

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 396**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2015 PCT/GB2015/051537**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181539**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2015 E 15726266 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3148994**

54 Título: **Compuestos de 1,3,4,tiadiazol y su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

30.05.2014 GB 201409624

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

02.11.2018

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (50.0%)
SE-151 85 Södertälje, SE y
CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**FINLAY, MAURICE RAYMOND VERSCHOYLE;
EKWURU, CHUKUEMEKA TENNYSON;
CHARLES, MARK DAVID;
RAUBO, PIOTR ANTONI;
WINTER, JONATHAN JAMES GORDON y
NISSINK, JOHANNES WILHELMUS MARIA**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 688 396 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

Compuestos de 1,3,4-tiadiazol y su uso en el tratamiento del cáncer

Campo de invención

5 La especificación se refiere en general a compuestos de 1,3,4-tiadiazol sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Estos compuestos actúan sobre la enzima glutaminasa 1 ("GLS1"), y la especificación por lo tanto también se refiere al uso de dichos compuestos y sales de los mismos para tratar o prevenir enfermedades mediadas por GLS1, incluido el cáncer. La especificación se refiere además a formas cristalinas de compuestos 1,3,4-tiadiazol sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y sales; kits que comprenden tales compuestos y sales; métodos de fabricación de dichos compuestos y sales; intermedios útiles en la fabricación de dichos compuestos y sales; y a los métodos para tratar las enfermedades mediadas por GLS1 quinasa, incluido el cáncer, usando tales compuestos y sales.

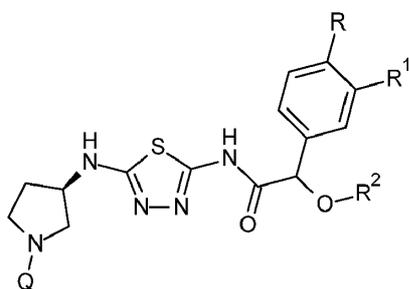
Antecedentes

15 La glutamina es el aminoácido más abundante en el plasma y está involucrado en muchas rutas promotoras del crecimiento. En particular, la glutamina está involucrada en la oxidación en el ciclo de TCA y en el mantenimiento del equilibrio redox celular, y también proporciona nitrógeno para la síntesis de nucleótidos y aminoácidos (Curi et al., Front. Biosc. 2007, 12, 344-57; DeBardinis and Cheng, Oncogene 2009, 313-324). Muchas células cancerosas dependen del metabolismo de la glutamina como consecuencia de los cambios metabólicos en la célula, incluido el efecto Warburg, donde el piruvato glicolítico se convierte en ácido láctico en lugar de usarse para crear Acetil CoA (Koppenol et al., Nature Reviews 2011, 11, 325-337). Como consecuencia de esta dependencia del metabolismo de la glutamina, tales células cancerosas son sensibles a los cambios en los niveles exógenos de glutamina. Además, hay mucha evidencia para sugerir que la glutaminólisis juega un papel clave en ciertos tipos de cáncer (Hensley et al., J. Clin. Invest. 2013, 123, 3678-3684), y está asociada a controladores oncogénicos conocidos como Myc (Dang, Cancer Res. 2010, 70, 859-863).

25 El primer paso del catabolismo de la glutamina al glutamato es catalizado por la glutaminasa, que existe como 2 isoformas GLS1 y GLS2, originalmente identificadas como expresión en el riñón y el hígado, respectivamente. Se sabe que la glutaminasa de riñón (GLS1) se expresa de forma más ubicua que la glutaminasa de hígado (GLS2) y tiene 2 variantes de empalme, KGA y la isoforma GAC más corta, ambas localizadas en las mitocondrias. (Elgadi et al., Physiol. Genomics 1999, 1, 51-62, Cassago et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 2012, 109, 1092-1097). La expresión de GLS1 se asocia con crecimiento tumoral y malignidad en varios tipos de enfermedad (Wang et al., Cancer Cell 2010, 18, 207-219; van der Heuvel et al., Cancer Bio. Ther. 2012, 13, 1185-1194). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de GLS1 sean útiles en el tratamiento del cáncer, como monoterapia o en combinación con otros agentes anticancerosos. Ciertos compuestos útiles como inhibidores de glutaminasa se conocen, por ejemplo, de los documentos WO2013078123, US2014142081 y Ajit et al., Biochemical and Biophysical Research Communications 2014, 443, 32-36.

