido blanco.

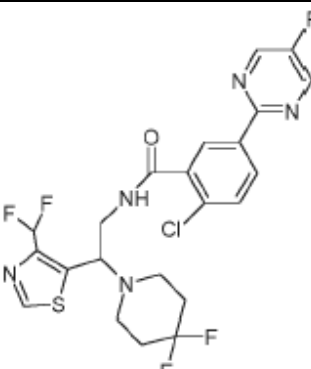
Ejemplo B.4

Preparación de		Compuesto A0021_11_01 (sal de trifluoroacetato)
----------------	---	---

5 A0018_98_01 (0.040 g, 0.136 mmol, 1 eq) se disolvió en MeOH (4.5 mL) y la solución se hidrogenó en un aparato de flujo continuo H-Cube™ con un cartucho de Ni-Raney (55 mm long CatCart), utilizando un flujo 0.7 mL/min. La presión de hidrógeno fue 50 bar y la temperatura 35 °C. Después de 1h, la solución se trató con ácido oxálico (0.037 g, 0.408 mmol, 3 eq) y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo cristalizado al agregar éter de dietilo (1 mL). El sólido resultante se lavó 3 veces con éter de dietilo, proporcionando un polvo amarillo claro que se utilizó como tal.

10 La sal de oxalato amarilla cruda, se suspendió en THF (2 mL), y se agregó cloruro de 2-cloro-5-fluoro-benzoilo (0.077 g, 0.4 mmol, 2.94 eq), seguido por una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (1 mL). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron a presión reducida y la capa acuosa se extrajo mediante DCM (10 mL X 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 50/50), proporcionando un aceite crudo (30 mg) que se purificó mediante LC-MS preparativa (véase parte Analítica). Las fracciones recolectadas se evaporaron a un volumen pequeño (1-2 mL). La eliminación del contraión de TFA se realizó al utilizar un cartucho de PL-HCO₃MP SPE (Agilent Technologies, 0.1 g, 6 mL de volumen). Se llevó a cabo secado por congelamiento mediante un sistema Martin Christ, dando sólido blanco, que se disolvió en éter de dietilo (1 mL), se trató con ácido oxálico (1.5 eq) y el sólido resultante se filtró y se lavó con éter de dietilo (5 mL X 3), dando A0021_11_01 (0.019g, rendimiento 23%) como sal de trifluoroacetato.

20 Ejemplo B.5

Preparación de		Compuesto A0021_24_04 (sal de trifluoroacetato)
----------------	---	---

25 A0018_98_01 (0.07 g, 0.238 mmol, 1 eq) se disolvió en MeOH (3mL) y la solución se hidrogenó en un aparato de flujo continuo H-Cube™ con un cartucho de Ni-Raney (55 mm long CatCart), utilizando un flujo 1 mL/min. La presión de hidrógeno fue 40 bar y la temperatura 35 °C. Después de 1.5 horas, la solución se trató con ácido oxálico (0.15 g, 1.66 mmol, 6.9 eq), y el solvente se eliminó bajo presión reducida proporcionando un polvo blanco que se utilizó como tal que contiene principalmente una amina primaria como sal de oxalato.

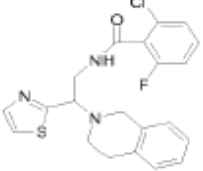
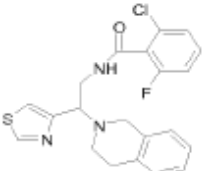
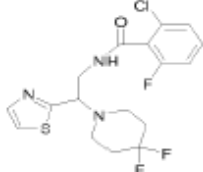
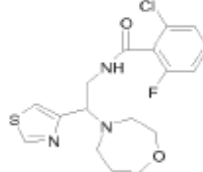
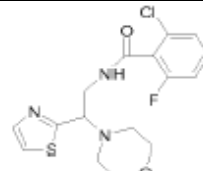
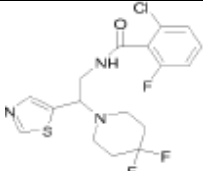
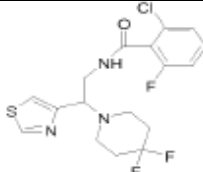
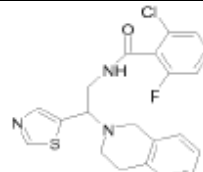
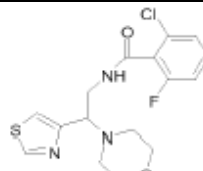
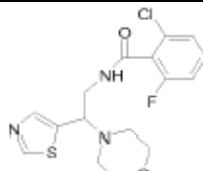
30 Una mezcla de intermedio 4 (0.033 g, 0.13 mmol, 1.1 eq) y HBTU (0.049 g, 0.13 mmol, 1.1 eq) se disolvió en DMF seco (0.5 mL). La solución amarilla pálida se enfrió a 0 °C bajo N₂ en un tubo sellado y TEA seco (0.105 mL, 0.75 mmol, 3 eq) se agregó en forma de gotas. Después de 2.5 hrs a la misma temperatura, se agregó una solución de la amina primaria sal de oxalato (0.033 g, 0.13 mmol, 1 eq) en DMF seco (1 mL) y la reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo al agregar agua (0.1 mL) y se evaporó. El crudo se disolvió en DCM (3 mL), se lavó con carbonato de sodio solución saturada acuosa (23 mLx2) y solución salina (20 mL).

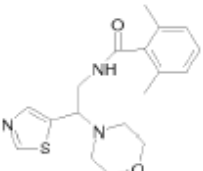
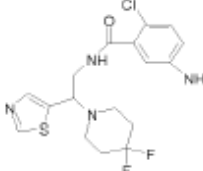
35

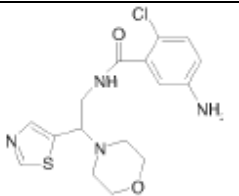
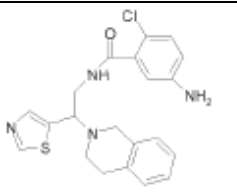
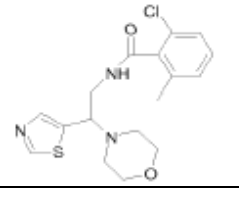
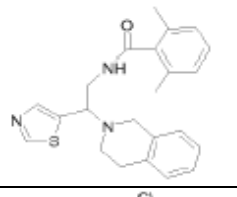
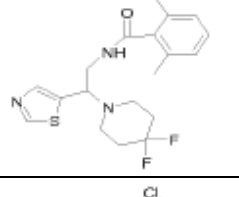
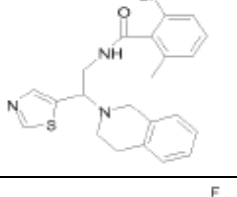
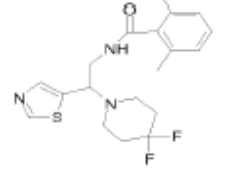
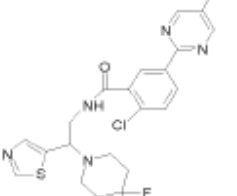
La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc/ éter de petróleo 50/50) proporcionando 0.011 g de un sólido que contiene A0021_24_04.

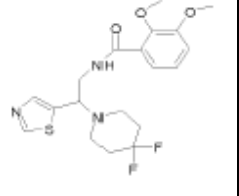
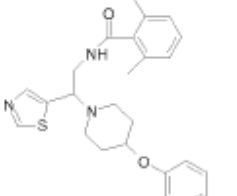
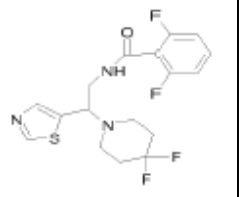
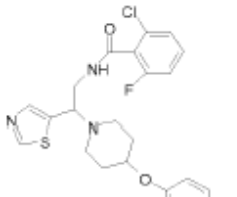
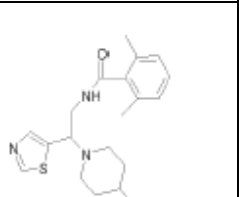
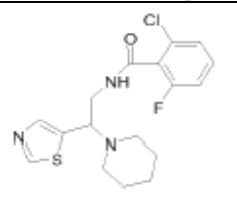
5 El procedimiento se repitió partiendo de A0018_98_01 (0.07 g, 0.238 mmol), dando 0.012 g de un sólido que contiene A0021_24_04. Las dos tandas que contenían A0021_24_04 se combinaron y purificaron mediante LC-MS preparativa (véase Parte Analítica). Las fracciones combinadas se evaporaron a un volumen pequeño (1-2 mL). Finalmente, se llevó a cabo secado por congelamiento mediante un sistema Martin Christ, dando A0021_24_04 (0.015 g, rendimiento 10%) como sal de trifluoroacetato.

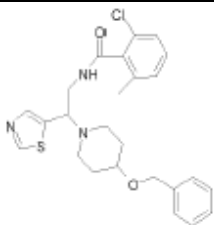
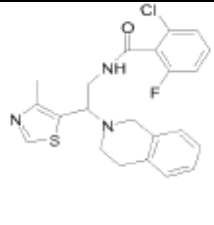
10 Tabla F-1 lista de compuestos finales que se prepararon y probaron de acuerdo con el procedimiento experimental descrito como el ejemplo B.1, B.2, B.3, B.4 y B.5

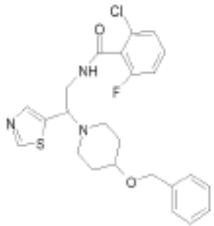
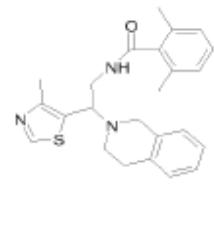
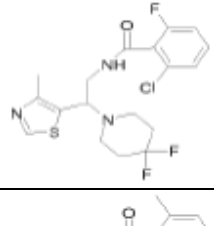
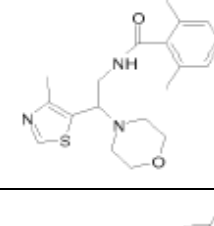
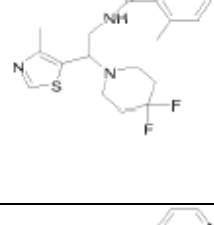
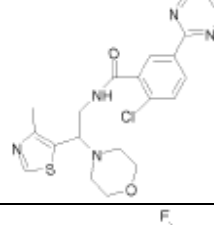
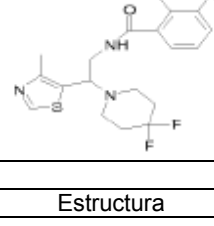
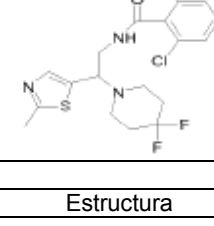
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
1	A0013_29_01		6	A0015_13_01	
2	A0013_29_03		7	A0015_28_03 (sal de oxalato)	
3	A0015_09_02		8	A0015_10_02	
4	A0013_29_02		9	A0015_12_01	
5	A0013_32_01		10	A0015_08_01	

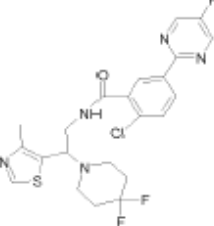
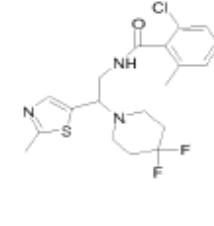
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
11	A0013_42_05		16	A0013_55_04	

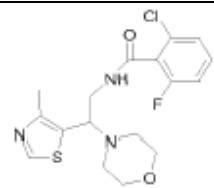
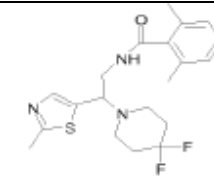
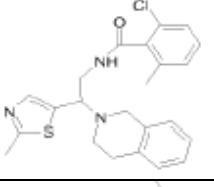
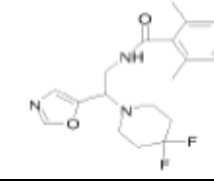
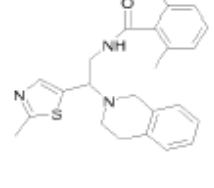
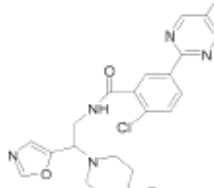
12	A0013_42_04		17	A0013_58_02	
13	A0013_42_02		18	A0013_58_03	
14	A0013_55_05		19	A0013_58_01	
15	A0013_55_02		20	A0013_82_01	