35 Resumen de la invención

En resumen, esta especificación describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

40 R es hidrógeno, fluoro o metoxi;

R¹ es hidrógeno, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

Esta especificación también describe, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

Esta especificación también describe, en parte, un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer.

Esta especificación también describe, en parte, el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

10 Esta especificación también describe, en parte, un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

Breve descripción de las figuras

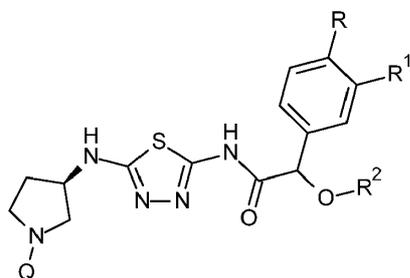
15 Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

Figura 2: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de ratón por (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

Figura 3: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de ratón por (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida en combinación con Taxotere®.

20 Descripción de realizaciones ilustrativas

A lo largo de la especificación se detallan muchas realizaciones de la invención y serán evidentes para un lector experto en la técnica. La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. En la primera realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):



(I)

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

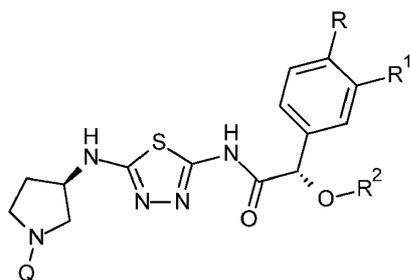
Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

R es hidro, fluoro o metoxi;

R¹ es hidro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

30 En una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA):



(IA)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

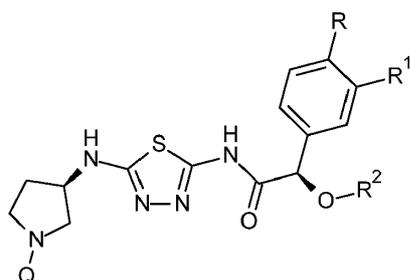
R es hidrógeno, fluoro o metoxi;

5 R¹ es hidrógeno, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

En una realización adicional, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB):

5



(IB)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10 Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

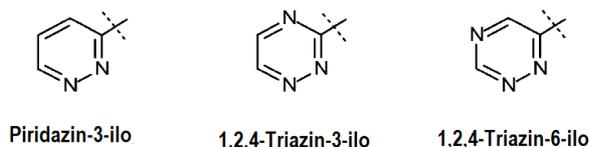
R es hidrógeno, fluoro o metoxi;

R¹ es hidrógeno, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

15 Para evitar dudas, los compuestos de Fórmula (IA) o (IB) también son compuestos de Fórmula (I) ya que sus estructuras entran dentro de la definición de la Fórmula (I).

Los anillos de piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo y 1,2,4-triazin-6-ilo tienen las siguientes estructuras:



En las estructuras anteriores, la línea discontinua indica la posición de unión del grupo relevante al nitrógeno de la pirrolidina en la fórmula (I), (IA) o (IB).

El término "farmacéuticamente aceptable" se usa para especificar que un objeto (por ejemplo, una sal, forma de dosificación, diluyente o vehículo) es adecuado para uso en pacientes. Se puede encontrar una lista de ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en el Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) es, por ejemplo, una sal de adición ácida. Se puede formar una sal de adición ácida de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado en condiciones conocidas por la persona experta. Una sal de adición ácida puede formarse, por ejemplo, usando un ácido inorgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Una sal de adición ácida también puede formarse, por ejemplo, usando un ácido orgánico seleccionado del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido benzenosulfónico.