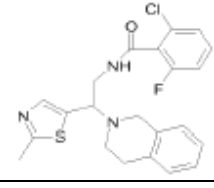
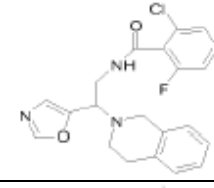
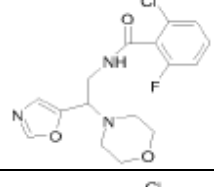
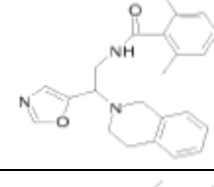
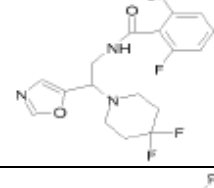
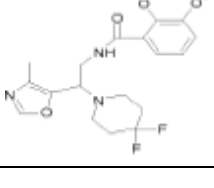
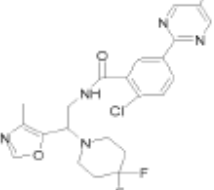
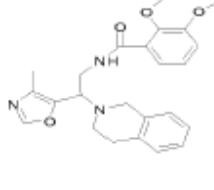
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
21	A0017_09_03		26	A0016_11_02	
22	A0017_09_02		27	A0016_10_01	
23	A0017_05_03		28	A0016_20_03	

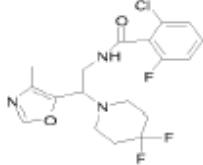
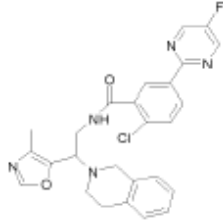
24	A0017_05_02		29	A0015_55_01	
----	-------------	---	----	-------------	---

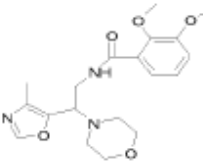
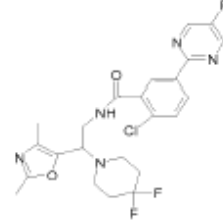
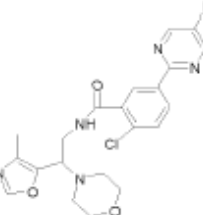
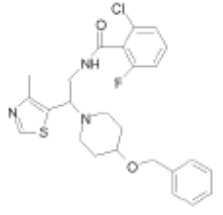
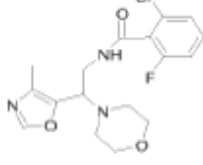
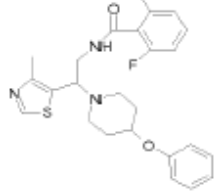
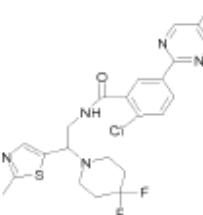
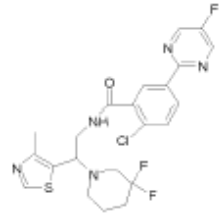
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
25	A0017_05_01		30	A0015_73_01	
31	A0015_58_02		36	A0015_71_02	
32	A0015_72_01		37	A0017_13_01	
33	A0016_21_02		38	A0012_60_01	

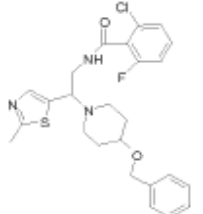
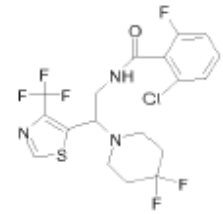
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
34	A0016_23_02		39	A0012_62_01	

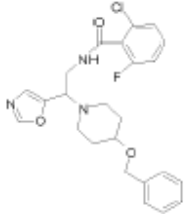
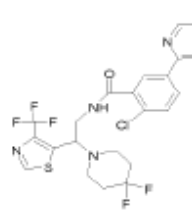
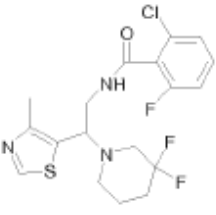
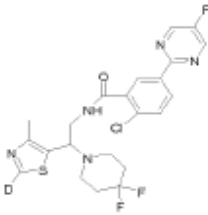
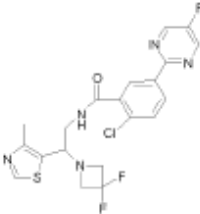
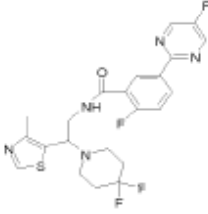
35	A0015_57_02		40	A0012_62_02	
41	A0012_66_01		46	A0016_24_02	
42	A0012_65_01		47	A0016_26_02	

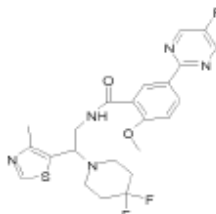
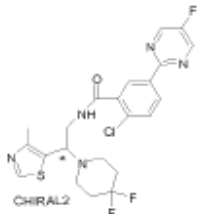
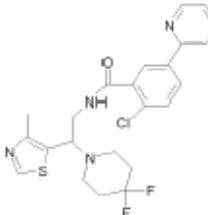
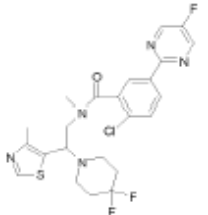
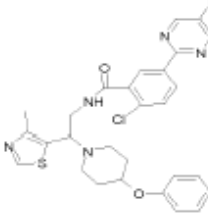
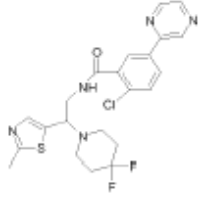
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
43	A0012_64_01		48	A0015_69_02	
44	A0015_62_03		49	A0016_25_02	
45	A0015_68_02		50	A0017_37_01	
51	A0017_37_04		56	A0017_37_03	

52	A0017_33_01		57	A0017_37_06	
----	-------------	---	----	-------------	---

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
53	A0017_37_02		58	A0017_55_01	
54	A0017_37_05		59	A0017_60_02	
55	A0017_33_02		60	A0017_60_01	
61	A0017_50_01		66	A0017_75_02	

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
62	A0018_17_01		67	A0018_59_01	

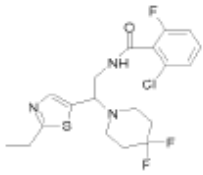
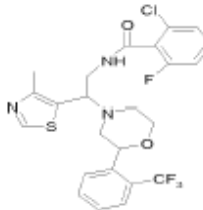
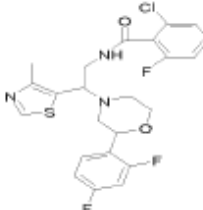
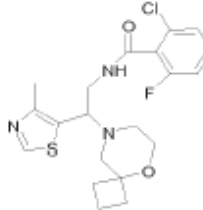
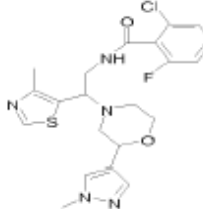
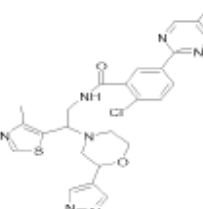
63	A0017_68_01		68	A0018_60_01	
64	A0017_74_02		69	A0018_76_01	
65	A0017_75_01		70	A0017_81_02	

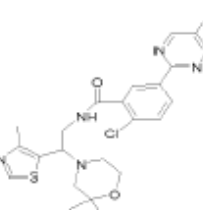
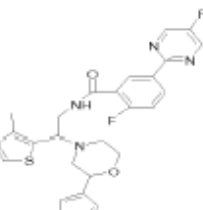
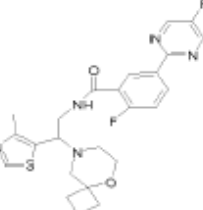
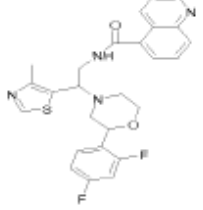
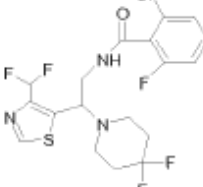
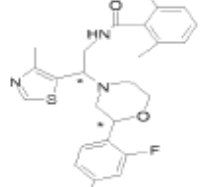
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
71	A0017_81_03		76	A0011_65_02 (sal de trifluoroacetato)	
72	A0017_85_01		77	A0018_81_01	
73	A0017_83_01		78	A0018_89_01	

74	A0018_69_01		79	A0018_89_02	
----	-------------	--	----	-------------	--

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
75	A0011_65_01 (sal de trifluoroacetato)		80	A0018_88_01	
81	A0018_95_01		86	A0020_28_01	
82	A0018_94_01		87	A0021_17_01	
83	A0020_21_02		88	A0020_27_01	

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
84	A0020_21_01		89	A0021_24_01	

85	A0020_20_01		90	A0021_07_11	
91	A0021_07_22		96	A0021_07_33	
92	A0021_07_44		97	A0021_10_01	

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
93	A0021_09_01		98	A0021_10_02	
94	A0021_09_02		99	A0021_26_02	
95	A0021_11_01 (sal de trifluoroacetato)		100	A0021_26_03 (diastereoisómero único)	

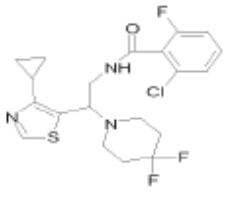
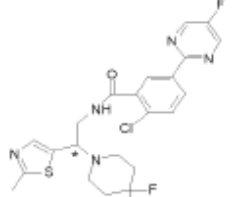
101	A0021_26_04		106	A0021_38_02	
-----	-------------	--	-----	-------------	--

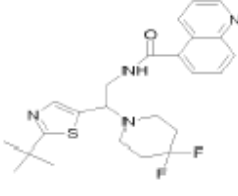
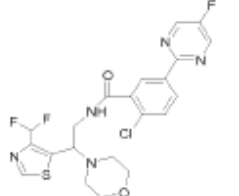
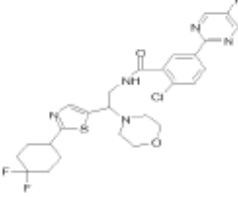
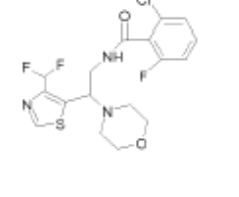
Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
102	A0021_24_04 (sal de trifluoroacetato)		107	A0021_39_01	
103	A0021_24_02 (sal de trifluoroacetato)		108	A0021_39_02	
104	A0021_25_02 (sal de trifluoroacetato)		109	A0021_40_01	
105	A0021_38_01		110	A0020_68_01	

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
111	A0020_67_01		116	A0016_52_01	

112	A0020_71_01		117	A0016_49_01	
113	A0020_32_01 (sal de trifluoroacetato)		118	A0016_63_01	
114	A0016_60_01		119	A0016_67_01	

Compuest o	Código	Estructura	Compuest o	Código	Estructura
115	A0016_54_0 1		120	A0016_61_01	
121	A0016_68_0 1		126	A0016_50_01	
122	A0016_64_0 1		127	AXX0013_0422_00 3_01	

123	A0016_66_0 1		128	AXX0013_0422_00 3_02	
-----	-----------------	---	-----	-------------------------	---

Compuesto	Código	Estructura	Compuesto	Código	Estructura
124	A0016_65_01		129	A0016_99_01	
125	A0016_53_01		130	A0022_02_01	

Parte analítica

5 Purificación del sistema

HPLC-MS preparativa

- 10 El sistema de HPLC Waters con Pump Waters 2525, Sample Manager Waters 2767, organizador fluido de columna con 515 LC Pump, PDA Waters 2996 y espectrómetro de masas ZQ Micromass con fuente ESI y detector de cuadrupolo simple. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.1% de TFA, y las condiciones de gradiente de serie se establecieron específicamente para cada compuesto. Se utilizaron dos columnas preparativas: X-Bridge C₁₈ Waters 100 x 19 mm 5 µm para compuestos lipofílicos y Atlantis C₁₈ Waters 100 x 19 mm 5 µm para compuestos muy polares. Se utilizó un volumen de inyección entre 20 y 900 µl y el flujo fue de 20 ml/minutos. La eliminación del contraión se realizó al utilizar el cartucho PL-HCO₃ MP, un dispositivo SAX de amina cuaternaria (forma HCO₃) para la eliminación de TFA de los eluyentes de HPLC y la base libre de sales de TFA. El secado por congelación se llevó a cabo en el sistema Martin Christ.

20 Separaciones de racemato

- 25 Método 1: El racemato del compuesto 34 se procesó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columna (establecido a 40 °C), un detector de matriz de diodos DAD (longitud de onda utilizada 220 nm), con el fin de recolectar ambos enantiómeros con suficiente pureza. La HPLC semipreparativa de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna quiral C₁₈ Cyclobond I 2000 HP-RSI Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.2 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.1% de TFA, y se emplearon para realizar una prueba isocrática con 10% de B durante 20 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 20 µl de una solución 2.2 mg/mL.