Por lo tanto, en una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es un ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o sal de ácido benzenosulfónico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es un ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o sal de ácido benzenosulfónico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es un ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o sal de ácido benzenosulfónico.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico o de ácido bromhídrico.

Otra sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) es una sal de adición básica. Puede formarse una sal de adición básica de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) poniendo el compuesto en contacto con una base inorgánica u orgánica adecuada en condiciones conocidas por la persona experta. Una sal de adición básica puede formarse, por ejemplo, usando una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, potasio o litio) o un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio). También se puede formar una sal de adición básica usando una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina y tris-(2-hidroxietil)amina.

Por lo tanto, en una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Una realización adicional proporciona cualquiera de las realizaciones definidas en este documento (por ejemplo, la realización de la reivindicación 1) con la condición de que uno o más Ejemplos específicos (por ejemplo, uno, dos o tres Ejemplos específicos o alternativamente dos Ejemplos específicos, o alternativamente un Ejemplo específico)

- 5 seleccionados del grupo que consiste en los Ejemplos 1(a), 1(b), 2(a), 2(b), 3, 4(a), 4(b), 5(a), 5(b), 6(a), 6(b), 7(a), 7(b), 8(a), 8(b), 9(a), 9(b), 10(a), 10(b), 11, 12(a), 12(b), 13(a), 13(b), 14(a), 14(b), 15(a), 15(b), 16(a), 16(b), 17(a), 17(b), 18(a), 18(b), 19(a), 19(b), 20(a), 20(b), 21(a), 21(b), 22(a), 22(b), 23(a), 23(b), 24, 25(a), 25(b), 26(a), 26(b), 27(a), 27(b), 28(a), 28(b), 29(a), 29(b), 30(a), 30(b), 31(a), 31(b), 32(a), 32(b), 33(a), 34(b), 34(a) y 35(b) se excluyan individualmente.
- Algunos valores de grupos variables en la Fórmula (I), (IA) o (IB), así como en la Fórmula (II) o (III) (como se describe a continuación) son los siguientes. Dichos valores pueden usarse en combinación con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones (por ejemplo, la reivindicación 1) o realizaciones definidas en el presente documento para proporcionar realizaciones adicionales.
- 10 a) Q es 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo.
 b) Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo.
 c) Q es 1,2,4-triazin-3-ilo.
 d) Q es 1,2,4-triazin-6-ilo.
 e) Q es piridazin-3-ilo.
- 15 f) R es hidro o flúor.
 g) R es fluoro o metoxi.
 h) R es hidro.
 i) R es fluoro.
 j) R es metoxi.
- 20 k) R¹ es hidro.
 l) R¹ es metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
 m) R¹ es metoxi o difluorometoxi.
 n) R¹ es metoxi o trifluorometoxi.
 o) R¹ es difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 25 p) R¹ es metoxi.
 q) R¹ es difluorometoxi.
 r) R¹ es trifluorometoxi.
 19. s) R² es metilo.
 t) R² es etilo.
- 30 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
 Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;
 R es hidro;
 R¹ es hidro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y
- 35 R² es metilo o etilo.
- En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:
 Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;
 R es flúor o metoxi;
- 40 R¹ es hidro, y

R² es metilo o etilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo;

5 R es hidro, fluoro o metoxi;

R¹ es hidro; y

R² es metilo o etilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10 Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es hidro;

R¹ es hidro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

15 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es flúor o metoxi;

R¹ es hidro, y

R² es metilo o etilo.

20 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo;

R es hidro, fluoro o metoxi;

R¹ es hidro; y

25 R² es metilo o etilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es hidro;

30 R¹ es hidro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

35 R es flúor o metoxi;

R¹ es hidro, y

R² es metilo o etilo.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

40 Q es piridazin-3-ilo;

R es hidro, fluoro o metoxi;

R¹ es hidro; y

R² es metilo o etilo.