- 30 Método 2: El racemato del compuesto 34 se procesó opcionalmente utilizando un WATERS Quaternary Gradient Mobile 2535 equipado con Detector WATERS UV/visible 2489 (longitud de onda dual utilizada 240 y 360 nm), con el fin de recoger ambos enantiómeros con suficiente pureza. La analítica de HPLC en fase normal se llevó a cabo sobre una columna de recubrimiento Chiral Kromasil 5 -Amy (5 µm, 4.6 x 250 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: hexano (Chromasolv para HPLC Sigma-Aldrich); fase móvil B: isopropanol

(Chromasolv para HPLC Sigma-Aldrich), y se emplearon para realizar una prueba isocrática con 40% de B durante 20 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 100 µl de una solución 10.0 mg/mL.

5 Método 3: El racemato del compuesto 61 se procesó utilizando un WATERS Quaternary Gradient Mobile 2535 equipado con Detector WATERS UV/Visible 2489 (longitud de onda dual utilizada 240 y 360 nm), con el fin de recoger ambos enantiómeros con suficiente pureza. La analítica de HPLC en fase normal se llevó a cabo sobre una columna de recubrimiento Chiral Kromasil 5-Amy (5 µm, 4.6 x 250 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: hexano (Chromasolv para HPLC Sigma-Aldrich); fase móvil B: etanol (Chromasolv para HPLC Sigma-Aldrich), y se emplearon para realizar una ejecución isocrática con 15% de B durante 90 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 100 µl de una solución 10,0 mg/mL.

Los compuestos 75 y 76 se obtuvieron como enantiómero individual del racemato 34.

15 Los compuestos 127 y 128 se obtuvieron como enantiómero individual del racemato 61.

LCMS

Procedimiento general de LCMS

20 La medición de HPLC se realizó utilizando un módulo Agilent 1100 que comprende una bomba cuaternaria con desgasificador, un inyector automático, un horno de columna (ajustado a 40 °C), un detector DAD de matriz de diodos (longitud de onda de 215 nm) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. El flujo de la columna se dividió en un espectrómetro MS. El detector MS (analizador de trampa de iones Esquire 3000 más Bruker) se configuró con una fuente de ionización por electroaspersión. Los espectros de masas se adquirieron escaneando de 25 50 a 1500 en 0.2 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue de 4 kV en modo de ionización positiva y la temperatura de la fuente se mantuvo a 365 °C. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador, el flujo fue de 10 l/min. La adquisición de datos se realizó con el programa Data Analysis Bruker.

LCMS - procedimiento 1

30 Además del procedimiento general: HPLC de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna Discovery C₁₈ Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.05% de TFA, y se emplearon para ejecutar condiciones de gradiente de 20% de B a 90% en 15 minutos, 100% de B en 0.9 minutos y 20% de B en 0.1 minutos y 35 mantener estas condiciones durante 4 minutos para reequilibrar la columna. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl.

LCMS - procedimiento 2;

40 Adicionalmente al procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna Discovery C₁₈ Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.05% de TFA, y se emplearon para ejecutar condiciones de gradiente de 5% de B a 50% en 15 minutos, 100% de B en 0.9 minutos y 5% de B en 0.1 minutos y manteniendo estas condiciones durante 4 minutos para reequilibrar la columna. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl.

45 LCMS, procedimiento 3:

Adicionalmente al procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna Atlantis C₁₈ Waters (3 µm, 4.6 x 100 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: 50 agua (MilliQ) 0.05% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.05% de TFA, y se emplearon para ejecutar condiciones de gradiente de 0% de B a 30% en 12 minutos, 50% de B en 0.9 minutos y 0% de B en 0.1 minutos y manteniendo estas condiciones durante 3 minutos para reequilibrar la columna. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl.

55 LCMS - procedimiento 4;

Adicionalmente al procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna Chiral C₁₈ Cyclobond I 2000 HP-RSI Supelco (5 µm, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml min. Se utilizaron dos 60 fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.1% de TFA, y se emplearon para ejecutar condiciones de gradiente de 10% de B a 20% en 15 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 µl.

LCMS - procedimiento 5

5 Adicionalmente al procedimiento general: la HPLC de fase inversa se llevó a cabo sobre una columna; Ascentis-Express (3 μ m, 4.6 x 150 mm) con una velocidad de flujo de 1.0 ml/min. Se utilizaron dos fases móviles, fase móvil A: agua (MilliQ) 0.1% de TFA; fase móvil B: acetonitrilo (Chromasolv Sigma-Aldrich) 0.1% de TFA, y se emplearon para ejecutar condiciones de gradiente de 10% de B a 20% en 15 minutos. Se utilizó un volumen de inyección de 5 μ l.

10 Tabla F-3: Tiempo de retención (R_t) en minutos, pico de $[M + H]^+$, procedimiento LCMS

Cmpd	R_t	$[M+H]^+$	Procedimiento de LCMS	Cmpd	R_t	$[M+H]^+$	Procedimiento de LCMS
1	6.8	416	1	23	7.2	450	1
2	8.3	404	1	24	7.4	470	1
3	8.9	370	2	25	7.2	475	1
4	10.1	404	2	26	7.2	436	1
5	8.1	371	2	27	7.1	460	1
6	12.1	416	2	28	3.8	368	1
7	9.6	384	3	29	6.4	430	1
8	11.6	404	2	30	6.1	406	1
9	5.5	416	1	31	11.9	418	2
10	7.3	370	2	32	6	394	1
11	3.4	346	1	33	7.8	417	2
12	7	367	3	34	7.5	496	1
13	3.4	366	1	35	8.2	384	2
14	5.7	380	1	36	3.8	360	1
15	7.3	400	1	37	5.3	462	1
16	9.6	401	2	38	6.4	418	1
17	4.9	413	1	39	6.9	414	1
18	6.2	392	1	40	6.6	394	1
19	6.4	412	1	41	6.5	426	1
20	8	482	1	42	6.3	406	1
21	6.4	412	1	43	6.1	430	1
22	5.7	388	1	44	7.6	354	2
45	6.3	388	1	67	11.3	472	1
46	5.8	364	1	68	12.6	550	1
47	7.3	466	1	69	7.6	495	1
48	6.2	400	1	70	14	480	2
49	5.7	376	1	71	13.9	492	2
50	11	410	2	72	11.6	478	2
51	12.8	480	2	73	13.3	552	2

ES 2 670 093 T3

Cmpd	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de LCMS	Cmpd	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de LCMS
52	5.1	402	1	74	4.7	491	1
53	8.5	376	2	75	11.7	496	4
54	10.4	446	2	76	12.3	496	4
55	3.1	368	1	77	9.0	510	1
56	12	422	2	78	6.3	478	1
57	7	492	1	79	5.0	491	1
58	12.7	494	2	80	7.9	480	1
59	7.2	488	1	81	12.1	472	1
60	7.1	474	1	82	13.1	550	1
61	7.9	496	1	83	8.7	494	1
62	7.6	488	1	84	8.6	510	1
63	6.8	458	1	85	7.3	432	1
64	7.8	418	1	86	9.0	506	1
65	8.9	468	1	87	8.9	522	1
66	9.5	496	1	88	7.6	444	1
89	5.2	476	1	111	9.8	536	1
90	9.7	528	1	112	6.5	512	1
91	8.8	496	1	113	8.3	510	1
92	9.2	464	2	114	5.6	519	1
93	7.2	502	1	115	4.6	487	1
94	7.3	486	1	116	7.2	488	1
95	9.7	454	1	117	9.9	522	1
96	5.4	424	1	118	9.6	460	1
97	5.7	542	1	119	8.9	522	1
98	5.7	526	1	120	4.6	453	1
99	6.0	495	1	121	4.5	443	1
100	8.9	492	1	122	10.7	538	1
101	4.8	492	5	123	7.5	444	1
102	10.9	532	1	124	6.5	459	1
103	7.6	510	1	125	8.4	566	1
104	5.9	432	1	126	10.9	600	1
105	5.7	457	1	127	11.4	496	4
106	10.0	520	1	128	12.6	496	4
107	9.5	524	1	129	7.5	497	1
108	5.2	445	1	130	5.7	419	1

Cmpd	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de LCMS	Cmpd	R _t	[M+H] ⁺	Procedimiento de LCMS
109	8.4	446	1				
110	8.7	458	1				

Caracterización de RMN

5 Para una serie de compuestos, los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz utilizando DMSO-d₆ o DMSO-d₆ con una gota de ácido trifluoroacético como solventes. Los desplazamientos químicos (δ) se reportan en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS), que se utilizó como estándar interno.

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0013_29_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.40 -7.49 (m, 1H), 7.30 -7.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.06 -7.14 (m, 3H), 7.00 -7.07 (m, 1H), 4.42 -4.51 (m, 1H), 3.90 -4.03 (m, 2H), 3.85 -3.90 (m, 2H), 2.89 -2.99 (m, 1H), 2.79 -2.86 (m, 2H), 2.70 -2.78 (m, 1H)
A0013_29_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.98 (td, J = 8.2, 6.4 Hz, 1H), 7.84 -7.89 (m, 1H), 7.80 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.33 -4.40 (m, 2H), 3.29 -3.38 (m, 2H), 3.14 -3.25 (m, 2H), 2.43 -2.57 (m, 4H)
A0015_09_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.81 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.32 -7.38 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.79 -3.86 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.58 -2.67 (m, 2H), 2.52 -2.56 (m, 2H)
A0013_29_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.12 (s, 1H), 8.68 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.32 -7.38 (m, 1H), 7.24 -7.32 (m, 1H), 4.16 -4.31 (m, 1H), 3.91 (dt, J = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 3.61 -3.73 (m, 1H), 2.65 -2.81 (m, 2H), 2.40 -2.56 (m, 1H), 1.86 -2.06 (m, 4H)
A0013_32_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.10 (s, 1H), 8.62 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.45 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 -7.35 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.81 -3.92 (m, 1H), 3.65 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.48 -3.60 (m, 4H), 2.47 -2.56 (m, 2H), 2.25 -2.38 (m, 2H)
A0015_13_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.27 -7.32 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 -7.10 (m, 4H), 4.29 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 -3.98 (m, 1H), 3.73 -3.84 (m, 2H), 3.58 -3.66 (m, 1H), 2.83 -2.92 (m, 1H), 2.71 -2.83 (m, 2H), 2.45 -2.49 (m, 1H)
A0015_28_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.05 (s, 1H), 8.83 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.32 -7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.35 -4.48 (m, 1H), 3.75 -3.87 (m, 1H), 3.56 -3.73 (m, 5H), 2.76 -2.89 (m, 2H), 2.61 -2.76 (m, 2H), 1.80 (quin, J = 5.9 Hz, 2H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0015_10_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.07 (s, 1H), 8.81 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.40 -7.54 (m, 1H), 7.32 -7.38 (m, 1H), 7.29 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.75 -3.86 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 13.3, 6.3 Hz, 1H), 2.58 -2.69 (m, 2H), 2.40 -2.48 (m, 2H), 1.88 -2.04 (m, 4H)
A0015_12_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.07 (s, 1H), 8.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.44 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.30 -7.34 (m, 1H), 7.22 -7.29 (m, 1H), 7.06 -7.12 (m, 3H), 7.02 -7.06 (m, 1H), 4.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 13.3, 7.1, 5.8 Hz, 1H), 3.65 -3.75 (m, 3H), 2.75 -2.88 (m, 3H), 2.55 -2.64 (m, 1H)
A0015_08_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.07 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 -7.32 (m, 1H), 4.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 3.50 -3.66 (m, 5H), 2.43 -2.49 (m, 2H), 2.36 -2.43 (m, 2H)
A0013_42_05	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.08 (s, 1H), 8.36 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.26 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.76 (ddd, J = 13.4, 7.6, 5.4 Hz, 1H), 3.54 -3.64 (m, 5H), 2.44 -2.50 (m, 2H), 2.28 -2.39 (m, 2H), 2.14 (s, 6H)
A0013_42_04	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.06 (s, 1H), 8.27 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.18 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.69 -3.82 (m, 1H), 3.54 -3.63 (m, 4H), 3.43 -3.54 (m, 1H), 2.44 -2.49 (m, 2H), 2.33 -2.43 (m, 2H)
A0013_42_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.07 (s, 1H), 8.56 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.25 -7.29 (m, 2H), 7.16 -7.21 (m, 1H), 4.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.78 (ddd, J = 13.2, 7.3, 5.7 Hz, 1H), 3.49 -3.66 (m, 5H), 2.43 -2.49 (m, 2H), 2.30 -2.41 (m, 2H), 2.18 (s, 3H)
A0013_55_05	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.08 (s, 1H), 8.32 -8.50 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.07 -7.23 (m, J = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.96 -7.07 (m, 2H), 4.33 -4.52 (m, 1H), 3.70 -3.81 (m, 1H), 3.58 -3.70 (m, 1H), 2.59 -2.73 (m, 2H), 2.37 -2.48 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.89 -2.06 (m, 4H)