- 5 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 10 (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 15 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 20 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- 25 (2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 30 (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 35 (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

- (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
- (2R)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
- 5 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 10 (2S)-2-Deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
- (2R)-2-Deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 15 (2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- 20 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 25 (2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 30 (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 35 (2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 40 (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

10 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

30 (2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

35 (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

- (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5- [[(3R) -1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-Etoxi-N- [5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida; y
 5 (2R)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 10 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 15 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il] -2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida; y
 (2R)-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
 (2R)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
 25 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-Deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
 30 (2R)-2-Deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;
 (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 35 (2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
 (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 40 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

- (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 5 (2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 10 (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 15 (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 20 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 25 (2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y
- (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- 30 (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 35 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamida;
- 40 (2S)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamida;

- (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y
- (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 5 En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-ilo)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-ilo)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-ilo)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 10 En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 15 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 20 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 En una realización, se proporciona (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazina-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 En una realización, se proporciona (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 35 En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 40 En una realización, se proporciona (2S)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una realización, se proporciona (2S)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.
- 45 En una realización, se proporciona una sal farmacéuticamente aceptable de (2S)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir en formas solvatadas y formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemihidrato, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato o una cantidad alternativa de los mismos. La presente invención abarca todas las formas solvatadas y no solvatadas de compuestos de Fórmula (I), (IA) o (IB) o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

Los átomos de los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir como sus isótopos. La presente invención abarca todos los compuestos de Fórmula (I), (IA) o (IB) o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos en los que un átomo se reemplaza por uno o más de sus isótopos (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos donde uno o más átomos de carbono es un isótopo de carbono ^{11}C o ^{13}C , o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo de ^{18}F , o donde uno o más hidrógeno átomos es un isótopo ^2H (deuterio) o ^3H (tritio).

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden existir como una mezcla de tautómeros. Los "tautómeros" son isómeros estructurales que existen en equilibrio como resultado de la migración de un átomo de hidrógeno. La presente invención incluye todos los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I), (IA) o (IB) o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos.

Los compuestos de Fórmula (I), (IA) y (IB) y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos existen como diastereómeros en virtud de sus átomos de carbono asimétricos.

En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está en un exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una realización, el compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 99\%$. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está en un exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una realización, el compuesto de Fórmula (IA) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en un exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 99\%$. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que está en un exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una realización, el compuesto de Fórmula (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en un exceso diastereomérico (% DE) de $\geq 99\%$.

Los compuestos y sales descritos en esta especificación pueden ser cristalinos, y pueden exhibir una o más formas cristalinas. La invención incluye cualquier forma cristalina de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos. En general, se sabe que los materiales cristalinos se pueden caracterizar usando técnicas convencionales tales como difracción de rayos X en polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja con transformadas de Fourier por reflectancia difusa (DRIFT), espectroscopía de infrarrojo cercano (NIR), espectroscopía de resonancia magnética nuclear en solución y/o en estado sólido. El contenido de agua de dichos materiales cristalinos se puede determinar por análisis de Karl Fischer.

Las formas sólidas específicas descritas en este documento proporcionan patrones de XRPD sustancialmente iguales a los patrones de XRPD mostrados en las figuras, y tienen los diversos valores de 2-theta como se muestra en las tablas incluidas aquí. Un experto en la técnica entenderá que puede obtenerse un patrón o difractograma de XRPD que tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de grabación, tales como el equipo o la máquina utilizada. De manera similar, generalmente se sabe que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de la orientación preferida. La intensidad relativa de los picos también puede verse afectada, por ejemplo, por granos de más de $30\ \mu\text{m}$ de tamaño y relaciones de aspecto no unitarias. El experto comprende que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la que se encuentra la muestra en el difractómetro, y también por la calibración cero del difractómetro. La planitud superficial de la muestra también puede tener un efecto pequeño.

Como resultado de estas consideraciones, los datos del patrón de difracción presentados no deben tomarse como valores absolutos (Jenkins, R&Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley&Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), 'Chemical Crystallography', Clarendon Press, Londres; Klug, H.P. y Alexander, L.E. (1974), 'X-Ray Diffraction Procedures'). Debe entenderse de manera correspondiente que las formas sólidas de la presente invención no están limitadas a los cristales que proporcionan patrones XRPD que son idénticos al patrón XRPD mostrado en las figuras, y cualquier cristal que proporcione patrones XRPD sustancialmente iguales a los mostrados en las figuras caen dentro del alcance de la presente invención. Una persona experta en la técnica de XRPD puede juzgar la identidad sustancial de los patrones de XRPD. Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en una XRPD es aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y tal grado de error de medición debe tenerse en cuenta cuando se considera el patrón de difracción de rayos X en las figuras y al leer datos contenidos en las tablas incluidas en este documento.

El compuesto del Ejemplo 2 exhibe propiedades cristalinas, y en este documento se ha caracterizado una forma cristalina.

Por lo tanto, en una realización se proporciona la Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

5 En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 7.9^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a $2\text{-theta} = 19.3^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

10 En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos dos picos específicos a $2\text{-theta} = 7.9$ y 19.3° más o menos 0.2° 2-theta .

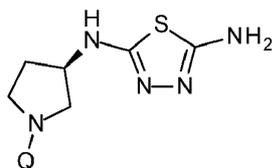
En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos en $2\text{-theta} = 7.9, 8.3, 14.6, 18.4, 18.9, 19.3, 21.2, 24.4, 24.6$ y 25.3° más o menos 0.2° 2-theta .

15 En una realización, se proporciona una forma cristalina, Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente el mismo que el patrón de difracción de rayos X en polvo que se muestra en la Figura 1.

20 Debe entenderse que dados los errores en los valores de 2-theta puede ocurrir que dos picos cercanos se fusionen para formar un pico bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, en la caracterización de los patrones de difracción de rayos X en polvo por encima de los picos a 7.9 y 8.3° 2-theta y los picos a 18.9 y 19.3° 2-theta pueden superponerse en ciertas condiciones. Por lo tanto, la aparente ausencia de un pico no debe interpretarse automáticamente como una falta de identidad sustancial.

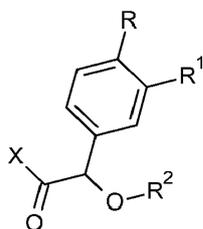
25 Cuando se afirma que una realización se refiere a una forma cristalina, el grado de cristalinidad puede ser mayor que aproximadamente 60%. En algunas realizaciones, el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 80%. En algunas realizaciones, el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 90%. En algunas realizaciones, el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 95%. En algunas realizaciones, el grado de cristalinidad es mayor que aproximadamente 98%.

Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de Fórmula (II):



30 **(II)**

Donde Q es como se define en cualquiera de las realizaciones del presente documento (por ejemplo, como se define en cualquiera de las definiciones Q enumeradas en los puntos (a)-(s) anteriores), con un compuesto de fórmula (III):



(III)

35 Donde R, R¹ y R² son como se han definido en cualquiera de las realizaciones del presente documento (por ejemplo, como se define en cualquiera de las definiciones R, R¹ y R² enumeradas en los puntos (a)-(s) anteriores) y X es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) o un grupo hidroxilo. La reacción se realiza convenientemente en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida) y en presencia de una base (por ejemplo, di-isopropiletilamina) a una temperatura adecuada (por ejemplo a temperatura ambiente (alrededor de 20 a 30°C) o a temperatura elevada, por ejemplo entre 80 y 120°C, convenientemente

a alrededor de 100°C. Cuando X es un grupo hidroxilo, se usa un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, HATU) para formar la amida enlace.

5 Los compuestos de Fórmula (III) y sus sales son, por lo tanto, útiles como intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula (I) y proporcionan una realización adicional de la descripción. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (III), o una sal del mismo, donde:

R es hidrógeno;

R¹ es difluorometoxi o trifluorometoxi;

R² es metilo o etilo; y

X es un grupo saliente. En una realización, X es hidroxilo o cloro. En una realización, X es hidroxilo.

10 En una realización, se proporciona ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético, o una sal del mismo.

En una realización, se proporciona ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético, o una sal del mismo.