ES 2 670 093 T3

A0013_55_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.09 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.24 -7.36 (m, 2H), 7.13 -7.22 (m, 1H), 4.38 -4.49 (m, 1H), 3.79 (dt, J = 12.5, 6.6 Hz, 1H), 3.65 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.61 -2.74 (m, 2H), 2.45 -2.56 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.90 -2.07 (m, 4H)
A0013_55_04	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.13 (s, 1H), 8.44 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.88 -8.00 (m, 1H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.57 -6.63 (m, 1H), 4.50 -4.67 (m, 1H), 3.80 -3.94 (m, 1H), 3.58 -3.68 (m, 1H), 2.69 -2.88 (m, 4H), 1.97 -2.17 (m, 4H)
A0013_58_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.27 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.16 -7.31 (m, 4H), 7.02 -7.08 (m, 1H), 6.57 -6.65 (m, 1H), 6.48 -6.53 (m, 1H), 5.03 -5.24 (m, 1H), 4.29 -4.35 (m, 1H), 4.25 -4.52 (m, 1H), 4.06 -4.19 (m, 1H), 3.81 -3.94 (m, 1H), 3.23 -3.50 (m, 2H), 3.01 -3.17 (m, 2H)
A0013_58_03	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8.96 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.10 -7.27 (m, 4H), 7.03 -7.10 (m, 1H), 6.93 -7.02 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 6.61 -6.71 (m, 1H), 4.95 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.13 -4.34 (m, 3H), 4.04 -4.11 (m, 1H), 3.07 -3.31 (m, 4H), 2.20 (s, 6H)
A0013_58_01	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 9.03 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 -7.33 (m, 2H), 7.15 -7.23 (m, 3H), 7.05 -7.13 (m, 2H), 5.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.41 -4.54 (m, 2H), 4.26 -4.34 (m, 1H), 4.20 (ddd, J = 14.4, 6.8, 5.5 Hz, 1H), 3.34 -3.52 (m, 2H), 3.17 -3.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H)
A0013_82_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.14 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.73 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.38 -8.43 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.70 -7.74 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 1H), 3.90 (ddd, J = 13.8, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.61 -3.70 (m, 1H), 2.68 -2.75 (m, 2H), 2.47 -2.55 (m, 2H), 2.00 -2.13 (m, 4H)
A0017_09_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.15 (s, 1H), 8.45 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.09 -7.27 (m, 3H), 4.59 -4.74 (m, 1H), 3.87 -3.97 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.72 -2.91 (m, 2H), 2.00 -2.16 (m, 6H)
A0017_05_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.60 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 -7.97 (m, 1H), 7.23 -7.35 (m, 5H), 7.07 -7.15 (m, 1H), 6.94 -6.99 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.11 -4.20 (m, 1H), 3.92 (ddd, J = 13.1, 11.1, 6.5 Hz, 1H), 3.53 -3.82 (m, 2H), 2.86 -3.31 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.81 -2.27 (m, 4H), 1.61 -1.81 (m, 1H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0017_05_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.32 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.20 -7.40 (m, 7H), 7.16 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.10 -5.24 (m, 14H), 4.48 (s, 2H), 4.17 (dt, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 3.92 (ddd, J = 13.0, 11.0, 6.3 Hz, 1H), 3.57 -3.81 (m, 2H), 2.97 -3.26 (m, 2H), 1.99 -2.04 (m, 3H), 1.82 -2.26 (m, 4H), 1.63 -1.79 (m, 1H)
A0017_05_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 -7.52 (m, 1H), 7.18 -7.38 (m, 7H), 4.46 (s, 2H), 4.22 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 13.5, 6.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.24 -3.31 (m, 1H), 2.75 -2.84 (m, 1H), 2.61 -2.71 (m, 1H), 2.20 -2.30 (m, 1H), 2.05 -2.15 (m, 1H), 1.82 -1.91 (m, 2H), 1.46 -1.58 (m, 2H)
A0016_11_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.32 (s, 1H), 8.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.22 -7.31 (m, 2H), 7.09 -7.16 (m, 1H), 6.90 -7.01 (m, 5H), 5.22 (dd, J = 10.8, 3.8 Hz, 1H), 4.51 -4.73 (m, 1H), 4.09 -4.25 (m, 1H), 3.94 (td, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 3.04 -3.86 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.89 -2.35 (m, 4H)
A0016_10_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.06 (s, 1H), 8.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 7.32 -7.37 (m, 1H), 7.20 -7.32 (m, 3H), 6.90 (m, 3H), 4.23 -4.33 (m, 2H), 3.81 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.60 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.78 -2.87 (m, 1H), 2.65 -2.74 (m, 1H), 2.35 -2.44 (m, 1H), 2.17 -2.27 (m, 1H), 1.90 -1.99 (m, 2H), 1.57 -1.71 (m, 2H)
A0016_20_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.29 (s, 1H), 8.92 -9.07 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.39 -7.57 (m, 1H), 7.17 -7.38 (m, 2H), 4.94 -5.13 (m, 1H), 4.13 -4.33 (m, 1H), 3.82 -4.06 (m, 1H), 3.65 -3.82 (m, 2H), 2.73 -2.95 (m, 2H), 1.59 -1.89 (m, 5H), 1.25 -1.42 (m, 1H)
A0015_55_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.75 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 -7.53 (m, 1H), 7.20 -7.36 (m, 2H), 6.96 -7.15 (m, 4H), 4.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 -3.97 (m, 1H), 3.82, 3.61 (ABq, JAB = 14.6 Hz, 2H), 3.44 -3.56 (m, 1H), 2.72 -2.86 (m, 3H), 2.57 -2.69 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)
A0015_73_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.98 (s, 1H), 8.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.02 -7.15 (m, 6H), 6.94 -7.01 (m, 1H), 4.44 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 3.73 -3.84 (m, 2H), 3.55 -3.68 (m, 2H), 2.75 -2.87 (m, 3H), 2.57 -2.66 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.06 (s, 6H)
A0015_58_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.16 -9.29 (m, 1H), 8.86 -8.98 (m, 1H), 7.46 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.30 -7.35 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.82 -5.03 (m, 1H), 4.06 -4.22 (m, 1H), 3.58 -3.74 (m, 1H), 3.00 -3.48 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.14 -2.32 (m, 4H)
A0015_72_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.02 (s, 1H), 8.37 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 -7.05 (m, 2H), 4.41 -4.61 (m, 1H), 3.64 -3.85 (m, 1H), 3.56 (dt, J = 13.6, 6.5 Hz, 1H), 2.57 -2.80 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.89 -2.07 (m, 4H)
A0016_21_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 1H), 8.95 (dd, J = 4.0, 1.5 Hz, 1H), 8.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.49

ES 2 670 093 T3

	(dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 8.08 -8.14 (m, 1H), 7.75 -7.85 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 4.0 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.84 (ddd, J = 13.5, 7.4, 5.8 Hz, 1H), 3.54 (dt, J = 13.3, 6.4 Hz, 1H), 2.57 -2.70 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.90 -2.06 (m, 4H)
A0016_23_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.25 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.19 -8.23 (m, 1H), 7.61 -7.66 (m, 1H), 5.01 -5.09 (m, 1H), 4.10 -4.20 (m, 1H), 3.66 -3.76 (m, 1H), 3.33 -3.47 (m, 2H), 3.16 -3.29 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.21 -2.38 (m, 4H)
A0015_57_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.96 (s, 1H), 8.69 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 -7.50 (m, 1H), 7.30 -7.36 (m, 1H), 7.26 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.83 (dt, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 3.51 -3.63 (m, 4H), 3.33 -3.44 (m, 1H), 2.45 -2.52 (m, 2H), 2.31 -2.44 (m, 5H)
A0015_71_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.24 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 6.3, 4.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.16 (dt, J = 13.3, 4.2 Hz, 1H), 3.66 -3.95 (m, 7H), 3.02 -3.27 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.96 (s, 6H)
A0017_13_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.09 -9.19 (m, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.64 -8.77 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 -7.67 (m, 1H), 4.55 -4.88 (m, 1H), 3.95 -4.15 (m, 1H), 3.71 -3.88 (m, 5H), 2.63 -3.23 (m, 4H), 2.46 (s, 3H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0012_60_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.81 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.33 -7.38 (m, 1H), 7.25 -7.33 (m, 1H), 4.25 -4.36 (m, 1H), 3.76 -3.87 (m, 1H), 3.57 (dt, J = 13.4, 6.5 Hz, 1H), 2.65 -2.75 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.53 -2.61 (m, 2H), 1.91 -2.06 (m, 4H)
A0012_62_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.85 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.21 -7.33 (m, 2H), 7.12 -7.21 (m, 1H), 4.98 -5.13 (m, 1H), 4.11 -4.22 (m, 1H), 3.73 -3.90 (m, 1H), 3.11 -3.65 (m, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.18 -2.41 (m, 4H), 2.07 (s, 3H)
A0012_62_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.39 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 -7.07 (m, J = 7.6 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, J = 13.6, 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 2.55 -2.71 (m, 5H), 2.34 -2.47 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 1.84 -2.04 (m, 4H)
A0012_66_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.69 -8.84 (m, 1H), 7.77 -7.91 (m, 1H), 7.08 -7.32 (m, 7H), 4.87 -5.17 (m, 1H), 4.02 -4.42 (m, 3H), 3.75 -3.93 (m, 2H), 3.00 -3.12 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)
A0012_65_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.51 -8.63 (m, 1H), 7.82 -7.92 (m, 1H), 7.19 -7.33 (m, 4H), 7.09 -7.19 (m, 1H), 6.99 (m, 2H), 4.97 -5.15 (m, 1H), 4.07 -4.44 (m, 3H), 3.81 -3.99 (m, 2H), 2.99 -3.14 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.04 (s, 6H)
A0012_64_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.06 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.43 -7.53 (m, 1H), 7.19 -7.37 (m, 6H), 5.15 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.37 -4.46 (m, 1H), 4.36 -4.80 (m, 1H), 4.30 (dt, J = 13.0, 4.3 Hz, 1H), 3.91 (ddd, J = 13.2, 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.37 -3.64 (m, 2H), 3.08 -3.19 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)
A0015_62_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.99 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.42 -7.53 (m, 2H), 7.31 -7.36 (m, 1H), 7.23 -7.31 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 4.14 (dt, J = 13.3, 4.9 Hz, 1H), 3.76 -3.93 (m, 5H), 3.24 -3.45 (m, 2H), 3.07 -3.21 (m, 2H)
A0015_68_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.77 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.33 -7.38 (m, 1H), 7.24 -7.33 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.12 -4.22 (m, 1H), 3.72 -3.84 (m, 1H), 3.59 -3.69 (m, 1H), 2.65 -2.79 (m, 2H), 2.39 -2.54 (m, 2H), 1.90 -2.07 (m, 4H)
A0016_24_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 -7.02 (m, 2H), 4.86 -4.98 (m, 1H), 4.00 -4.12 (m, 1H), 3.79 -3.91 (m, 1H), 3.16 -3.39 (m, 4H), 2.15 -2.38 (m, 4H), 2.07 (s, 6H)
A0016_26_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.00 (s, 2H), 8.77 -8.85 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.38 -7.48 (m, 1H), 4.72 -4.80 (m, 1H), 3.98 -4.12 (m, 1H), 3.75 -3.88 (m, 1H), 3.04 -3.26 (m, 4H), 2.16 -2.33 (m, 4H)
A0015_69_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 -7.52 (m, 2H), 7.10 -7.39 (m, 5H), 5.07 (dd, J = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 4.40 -4.59 (m, 2H), 4.14 -4.28 (m, 1H), 4.00 -4.11 (m, 1H), 3.59 -3.77 (m, 1H), 3.41 -3.57 (m, 1H), 3.04 -3.22 (m, 2H)
A0016_25_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.45 -8.65 (m, 2H), 7.42 -7.52 (m, 1H), 7.10 -7.27 (m, 5H), 6.94 -7.06 (m, 2H), 4.69 -5.06 (m, 1H), 4.18 -4.41 (m, 2H), 3.86 -4.13 (m, 3H), 2.88 -3.17 (m, 3H), 2.10 (s, 6H)
A0017_37_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.14 -7.19 (m, 1H), 7.09 -7.14 (m, 1H), 7.02 -7.07 (m, 1H), 5.00 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 8.1, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.24 -3.53 (m, 4H), 2.22 -2.40 (m, 4H), 2.17 (s, 3H)
A0017_37_04	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.01 (s, 2H), 8.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 1H), 4.09 -4.21 (m, 1H), 3.78 -3.93 (m, 1H), 3.23 -3.53 (m, 4H), 2.27 -2.43 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
A0017_33_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.42 -7.54 (m, 1H), 7.32 -7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.55 -4.61 (m, 1H), 4.05 -4.15 (m, 1H), 3.82 (ddd, J = 13.0,