En una realización, se proporciona ácido 2-etoxi-2-(4-fluorofenil)acético, o una sal del mismo.

En una realización, se proporciona ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxiacético, o una sal del mismo.

En una realización, se proporciona ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-etoxiacético, o una sal del mismo.

15 En una realización, se proporciona ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético, o una sal del mismo.

En una realización, se proporciona ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético.

En una realización, se proporciona ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético.

En una realización, se proporciona ácido 2-etoxi-2-(4-fluorofenil)acético.

En una realización, se proporciona ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxiacético.

20 En una realización, se proporciona ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-etoxiacético.

En una realización, se proporciona ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético.

Los compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) pueden prepararse por métodos similares a los mostrados en la sección de Ejemplos.

25 Una sal adecuada de un compuesto de Fórmula (III) es una sal de adición básica. Se puede formar una sal de adición básica de un compuesto de Fórmula (III) poniendo el compuesto en contacto con una base inorgánica u orgánica adecuada en condiciones conocidas por la persona experta. Tales condiciones no necesitan generar sales farmacéuticamente aceptables. Una sal de adición básica puede formarse, por ejemplo, usando una base inorgánica seleccionada del grupo que consiste en un hidróxido de metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, potasio o litio) o un hidróxido de metal alcalinotérreo (tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio). También se puede formar

30 una sal de adición básica usando una base orgánica seleccionada del grupo que consiste en metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina y tris-(2-hidroxietil)amina.

Por lo tanto, en una realización se proporciona un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo, donde la sal es un hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o sal de tris-(2-hidroxietil)amina.

35 Como resultado de su actividad inhibidora de GLS1, se espera que los compuestos de Fórmula (I), (IA) y (IB) y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos sean útiles en terapia, por ejemplo, en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas al menos en parte por GLS1, incluido el cáncer.

Cuando se menciona "cáncer", esto incluye tanto el cáncer no metastásico como el cáncer metastásico, de modo que tratar el cáncer implica el tratamiento tanto de tumores primarios como también de metástasis tumorales.

40 En cualquier realización en donde se menciona el cáncer en un sentido general, pueden aplicarse las siguientes realizaciones:

En una realización, el cáncer es cáncer de mama. En una realización, el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

"Cáncer de mama triple negativo" es cualquier cáncer de mama que no exprese los genes del receptor de estrógeno, receptor de progesterona y Her2/neu.

En una realización, el cáncer es carcinoma hepatocelular.

En una realización, el cáncer es cáncer de pulmón. En una realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas. En una realización, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una realización, el cáncer es cáncer de páncreas.

5 En una realización, el cáncer es cáncer de vejiga.

En una realización, el cáncer es cáncer metastásico.

En una realización, el cáncer es cáncer no metastásico.

10 "Actividad inhibidora de GLS1" se refiere a una disminución en la actividad de GLS1 como respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, con relación a la actividad de GLS1 en ausencia del compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. Tal disminución en la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos con GLS1, o debido a la interacción del compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos con uno o más de otros factores que a su vez afectan la actividad de GLS1. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos puede disminuir GLS1 al unirse directamente a GLS1, al causar (directa o indirectamente) otro factor que disminuya la actividad de GLS1, o disminuir (directa o indirectamente) la cantidad de GLS1 presente en la célula u organismo.

20 El término "terapia" pretende tener su significado normal de tratar una enfermedad para aliviar total o parcialmente uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología subyacente. El término "terapia" también incluye "profilaxis" a menos que haya indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse de manera correspondiente.

25 El término "profilaxis" pretende tener su significado normal e incluye profilaxis primaria para prevenir el desarrollo de la enfermedad y profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se ha desarrollado y el paciente está protegido temporal o permanentemente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad. o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

El término "tratamiento" se usa como sinónimo de "terapia". De forma similar, el término "tratar" puede considerarse como la aplicación de una terapia donde "terapia" es como se define en el presente documento.

30 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

35 En una realización, se describe el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. En una realización, se describe el uso del compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento. En una realización, se describe el uso del compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento.

40 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular.

55 En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer.

Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en

 5 cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en

 10 cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en

 15 cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Aquí se describe el uso del compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del

 20 cáncer. En el presente documento se describe un método para tratar una enfermedad en donde la inhibición de GLS1 es beneficiosa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Aquí se describe un método para tratar una enfermedad en donde la inhibición de GLS1 es beneficiosa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende

 25 administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Aquí se describe un método para tratar una enfermedad en donde la inhibición de GLS1 es beneficiosa en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos como se describe en cualquiera de las realizaciones en este documento que es eficaz para proporcionar "terapia" en un sujeto, o "tratar" una enfermedad o trastorno en un sujeto. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente efectiva puede causar cualquiera de los cambios observables o mensurables en un sujeto como se describe en la definición de "terapia", "tratamiento" y

 35 "profilaxis" anterior. Por ejemplo, la cantidad efectiva puede reducir el número de células cancerosas o tumorales; reducir el tamaño total del tumor; inhibir o detener la infiltración de células tumorales en órganos periféricos que incluyen, por ejemplo, el tejido blando y el hueso; inhibir y detener la metástasis tumoral; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; reducir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de tales efectos. Una cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de GLS1. Para la terapia del cáncer, la eficacia *in vivo* puede medirse, por ejemplo, evaluando la duración de la supervivencia, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP), las tasas de respuesta (RR), la duración de la respuesta y/o la calidad de vida. Como reconocen los expertos en la técnica, las cantidades efectivas pueden variar dependiendo de la ruta de administración, el uso de excipientes y el uso conjunto con otros agentes. Por ejemplo,

 40 cuando se usa una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB) o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos descritos en esta especificación y la cantidad del otro agente farmacéuticamente activo son, cuando se combinan, conjuntamente efectivas para tratar un trastorno específico en el paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas están en una "cantidad terapéuticamente efectiva" si, cuando se combinan, son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad

 45 que responde a la inhibición de la actividad de GLS1 como se describió anteriormente. Típicamente, tales cantidades pueden ser determinadas por un experto en la técnica, por ejemplo, comenzando con el intervalo de dosificación descrito en esta especificación para el compuesto de fórmula (I), (IA) o (IB) sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos y un rango de dosificación aprobado o publicado de otros compuestos farmacéuticamente activos.

50 "Animales de sangre caliente" incluyen, por ejemplo, humanos. Aquí se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En el presente documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en

 55 cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de

pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular.

5 El tratamiento anticanceroso descrito en esta especificación se puede aplicar como una terapia única, o puede implicar, además de la administración del compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia; o una combinación de tales terapias adicionales. Dicha cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado al tratamiento con el compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos.

10 Por lo tanto, se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento de cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional para uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional para uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional para uso en el tratamiento simultáneo, separado o secuencial del cáncer. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I) se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con al menos una sustancia antitumoral adicional. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (IA) se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con al menos una sustancia antitumoral adicional. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (IB) se administra simultáneamente, por separado o secuencialmente con al menos una sustancia antitumoral adicional. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces para producir un efecto anticancerígeno. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces para producir un efecto anticancerígeno. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una sustancia antitumoral adicional, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces para producir un efecto anticancerígeno. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos una sustancia antitumoral adicional, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente eficaces para producir un efecto anticancerígeno. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y simultáneamente, por separado o administrar secuencialmente al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente efectivas para producir un efecto anticáncer. En este documento se describe un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y simultáneamente, por separado o administrar secuencialmente al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, en donde las cantidades del compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y la sustancia antitumoral adicional son conjuntamente efectivas para producir un efecto anticáncer.

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una realización, el taxano es paclitaxel. En una realización, el taxano es docetaxel (por ejemplo, Taxotere®).

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es una terapia de platino. En una realización, la terapia de platino es cisplatino, oxaliplatino o carboplatino.