ES 2 670 093 T3

	10.4, 5.8 Hz, 1H), 3.12 -3.32 (m, 4H), 2.26 (ddd, J = 18.6, 13.3, 5.3 Hz, 4H), 2.17 (s, 3H)
A0017_37_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.50 (s, 1H), 8.43 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.07 -7.22 (m, 2H), 6.98 -7.07 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.07 -4.17 (m, 1H), 3.72 -3.94 (m, 8H), 3.64 (s, 3H), 3.08 -3.23 (m, 4H), 2.18 (s, 3H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0017_37_05	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (s, 2H), 8.83 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.93 (dd, J = 10.1, 4.5 Hz, 1H), 4.13 -4.24 (m, 1H), 3.80 -3.95 (m, 5H), 3.14 -3.27 (m, 4H), 2.24 (s, 3H)
A0017_33_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.94 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.42 -7.54 (m, 1H), 7.32 -7.37 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 (dd, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 4.14 -4.24 (m, 1H), 3.74 -3.94 (m, 5H), 3.12 -3.25 (m, 4H), 2.19 (s, 3H)
A0017_37_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.41 -8.53 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 -7.56 (m, 1H), 7.02 -7.31 (m, 5H), 4.98 -5.11 (m, 1H), 4.06 -4.58 (m, 3H), 3.87 -4.03 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 2.91 -3.18 (m, 3H), 2.11 -2.26 (m, 3H)
A0017_37_06	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.02 (s, 2H), 8.74 -8.88 (m, 1H), 8.41 -8.50 (m, 1H), 8.32 -8.39 (m, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 -7.99 (m, 1H), 7.63 -7.69 (m, 1H), 7.48 -7.54 (m, 1H), 7.14 -7.31 (m, 2H), 4.92 -5.11 (m, 1H), 4.06 -4.52 (m, 3H), 3.87 -4.04 (m, 2H), 2.99 -3.18 (m, 3H), 2.23 (s, 3H)
A0017_55_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.02 (s, 2H), 8.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.81 -4.91 (m, 1H), 4.09 -4.19 (m, 1H), 3.73 -3.84 (m, 1H), 3.24 -3.54 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.25 -2.38 (m, 6H), 2.17 (s, 3H)
A0017_60_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.25 (s, 1H), 8.95 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.19 -7.37 (m, 7H), 4.94 -5.09 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 -4.27 (m, 1H), 3.46 -3.91 (m, 3H), 2.93 -3.39 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.83 -2.30 (m, 3H), 1.54 -1.80 (m, 1H)
A0017_60_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.25 (s, 1H), 8.91 -9.01 (m, 1H), 7.41 -7.49 (m, 1H), 7.18 -7.36 (m, 4H), 6.91-7.01 (m, 3H), 4.99 -5.11 (m, 1H), 4.48 -4.77 (m, 1H), 4.19 -4.30 (m, 1H), 3.62 -4.05 (m, 2H), 3.00 -3.54 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.71 -2.34 (m, 4H)
A0017_50_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.99 (s, 2H), 8.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 8.7, 5.2 Hz, 1H), 4.13 (dt, J = 13.3, 5.3 Hz, 1H), 3.75 -3.87 (m, 1H), 3.28 -3.43 (m, 2H), 3.16 -3.28 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.22 -2.38 (m, 4H)
A0018_17_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.01 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.42 -7.53 (m, 1H), 7.20 -7.40 (m, 7H), 4.94 -5.06 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.13 -4.23 (m, 1H), 3.75 -3.90 (m, 1H), 3.48 -3.78 (m, 2H), 2.89 (d, J = 19.6 Hz, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.79 -2.29 (m, 2H), 1.57 -1.80 (m, 1H)
A0017_75_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.22 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.66 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 8.22 -8.26 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.90 -4.01 (m, 1H), 3.53 -3.62 (m, 1H), 3.05 -3.19 (m, 1H), 2.89 -3.02 (m, 1H), 2.71 -2.84 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.86 -2.01 (m, 2H), 1.70 -1.81 (m, 2H)
A0017_75_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.04 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.67 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.32 -8.37 (m, 1H), 8.29 -8.31 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 4.12 -4.17 (m, 1H), 3.56 -3.77 (m, 5H), 3.18 -3.27 (m, 1H), 2.45 (s, 3H)
A0017_74_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.19 (s, 1H), 8.80 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 -7.35 (m, 1H), 7.26 (td, J = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 4.46 -4.53 (m, 1H), 3.89 -3.98 (m, 1H), 3.58 (ddd, J = 13.9, 8.2, 6.0 Hz, 1H), 3.03 -3.18 (m, 1H), 2.86 -3.00 (m, 1H), 2.69 -2.83 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.86 -1.98 (m, 2H), 1.69 -1.79 (m, 2H)
A0017_68_01	¹ H RMN (CDCl ₃) δ: 8.26 -8.35 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.45 -7.51 (m, 1H), 7.28 -7.38 (m, 5H), 7.17 -7.24 (m, 2H), 7.04 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.84 -4.93 (m, 1H), 4.37 -4.49 (m, 3H), 4.08 -4.18 (m, 1H), 3.78 -3.84 (m, 1H), 3.35 -3.45 (m, 2H), 2.97 -3.25 (m, 2H), 2.30 -2.53 (m, 2H), 2.08 (t, J = 15.1 Hz, 2H)
A0018_69_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.07 -8.12 (m, 1H), 7.99 -8.02 (m, 1H), 7.74 -7.84 (m, 2H), 7.55 -7.59 (m, 1H), 7.25 -7.30 (m, 1H), 4.44 -4.54 (m, 1H), 3.79 -3.91 (m, 1H), 3.45 -3.50 (m, 1H), 2.64 -2.78 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.95 -2.11 (m, 4H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0018_60_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.26 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.31 -8.37 (m, 2H), 7.62 -7.67 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.45 -3.54 (m, 1H), 2.57 -2.65 (m, 4H), 1.92 -2.09 (m, 4H)
A0018_59_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.31 (s, 1H), 8.89 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.48 -7.56 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 -7.37 (m, 1H), 4.63 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.56 -3.67 (m, 1H), 2.59 -2.70 (m, 4H), 1.95 -2.10 (m, 4H)

ES 2 670 093 T3

A0017_81_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.28 (s, 1H), 8.97-9.01 (m, 2H), 8.73 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.48-8.53 (m, 1H), 8.42-8.48 (m, 1H), 7.39-7.47 (m, 1H), 5.15-5.21 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.71-3.81 (m, 1H), 3.44-3.64 (m, 2H), 3.25-3.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24-2.38 (m, 4H)
A0017_81_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.28 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.68-8.73 (m, 1H), 8.39-8.48 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.15 (dt, J = 13.8, 5.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.39-3.69 (m, 2H), 3.22-3.38 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.41 (m, 4H)
A0017_85_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.19-9.32 (m, 2H), 8.82 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.72-8.76 (m, 1H), 8.65-8.69 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 8.8, 4.9 Hz, 1H), 4.17 (dt, J = 13.5, 5.3 Hz, 1H), 3.73 (ddd, J = 13.5, 8.8, 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.56 (m, 2H), 3.22-3.33 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.23-2.38 (m, 4H)
A0017_83_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.85 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.17-8.22 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 6.91-7.00 (m, 3H), 5.09-5.22 (m, 1H), 4.49-4.82 (m, 1H), 4.22 (dt, J = 12.8, 4.4 Hz, 1H), 3.65-4.03 (m, 2H), 3.10-3.54 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.71-2.36 (m, 4H)
A0018_69_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.96 (s, 1H), 8.51 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36-4.51 (m, 1H), 3.73-3.84 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 2.54-2.75 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.86-2.07 (m, 4H)
A0018_81_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.19 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.34 (ddd, J = 8.4, 2.1, 1.0 Hz, 1H), 8.01-8.26 (m, 1H), 7.59-7.71 (m, 1H), 4.99-5.17 (m, 1H), 4.13-4.40 (m, 1H), 3.78-4.08 (m, 1H), 2.90-3.32 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12-2.32 (m, 4H)
A0018_89_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.27 (s, 1H), 8.86 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 1H), 4.06-4.16 (m, 1H), 3.72-3.83 (m, 1H), 3.11-3.41 (m, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.18-2.36 (m, 4H)
A0018_89_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.06-8.15 (m, 2H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.53-7.64 (m, 2H), 7.27 (dd, J = 5.7, 2.9 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 2.60-2.73 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.44-2.49 (m, 2H), 1.89-2.07 (m, 4H)
A0018_88_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.00 (s, 2H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.42-8.51 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.2, 8.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.7, 8.3, 5.5 Hz, 1H), 3.55-3.64 (m, 1H), 2.63-2.71 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42-2.51 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 4H)
A0018_95_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44-7.52 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.30 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80-3.89 (m, 1H), 3.68-3.77 (m, 1H), 2.64-2.72 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 1.91-2.04 (m, 4H)
A0018_94_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 2H), 8.78 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.31-8.39 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 3.82-3.94 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.96-2.12 (m, 4H)
A0020_21_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.00 (s, 2H), 8.60 (dd, J = 7.1, 2.5 Hz, 1H), 8.41-8.53 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.7, 8.6, 5.7 Hz, 1H), 3.55-3.67 (m, 1H), 2.97 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.41-2.50 (m, 2H), 1.90-2.05 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0020_21_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 9.00 (s, 2H), 8.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 8.30-8.44 (m, 2H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 3.80 (ddd, J = 13.8, 8.3, 6.0 Hz, 1H), 3.56 (dt, J = 13.5, 6.2 Hz, 1H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61-2.73 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
A0020_20_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.79 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.34-7.37 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 3.77 (ddd, J = 13.7, 8.0, 5.8 Hz, 1H), 3.52-3.60 (m, 1H), 2.96 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 2H), 2.40-2.48 (m, 2H), 1.89-2.02 (m, 4H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H)
A0020_28_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.98 (s, 2H), 8.77 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 8.41-8.51 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.44 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 5.09-5.21 (m, 1H), 4.08-4.18 (m, 1H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.23-3.53 (m, 4H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.23-2.40 (m, 4H), 1.11-1.20 (m, 2H), 0.96-1.06 (m, 2H)
A0021_17_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.99 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.23-8.27 (m, 1H), 7.82-7.88 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 5.03-5.17 (m, 1H), 4.07-4.21 (m, 1H), 3.75-3.89 (m, 1H), 3.19-3.60 (m, 4H), 2.43-2.49 (m, 1H), 2.19-2.41 (m, 4H), 1.12-1.20 (m, 2H), 0.96-1.05 (m, 2H)

ES 2 670 093 T3

A0020_27_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.02 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.78 -7.87 (m, 1H), 7.39 -7.50 (m, 1H), 7.18 -7.36 (m, 2H), 4.95 -5.08 (m, 1H), 4.10 -4.23 (m, 1H), 3.70 -3.84 (m, 1H), 3.35 -3.57 (m, 2H), 3.17 -3.33 (m, 2H), 2.41 -2.49 (m, 1H), 2.23 -2.36 (m, 4H), 1.12 -1.20 (m, 2H), 0.97 -1.03 (m, 2H)
A0021_24_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 -5.37 (m, 1H), 3.99 -4.28 (m, 2H), 3.14 -3.92 (m, 3H), 2.19 -2.48 (m, 7H), 1.57 -1.73 (m, 3H)
A0021_07_11	Dos diastereoisómeros (52/48): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.28 (s, 1H), 8.96 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 -7.88 (m, 3H), 7.52 -7.66 (m, 1H), 7.38 -7.48 (m, 1H), 7.16 -7.33 (m, 2H), 4.87 -5.11 (m, 2H), 4.09 -4.38 (m, 2H), 3.76 -4.02 (m, 2H), 3.69 (br. s., 1H), 3.20 -3.43 (m, 1H), 2.97 -3.14 (m, 2H), 2.38 -2.48 (m, 3H)
A0021_07_22	Diastereoisómero 1 (60%): ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.71 -8.80 (m, 1H), 7.40 -7.50 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 -7.30 (m, 1H), 7.14 -7.23 (m, 1H), 7.06 (tt, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 1H), 4.13 -4.23 (m, 1H), 3.90 -3.99 (m, 1H), 3.80 -3.90 (m, 1H), 3.73 (td, J = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.35 -3.44 (m, 1H), 2.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.31 -2.39 (m, 4H), 2.04 (t, J = 10.6 Hz, 1H). Diastereoisómero 2 (40%): ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 8.71 -8.81 (m, 1H), 7.39 -7.51 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.24 -7.30 (m, 1H), 7.16 -7.24 (m, 1H), 7.06 (tt, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 4.74 (dd, J = 9.9, 1.9 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.91 -3.99 (m, 1H), 3.80 -3.91 (m, 1H), 3.66 (td, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 3.35 -3.44 (m, 1H), 3.03 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.31 -2.39 (m, 3H), 2.21 -2.29 (m, 1H), 2.15 (t, J = 10.6 Hz, 1H)
A0021_07_44	Dos diastereoisómeros (60/40): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.27 (s, 1H), 8.97 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.65 -7.81 (m, 1H), 7.38 -7.52 (m, 2H), 7.28 -7.32 (m, 1H), 7.19 -7.27 (m, 1H), 5.01 -5.10 (m, 1H), 4.69 -4.79 (m, 1H), 4.19 -4.43 (m, 1H), 3.60 -4.19 (m, 6H), 3.00 -3.43 (m, 4H), 2.43 -2.48 (m, 3H)
A0021_09_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.02 (s, 2H), 8.98 (s, 1H), 8.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.80 -3.90 (m, 1H), 3.49 -3.55 (m, 2H), 3.34 -3.43 (m, 1H), 2.49 -2.53 (m, 1H), 2.31 -2.48 (m, 6H), 1.93 -2.06 (m, 2H), 1.80 -1.93 (m, 2H), 1.65 -1.76 (m, 1H), 1.49 -1.61 (m, 1H)
A0021_09_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 9.01 (s, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H), 8.45 (ddd, J = 8.6, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 8.31 -8.37 (m, 1H), 7.46 (dd, J = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.81 -3.91 (m, 1H), 3.47 -3.55 (m, 2H), 3.36 -3.47 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.31 -2.43 (m, 6H), 1.80 -2.05 (m, 4H), 1.64 -1.75 (m, 1H), 1.49 -1.61 (m, 1H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0021_11_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.94 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.38 -7.48 (m, 1H), 7.11 -7.33 (m, 3H), 4.97 -5.07 (m, 1H), 4.05 -4.14 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.08 -3.27 (m, 2H), 2.91 -3.08 (m, 2H), 2.10 -2.27 (m, 4H)
A0021_07_33	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.71 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (td, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H), 7.31 -7.35 (m, 1H), 7.23 -7.30 (m, 1H), 4.06 -4.12 (m, 1H), 3.81 (dt, J = 13.3, 6.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.36 -3.44 (m, 1H), 2.46 -2.52 (m, 1H), 2.37 -2.42 (m, 5H), 2.29 -2.35 (m, 1H), 1.90 -2.03 (m, 2H), 1.81 -1.90 (m, 2H), 1.62 -1.75 (m, 1H), 1.49 -1.61 (m, 1H)
A0021_10_01	Dos diastereoisómeros (50/50): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.83 -8.92 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.15 -8.22 (m, 1H), 7.78 (s, 0.5H), 7.70 (s, 0.5H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52 (s, 0.5H), 7.43 (s, 0.5H), 5.09 -5.20 (m, 1H), 4.68 -4.82 (m, 1H), 4.19 -4.32 (m, 1H), 3.69 -4.18 (m, 6H), 3.20 -3.45 (m, 2H), 3.03 -3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H)
A0021_10_02	Dos diastereoisómeros (55/45): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.31 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 8.65 -8.76 (m, 1H), 8.49 -8.55 (m, 1H), 8.39 -8.49 (m, 1H), 7.76 (s, 0.45H), 7.68 (s, 0.55H), 7.51 (s, 0.45H), 7.43 (s, 0.55H), 7.37 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 5.11 -5.23 (m, 1H), 4.69 -4.82 (m, 1H), 4.16 -4.26 (m, 1H), 3.72 -4.16 (m, 6H), 3.20 -3.43 (m, 2H), 3.07 -3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H)
A0021_26_02	Dos diastereoisómeros (60/40): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.22 -9.38 (m, 2H), 8.92 -9.22 (m, 2H), 8.25 -8.40 (m, 1H), 7.90 -8.15 (m, 2H), 7.79 -7.87 (m, 0.6H), 7.73 -7.80 (m, 0.4H), 7.56 -7.63 (m, 0.4H), 7.48 -7.55 (m, 0.6H), 7.09 -7.35 (m, 2H), 4.92 -5.20 (m, 2H), 4.11 -4.30 (m, 2H), 3.76 -4.04 (m, 3H), 2.95 -3.40 (m, 4H), 2.46 (s, 1.2H), 2.43 (s, 1.8H)
A0021_26_03	¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.39 -7.48 (m, 1H), 7.25 -7.30 (m, 2H), 7.16 -7.24 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.64 -4.71 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 3.67 -3.81 (m, 2H), 3.45 -3.54 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36 -2.40 (m, 3H), 2.28 -2.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H)
A0021_26_04	Diastereoisómero 1 (30%): ¹ H RMN (DMSO-d ₆) δ: 8.96 (s, 1H), 8.54 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.39 -7.48 (m, 1H), 7.25 -7.30 (m, 2H), 7.16 -7.24 (m, 2H), 7.06 (td, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 4.64 -4.71 (m, 1H), 4.25 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 3.67 -3.81 (m, 2H), 3.45 -3.54 (m, 1H), 2.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36 -2.40 (m, 3H), 2.28 -2.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H)

ES 2 670 093 T3

	1H), 2.95 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36 -2.40 (m, 3H), 2.28 -2.36 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (t, J = 10.4 Hz, 1H). Diastereoisómero 2 (70%): ¹ H RMN (DMSO-d ₆)δ: 8.98 (s, 1H), 8.51 -8.59 (m, 1H), 7.38 -7.49 (m, 1H), 7.14 -7.31 (m, 4H), 7.06 (td, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.22 -4.29 (m, 1H), 3.95 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.62 -3.80 (m, 2H), 3.38 -3.53 (m, 1H), 3.02 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (td, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H), 2.10 -2.17 (m, 4H)
A0021_24_04	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 9.35 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.75 -8.89 (m, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.56 -7.65 (m, 1H), 7.24 (t, J = 53.1 Hz, 1H), 5.06 -5.25 (m, 1H), 4.05 -4.20 (m, 1H), 3.63 -3.78 (m, 1H), 3.18 -3.44 (m, 2H), 2.96 -3.18 (m, 2H), 2.12 -2.32 (m, 4H)
A0021_24_02	Dos diastereoisómero (60/40): ¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.32 -9.38 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.18 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 9.02 -9.14 (m, 1H), 8.31 -8.38 (m, 1H), 8.03 -8.17 (m, 2H), 7.75 -7.89 (m, 1H), 7.46 -7.64 (m, 1H), 7.08 -7.36 (m, 2H), 5.11 -5.21 (m, 1H), 4.97 -5.10 (m, 1H), 3.72 -4.34 (m, 5H), 3.06 -3.47 (m, 3H), 2.40 -2.48 (m, 3H)
A0021_25_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.28 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 -5.37 (m, 1H), 3.99 -4.28 (m, 2H), 3.14 -3.92 (m, 3H), 2.19 -2.48 (m, 7H), 1.57 -1.73 (m, 3H)
A0021_38_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.24 -9.38 (m, 1H), 9.01 -9.24 (m, 2H), 8.27 -8.38 (m, 1H), 7.91 -8.18 (m, 3H), 7.83 -7.91 (m, 1H), 5.13 -5.27 (m, 1H), 4.13 -4.27 (m, 1H), 3.82 -3.98 (m, 2H), 3.23 -3.52 (m, 4H), 2.21 -2.46 (m, 8H), 1.95 -2.11 (m, 1H), 1.80 -1.95 (m, 1H)
A0021_38_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.98 (s, 2H), 8.78 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 8.43 -8.49 (m, 1H), 7.93 -7.98 (m, 1H), 7.44 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 5.10 -5.26 (m, 1H), 4.08 -4.19 (m, 1H), 3.80 -3.96 (m, 2H), 3.20 -3.57 (m, 4H), 2.20 -2.47 (m, 8H), 1.96 -2.10 (m, 1H), 1.83 -1.94 (m, 1H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0021_39_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.99 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.05 -5.22 (m, 1H), 4.05 -4.22 (m, 1H), 3.76 -3.95 (m, 1H), 3.18 -3.56 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.22 -2.41 (m, 4H), 1.75 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
A0021_39_02	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.29 -9.37 (m, 1H), 9.08 -9.23 (m, 2H), 8.30 -8.37 (m, 1H), 8.00 -8.15 (m, 2H), 7.95 -7.99 (m, 1H), 7.84 -7.92 (m, 1H), 5.14 -5.26 (m, 1H), 4.13 -4.26 (m, 1H), 3.87 -4.00 (m, 1H), 3.23 -3.51 (m, 4H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.23 -2.42 (m, 4H), 1.74 (sxt, J = 7.4 Hz, 2H), 0.88 -0.98 (m, 3H)
A0021_40_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.38 -7.54 (m, 1H), 7.29 -7.34 (m, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.93 -5.11 (m, 1H), 4.07 -4.25 (m, 1H), 3.73 -3.92 (m, 1H), 3.13 -3.56 (m, 4H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.19 -2.42 (m, 4H), 1.75 (sxt, J = 7.5 Hz, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
A0020_68_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.02 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 -7.49 (m, 1H), 7.29 -7.34 (m, 1H), 7.20 -7.29 (m, 1H), 5.00 -5.11 (m, 1H), 4.12 -4.22 (m, 1H), 3.77 -3.96 (m, 2H), 3.17 -3.56 (m, 4H), 2.21 -2.48 (m, 8H), 1.96 -2.10 (m, 1H), 1.83 -1.95 (m, 1H)
A0020_67_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) δ: 8.99 (s, 2H), 8.86 -8.93 (m, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.92 -7.99 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.06 -5.22 (m, 1H), 4.08 -4.21 (m, 1H), 3.78 -3.97 (m, 2H), 3.10 -3.63 (m, 4H), 2.19 -2.48 (m, 8H), 1.97 -2.10 (m, 1H), 1.83 -1.95 (m, 1H)
A0020_71_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.99 (s, 2H), 8.92 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.08 -5.29 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 -4.25 (m, 1H), 3.78 -3.92 (m, 1H), 3.17 -3.63 (m, 4H), 2.22 -2.44 (m, 4H), 1.11 (s, 1H)
A0016_60_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.17 -9.32 (m, 1H), 8.63 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.23 -7.28 (m, 1H), 7.15 -7.22 (m, 2H), 5.02 -5.14 (m, 1H), 4.05 -4.17 (m, 1H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.62 -3.73 (m, 1H), 3.34 -3.61 (m, 4H), 3.18 -3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.41 (quin, J = 6.9 Hz, 2H), 2.21 -2.36 (m, 4H)
A0016_54_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.17 -9.32 (m, 1H), 9.04 -9.17 (m, 1H), 8.80 -9.04 (m, 1H), 8.18 -8.36 (m, 1H), 7.67 -8.14 (m, 4H), 5.07 -5.32 (m, 1H), 4.11 -4.33 (m, 1H), 3.75 -4.04 (m, 5H), 2.97 -3.66 (m, 5H), 1.88 -2.18 (m, 6H), 1.68 -1.87 (m, 2H)
A0016_52_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.00 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (td, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 7.29 -7.34 (m, 1H), 7.21 -7.29 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (dt, J = 13.0, 4.6 Hz, 1H), 3.73 -4.03 (m, 5H), 3.03 -3.66 (m, 5H), 1.92 -2.19 (m, 6H), 1.70 -1.84 (m, 2H)
A0016_49_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.93 -9.05 (m, 1H), 7.91 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.45 (td, J=8.1, 6.4 Hz, 1H), 7.20 -7.38 (m, 2H), 4.85 -5.15 (m, 1H), 4.04 -4.25 (m, 1H), 3.75 -3.96 (m, 1H), 3.08 -3.54

	(m, 5H), 2.22 -2.39 (m, 4H), 1.91 -2.21 (m, 6H), 1.64 -1.85 (m, 2H)
A0016_63_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.37 -7.51 (m, 1H), 7.17 -7.35 (m, 2H), 5.02 -5.19 (m, 1H), 4.05 -4.24 (m, 1H), 3.79 -3.99 (m, 1H), 3.18 -3.63 (m, 4H), 2.19 -2.41 (m, 4H), 1.39 (d, J = 1.8 Hz, 9H)
A0016_67_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.15 (s, 1H), 8.98 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 5.29 -5.42 (m, 1H), 4.21 -4.34 (m, 1H), 3.25 -3.87 (m, 5H), 2.24 -2.44 (m, 5H), 0.78 -1.07 (m, 4H)
A0016_61_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 10.36 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.19 -8.35 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.05 -5.20 (m, 1H), 4.00 -4.15 (m, 1H), 3.64 -3.80 (m, 1H), 3.40 -3.64 (m, 2H), 3.20 -3.40 (m, 2H), 2.87 (t, J=7.68 Hz, 2H), 2.42 -2.49 (m, 5H), 2.18 -2.39 (m, 4H)
A0016_68_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.28 -9.40 (m, 1H), 9.04 -9.26 (m, 2H), 8.28 -8.42 (m, 1H), 7.99 -8.20 (m, 2H), 7.80 -7.95 (m, 1H), 5.37 -5.53 (m, 1H), 4.28 (dt, J = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 3.87 (dt, J = 13.6, 7.1 Hz, 1H), 3.31 -3.75 (m, 4H), 2.25 -2.44 (m, 5H), 0.78 -1.04 (m, 4H)

Compuesto	¹ H-RMN 400
A0016_64_01	¹ H (RMN DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.96 (s, 2H), 8.90 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.91 -8.00 (m, 1H), 7.58 -7.65 (m, 1H), 5.13 -5.28 (m, 1H), 4.05 -4.19 (m, 1H), 3.84 -3.99 (m, 1H), 3.13 -3.71 (m, 4H), 2.22 -2.44 (m, 4H), 1.34 (s, 9H)
A0016_66_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.13 (s, 1H), 9.03 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.36 -7.50 (m, 1H), 7.14 -7.36 (m, 2H), 5.20 -5.35 (m, 1H), 4.22 -4.37 (m, 1H), 3.68 -3.85 (m, 1H), 3.23 -3.68 (m, 4H), 2.21 -2.42 (m, 5H), 0.78 -1.08 (m, 4H)
A0016_65_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.28 -9.39 (m, 1H), 9.09 -9.27 (m, 2H), 8.29 -8.39 (m, 1H), 8.00 -8.17 (m, 2H), 7.89 -8.02 (m, 1H), 7.82 -7.89 (m, 1H), 5.17 -5.32 (m, 1H), 4.14 -4.28 (m, 1H), 3.87 -4.03 (m, 1H), 3.17 -3.64 (m, 4H), 2.24 -2.44 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)
A0016_53_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 9.00 (s, 2H), 8.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 -5.21 (m, 1H), 4.15 (dt, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 3.74 -4.01 (m, 5H), 3.07 -3.73 (m, 4H), 1.90 -2.21 (m, 7H), 1.67 -1.87 (m, 2H)
A0016_50_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA)δ: 8.98 (s, 2H), 8.88 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.28 -8.39 (m, 1H), 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 -7.66 (m, 1H), 5.10 -5.26 (m, 1H), 4.07 -4.20 (m, 1H), 3.82 -3.97 (m, 1H), 3.19 -3.67 (m, 5H), 2.22 -2.41 (m, 4H), 1.91 -2.20 (m, 6H), 1.69 -1.83 (m, 2H)
A0016_99_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) Desplazamiento: 9.42 (s, 1H), 8.91 -9.01 (m, 2H), 8.87 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 52.4 Hz, 1H), 5.24 -5.39 (m, 1H), 4.18 -4.30 (m, 1H), 3.69 -3.93 (m, 5H), 3.31 -3.58 (m, 2H), 3.04 -3.24 (m, 2H)
A0022_02_01	¹ H RMN (DMSO-d ₆ +TFA) Desplazamiento: 9.39 (s, 1H), 9.00 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.35 -7.52 (m, 1H), 7.09 -7.33 (m, 3H), 5.16 -5.33 (m, 1H), 4.20 -4.38 (m, 1H), 3.69 -3.96 (m, 5H), 3.28 -3.57 (m, 2H), 2.98 -3.20 (m, 2H)

Ejemplos farmacológicos

- 5 Se encontró que los ejemplos de la invención son inhibidores de P2X7 utilizando un kit de ensayo sin lavado de calcio Screen Quest™ Fluo-8.

10 La unión extracelular de Bz-ATP al receptor P2X7 abre el canal y permite la entrada de Ca²⁺ en las células. Esta entrada de Ca²⁺ se midió en células HEK-293 transfectadas de manera estable con el receptor P2X7 utilizando un kit de ensayo sin lavado de calcio Screen Quest™ Fluo-8 (AAAt Bioquest®, cat. 36316). Una vez dentro de la célula, los grupos bloqueadores lipófilos de Fluo-8 se dividen mediante esterases de células no específicas, lo que da como resultado un colorante fluorescente con carga negativa que permanece dentro de las células. Su fluorescencia aumenta al unirse al calcio. Cuando las células HEK-293/P2X7 se estimulan con Bz-ATP, el Ca²⁺ entra en las células y aumenta la fluorescencia de Fluo-8 NW. El colorante tiene un espectro de absorción compatible con la excitación a 488 nm por

15 fuentes de láser de argón y su longitud de onda de emisión está en el rango de 515-575 nm.

20 Las células HEK-293 transfectadas de manera estable con el receptor P2X7 se sembraron durante la noche en medio de crecimiento a 10.000 a 20.000 células/pozo en una placa de 384 pozos. 24 horas después, se eliminó el medio y las células se precargaron a temperatura ambiente durante 1 hora con 20 μLW de Fluo-8 NW. Luego, 10 μLW de los compuestos de prueba y el antagonista de referencia A438079 a una concentración de 3X se inyectaron con FLIPR_{TETRA} y se monitorizó la respuesta cinética durante un período de cinco minutos. Se realizó una segunda inyección de 15 μLW de activador de referencia 3x (Bz-ATP en EC₈₀) con FLIPR_{TETRA} y se registró la señal de la fluorescencia emitida durante tres minutos adicionales. Todo el experimento se llevó a cabo en un tampón de ensayo de catión de baja divalencia (0.3

ES 2 670 093 T3

mM de Ca²⁺ y 0 mM de Mg²⁺). El efecto de los compuestos de prueba se midió como el porcentaje de inhibición frente al antagonista de referencia y los valores IC₅₀ se calcularon de acuerdo con lo anterior.

Compuesto	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	Ejemplo	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)
1	1020	70	32
2	306	71	355
4	845	72	30
5	7430	73	238
6	800	74	55
7	840	75	30
8	28	76	238
9	100	77	1756
10	57	78	133
11	81	79	206
12	143	80	292
13	64	81	38
14	27	82	737
15	8	83	487
16	32	84	218
17	136	85	62
18	90	86	495
19	104	87	179
20	34	88	36
21	31	89	57
23	118	90	412
24	111	91	72
25	48	92	171
26	119	93	116
27	63	94	321
29	130	95	54
30	46	96	989
31	31	97	139
32	55	98	142
33	158	99	32
34	111	100	68
35	469	101	114
36	149	102	60
37	106	103	186
38	87	104	1868
39	28	105	292
40	30	106	1237
41	853	107	631
44	677	108	199
46	18	109	78
47	43	110	119
48	541	111	1015
49	104	112	119
50	4967	113	743
51	101	114	367
54	114	115	117
56	147	116	60
57	214	117	429
58	1121	118	243
59	242	119	319
60	188	120	6908
61	280	121	531
62	576	122	1060

Compuesto	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	Ejemplo	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)
63	69	123	279
64	253	124	3946
65	39	125	336
66	22	126	1428
67	108	127	73
68	103	128	141
69	98	129	32
		130	22

Se encontró que los ejemplos de la invención son inhibidores de P2X7 utilizando un ensayo de captación YO-PRO®-1.

5 El YO-PRO®-1 es un colorante fluorescente de unión a ADN con un MW de 374 Da (Molecular Probes®, cat. Y3603). Este método se basa en la supuesta capacidad de YO-PRO®-1 para ingresar a través de la 'forma de poro grande' o dilatada del receptor P2X7 y para unirse al ADN intracelular, por lo que aumenta en gran medida su intensidad de fluorescencia. El colorante tiene un espectro de absorción compatible con la excitación a 488 nm por fuentes de láser de argón y su longitud de onda de emisión está en el rango de 515-575 nm. El objetivo de este ensayo fue validar la interacción de los antagonistas con el receptor P2X7 utilizando una lectura alternativa a los colorantes fluorescentes sensibles al Ca²⁺.

10 Se sembraron células HEK-293 establemente transfectadas con el receptor P2X7 durante la noche en medio de crecimiento a 20.000 células/pozo en placa de 384 pozos. 24 horas después, se retiró el medio, las células se lavaron con tampón de ensayo de cationes de baja divalencia (Ca²⁺ 0.3 mM y Mg²⁺ 0 mM de) y luego se precargaron con 20 μL/w de 5 μM de colorante YO-PRO®-1. La medición de fluorescencia FLIPR_{TETRA} comenzó inmediatamente. Luego, 10 μL/w de los compuestos de prueba y el antagonista de referencia A438079 a concentración 3X se inyectaron con FLIPR_{TETRA} y se monitorizó la respuesta cinética durante un período de cinco minutos. Se realizó una segunda inyección de 10 μL/w de 3x Bz-ATP EC-80 (30 μM) con FLIPR_{TETRA} y se registró la señal de la fluorescencia emitida durante 60 minutos adicionales. Todo el experimento se llevó a cabo con un tampón de ensayo de catión de baja divalencia (de Ca²⁺ 0.3 mM y Mg²⁺ 0 mM).

El efecto de los compuestos de prueba se midió como el porcentaje de inhibición frente al antagonista de referencia y se calcularon los valores de IC₅₀ de acuerdo con lo anterior.

Compuesto	Ensayo de absorción de YO-PRO®-1 (IC ₅₀ ; nM)	Ejemplo	Ensayo de absorción de YO-PRO®-1 (IC ₅₀ ; nM)
1	1356	51	71
2	1300	52	2067
4	3300	53	4903
5	7430	54	279
6	1255	56	414
7	1687	57	197
8	389	58	2971
9	464	59	55
10	57	60	79
11	220	61	124
12	846	62	1107
13	271	63	158
14	24	66	58
15	38	67	287
16	98	68	181
17	690	70	183
18	190	72	60
19	197	74	87
20	30	75	28
21	129	76	637
23	40	81	16
24	44	84	61
25	42	85	48

Compuesto	Ensayo de absorción de YO-PRO®-1 (IC ₅₀ ; nM)	Ejemplo	Ensayo de absorción de YO-PRO®-1 (IC ₅₀ ; nM)
26	44	87	126
27	52	88	28
29	90	89	75
30	37	91	53
31	229	93	82
32	44	95	82
33	176	99	79
34	41	100	72
35	4083	101	42
36	302	102	34
37	90	105	135
38	49	106	807
39	18	107	158
40	18	108	77
41	996	109	50
44	500	110	46
45	225	111	326
46	55	112	36
47	36	115	32
48	1068	116	41
49	945	127	22
50	2094	128	24
		129	27
		130	26

Se encontró que los ejemplos de la invención son activos en un ensayo de canal P2X7 humano mediante parche de pinzamiento automatizado.

- 5 Con el fin de monitorizar directamente el bloqueo del canal P2X7, se desarrolló e implementó un ensayo electrofisiológico sobre el instrumento automatizado de electrofisiología QPatch16X.

10 Las células HEK-293 que expresan los canales P2X7 se cultivaron en EMEM modificado. 72 horas antes del experimento, se sembraron 5 millones de células en matraces T225. Justo antes del experimento, las células se lavaron dos veces, se separaron del matraz con tripsina-EDTA, se resuspendieron en la solución de suspensión y se colocaron en el QPatch 16x.

15 Los compuestos (20 mM en un 100% de DMSO) almacenados a -20 °C se prepararon el día del experimento (una primera dilución 1:20 en 100% de DMSO para preparar una solución madre 1 mM, luego una solución 1 microM en solución externa + dilución en serie 1:10).

Los experimentos de pinzamiento estándar de voltaje de células completas se realizaron a temperatura ambiente. Para estos experimentos, se utilizó la tecnología de agujeros múltiples y los datos se muestrearon a 2 KHz.

20 La solución intracelular contenía (mM) 135 CsF, 10 NaCl, 1 EGTA, 10 HEPES, (pH 7.2 con CsOH) mientras que la extracelular contenía (mM) 145 NaCl, 4 KCl, 0.5 MgCl₂, 1 CaCl₂, 10 HEPES, 10 Glc (pH 7.4 con NaOH).

25 Después del establecimiento del sello y el paso en la configuración de celda completa, las células se mantuvieron a -80 mV. La corriente de P2XR7 se evocó al aplicar 100 microM de BzATP solo (4 veces) y luego en presencia de concentraciones crecientes del compuesto bajo investigación (1, 10, 100 y 1000 nM).

Los períodos de preincubación 5 a 8 contienen concentraciones crecientes del compuesto de interés (1, 10, 100 y 1000 nM), como se ilustra en la Figura (protocolo de aplicación).

30 Se midió y normalizó la corriente máxima hacia adentro provocada por BzATP en ausencia o presencia de concentraciones crecientes de los compuestos bajo investigación. El efecto agonista potencial se midió como % de control y como IC₅₀ que determina el ajuste de los datos de las curvas de respuesta-dosis con la siguiente ecuación:

$$Y = 100 / (1 + 10^{((\text{LogIC}_{50} - X) * \text{HillSlope}))})$$

ES 2 670 093 T3

en la que:

X: log de concentración

Y: respuesta normalizada, 100% hasta 0%, disminuyendo a medida que X aumenta.

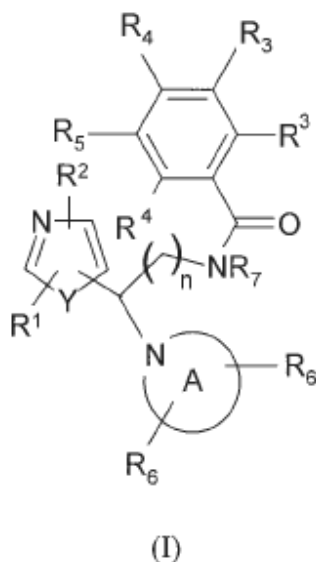
LogIC₅₀: mismas unidades log que X

5 HillSlope: factor de pendiente o HS, sin unidades

Compuesto	hP2X7 (IC ₅₀ ; nM)	± EEM
14	22.74	3.17
29	36.13	7.54
34	130.70	7.56
35	947	184
39	61.91	12.79
47	33.93	4.78
57	70.99	16.31
59	69.21	17.52
60	58.87	10.25
61	56.33	12.63
66	82.49	8.86
67	117.13	18.26
68	63.13	0.63
69	31.41	2.15
70	58.40	9.19
72	78.09	15.42
74	65.22	2.01
76	35.88	1.42
77	183.13	55.36
88	52.06	6.02
102	57.12	8.84
127	65.72	13.57

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

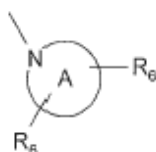


5

que incluye cualquier forma estereoquímicamente isomérica del mismo, en el que

n es 1 o 2;

- 10 Y representa oxígeno o azufre;
 cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, deuterio, halógeno, alquilo C₁-C₄, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, tal como hidroximetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo o halógeno, o alquilo C₁-C₄; cada uno de R³ y R⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, difluorometilo, trifluorometilo, r
 15 alquilo C₁-C₄, NR⁹R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o 2-tiazolidin-1,1-diona; o los dos grupos R³ o los grupos R³ y R⁴ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno;
 R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, o es un anillo heterocíclico seleccionado de pirimidin-2-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁-C₄;
 20 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;
 el radical



- 25 representa una azetidina opcionalmente sustituida, pirrolidina, piperidina, morfolina, oxazepano o anillo de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, en el que cada uno de R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, espirocicloalquilo C₃-C₆ difluorometilo, trifluorometilo, alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo C₁-C₄ o arilalcoxi C₁-C₄ en el que el grupo arilo o grupo heteroarilo se sustituye opcionalmente con halógeno alquilo C₁-C₄, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo o alquilo C₁-C₄.

30

2. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₇ es hidrógeno y n es 1.

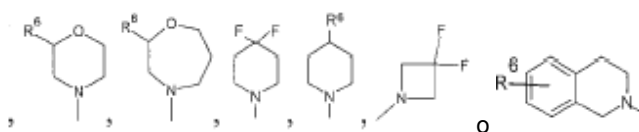
3. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 en el que ambos R¹ y R² son hidrógeno o uno es hidrógeno y el otro es metilo, etilo, propilo, tert-butilo, opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor, cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor.

35

4. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que R⁵ es hidrógeno y cada uno de R³ y R⁴ independientemente es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alquiloxi C₁-C₄, NR⁹ R¹⁰, en el que R⁹ y R¹⁰ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₄, o 2-tiazolidin-1,1-diona; o los dos grupos R³ o los grupos R³ y R⁴ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

5. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en el que R⁴ es hidrógeno, el R³ en la posición meta es hidrógeno y el R³ en la posición orto se selecciona del grupo que consiste de halógeno, o alquilo C₁-C₄, y R⁵ es un anillo heterocíclico seleccionado de pirimidin-2-ilo, piridin-2-ilo o pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido con halógeno.

6. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el anillo A se selecciona del grupo que consiste de



en el que R⁶ es hidrógeno, halógeno, benciloxi o fenoxi, fenilo, pirazol, cicloalquilo C₃-C₆, opcionalmente sustituido con halógeno, preferiblemente sustituido con fluro.

7. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste de:

Compuesto	NOMBRE IUPAC
1	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
2	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
3	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-2-il)etil]benzamida
4	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etil]-6-fluorobenzamida
5	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)etil]benzamida
6	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-4-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
7	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etil]benzamida; 2-hidroxi-2-oxo-acetato
8	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluoro-benzamida
9	2-cloro-N-[2-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)-etil]-6-fluoro-benzamida
10	2-cloro-6-fluoro-N[2-(morfolin-4-il)-2-(tiazol-5-il)-etil]benzamida
11	2,6-dimetil-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
12	5-amino-2-cloro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida-
13	2-cloro-6-metil-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
14	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
15	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida
16	5-amino-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
17	5-amino-2-cloro-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
18	2,6-dimetil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
19	2-cloro-6-metil-N-[2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida

ES 2 670 093 T3

20	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-benzamida
21	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,3-dimetilbenzamida
22	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-difluoro benzamida
23	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
24	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2-cloro-6-metilbenzamida
25	N-[2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]-2-cloro-6-fluorobenzamida
26	2,6-dimetil-N-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
27	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-fenoxipiperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
28	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(piperidin-1-il)-2-(1,3-tiazol-5-il)etil]benzamida
29	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
30	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
31	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
32	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil] -2,6-dimetilbenzamida
33	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]quinolina-5-carboxamida
34	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
35	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
36	2,6-dimetil-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
37	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil] benzamida
38	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
39	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida

Compuesto	NOMBRE IUPAC
40	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
41	2-cloro-6-metil-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
42	2,6-dimetil-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
43	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil] benzamida
44	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(morfolin-4-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]benzamida
45	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
46	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-2,6-dimetilbenzamida
47	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
48	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
49	2,6-dimetil-N-[2-(1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida

ES 2 670 093 T3

50	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-2,3-dimetoxibenzamida
51	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
52	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
53	2,3-dimetoxi-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
54	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil] benzamida
55	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(morfolin-4-il)etil]benzamida
56	2,3-dimetoxi-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
57	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etil]benzamida
58	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2,4-dimetil-1,3-oxazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
59	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
60	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etil]benzamida
61	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
62	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
63	N-{2-[4-(benciloxi)piperidin-1-il]-2-(1,3-oxazol-5-il)etil}-2-cloro-6-fluorobenzamida
64	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
65	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
66	2-cloro-N-[2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
67	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-6-fluorobenzamida
68	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida

Compuesto	NOMBRE IUPAC
69	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[4-metil(2H)-1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
70	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
71	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-2-metoxibenzamida
72	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(pirazin-2-il)benzamida
73	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4-fenoxipiperidin-1-il)etil] benzamida

ES 2 670 093 T3

74	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(6-metilpiridin-2-il)benzamida
75	(+)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
76	(-)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
77	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-metilbenzamida
78	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(pirazin-2-il)benzamida
79	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(6-metilpiridin-2-il)benzamida
80	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
81	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-6-fluorobenzamida
82	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(trifluorometil)-1,3--1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
83	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
84	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
85	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-etil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
86	N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
87	2-cloro-N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
88	2-cloro-N-[2-(2-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
89	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(1,4-oxazepan-4-il)etil] benzamida
90	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(trifluorometil)fenil]morfolin-4-il]etil] benzamida
91	2-cloro-N-[2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida

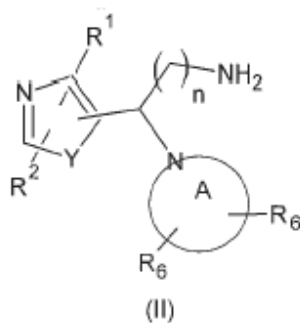
Compuesto	NOMBRE IUPAC
92	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)morfolin-4-il] etil]benzamida
93	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-{5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il}etil]benzamida
94	2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-{5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il}etil]benzamida

ES 2 670 093 T3

95	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
96	2-cloro-6-fluoro-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-(5-oxa-8-azaspiro[3.5]nonan-8-il)etil] benzamida
97	2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1 H-pirazol-4-il) morfolin-4-il]etil]benzamida
98	2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)-N-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)-2-[2-(1-metil-1H-pirazo-4-il) morfolin-4-il]etil]benzamida
99	N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil} quinolina-5-carboxamida
100	2-cloro-N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida
101	2-cloro-N-{2-[2-(2,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-metilbenzamida
102	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
103	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
104	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida, sal de trifluoroacetato
105	N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
106	N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-fluoro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
107	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
108	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]quinolina-5-carboxamida
109	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-propil-1,3-tiazol-5-il)etil]-6-fluorobenzamida
110	2-cloro-N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
111	2-cloro-N-[2-(2-ciclobutil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
112	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(hidroximetil)-1,3-tiazol-5-il]etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
113	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)-2-(2-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
114	2-cloro-N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-4-(1,1-dioxo-1λ ⁶ ,2-tiazolidin-2-il)benzamida
115	N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}quinolina-6-carboxamida
Compuesto	NOMBRE IUPAC
116	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil]-6-fluorobenzamida
117	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida

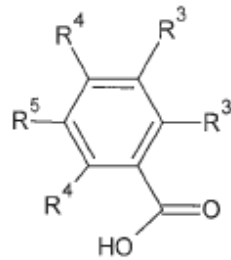
118	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-cloro-6-fluoro-benzamida
119	2-cloro-N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
120	N-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-7-fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-6-carboxamida
121	N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
122	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-2-cloro-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
123	2-cloro-N-[2-(4-ciclopropil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]-6-fluorobenzamida
124	N-[2-(2-tert-butil-1,3-tiazol-5-il)-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil]quinolina-5-carboxamida
125	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
126	2-cloro-N-{2-[2-(4,4-difluorociclohexil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etil}-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
127	(+)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
128	(-)-2-cloro-N-[2-(4,4-difluoro-piperidin-1-il)-2-(2-metiltiazol-5-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
129	2-cloro-N-12-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil]-5-(5-fluoropirimidin-2-il)benzamida
130	2-cloro-N-{2-[4-(difluorometil)-1,3-tiazol-5-il]-2-(morfolin-4-il)etil}-6-fluorobenzamida

8. Un proceso para preparar un compuesto de la Fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 que comprende la etapa de hacer reaccionar un compuesto de la Fórmula (II):



5

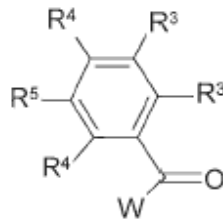
en la que los significados de n, Y, A y R¹, R² y R⁶ son como se define en la reivindicación 1, con un compuesto de la Fórmula (III)



(III)

en la que los significados de R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la reivindicación 1; o con un compuesto de la Fórmula (IIIa):

5



en la que los significados de R³, R⁴ y R⁵ son como se define en la reivindicación 1, y W es un grupo saliente adecuado y opcionalmente convertir el compuesto obtenido de la Fórmula (I) en una sal de adición del mismo, y/o preparar formas estereoquímicamente isoméricas del mismo.

10

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15

10. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 para uso como un medicamento.

11. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 para uso en el tratamiento de afecciones o enfermedades seleccionadas de afecciones o enfermedades mediadas por el receptor P2X7.

20

12. Un compuesto de la Fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-7 para uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurodegenerativos, cognitivos y psiquiátricos, dolor neuropático, dolor crónico, neuroinflamación inducida por VIH y daño del SNC, epilepsia, procesos inflamatorios del sistema músculo- esquelético, fibrosis hepática, trastornos del tracto gastrointestinal, trastornos del tracto genito-urinario, enfermedades oftálmicas, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (COPD), cáncer y enfermedades proliferativas.

25

Figura