- 5 En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional se permetrexed. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con cisplatino, permetrexed o docetaxel. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con cisplatino. Se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de cáncer, donde el compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en combinación con docetaxel. Aquí se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Aquí se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA) y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Aquí se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IB) y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA) y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En el presente documento se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IB) y al menos una sustancia antitumoral adicional, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, la composición farmacéutica también comprende al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una realización, el taxano es paclitaxel. En una realización, el taxano es docetaxel.

- 35 En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es una terapia de platino. En una realización, la terapia de platino es cisplatino, oxaliplatino o carboplatino. Aquí se describe un kit que comprende:

- a) Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) Una sustancia antitumoral además adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- c) Un medio contenedor para contener dichas formas de dosificación unitaria primera y adicional; y opcionalmente

- 40 d) Instrucciones de uso.

Aquí se describe un kit que comprende:

- a) Un compuesto de fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) Una sustancia antitumoral además adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- 45 c) Un medio contenedor para contener dichas formas de dosificación unitaria primera y adicional; y opcionalmente
- d) Instrucciones de uso.

Aquí se describe un kit que comprende:

- a) Un compuesto de fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una primera forma de dosificación unitaria;
- 50 b) Una sustancia antitumoral además adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- c) Un medio contenedor para contener dichas formas de dosificación unitaria primera y adicional; y opcionalmente

d) Instrucciones de uso.

En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una realización, el taxano es paclitaxel. En una realización, el taxano es docetaxel.

5 En cualquier realización, la sustancia antitumoral adicional es una terapia de platino. En una realización, la terapia de platino es cisplatino, oxaliplatino o carboplatino.

Los compuestos de Fórmula (I), (IA) y (IB) y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos compuestos se pueden administrar como composiciones farmacéuticas, que comprenden uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Por lo tanto, en una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Las composiciones pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o intramuscular), o como un supositorio para dosificación rectal. Las composiciones pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, las composiciones destinadas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

20 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia.

25 En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer.

35 En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular. En una realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IB), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento del cáncer. En una realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo, cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma hepatocelular.

40 El compuesto de Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo de 5-5000 mg/m² de área corporal del animal, o aproximadamente 0.1-100 mg/kg, y esto normalmente proporciona una dosis terapéuticamente efectiva. Una forma de dosis unitaria tal como una tableta o cápsula generalmente contendrá, por ejemplo, 1-250 mg de ingrediente activo. La dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular, las terapias que se administran conjuntamente y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. En consecuencia, el médico que trata a cualquier paciente en particular puede determinar la dosis óptima.

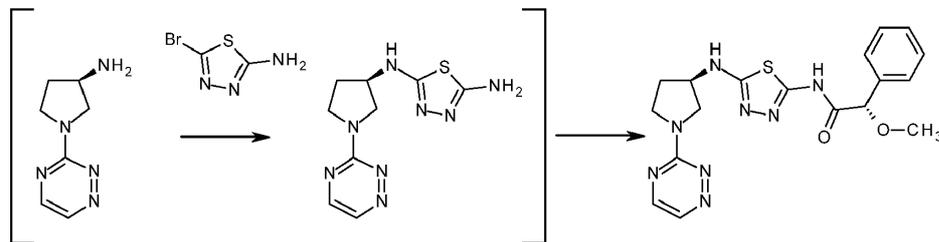
Ejemplos

Las diversas realizaciones se ilustran mediante los siguientes ejemplos. La invención no debe interpretarse como limitada a los Ejemplos. Durante la preparación de los Ejemplos, en general:

- i. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de aproximadamente 17 a 30°C y en condiciones atmosféricas a menos que se indique lo contrario;
- ii. Las evaporaciones se llevaron a cabo por evaporación rotatoria o utilizando un equipo Genevac in vacuo y se llevaron a cabo procedimientos de tratamiento después de la eliminación de los sólidos residuales por filtración;
- 5 iii. Se llevaron a cabo purificaciones por cromatografía instantánea en un Isco Combiflash Companion automatizado utilizando columnas de sílice preempaquetada Grace Resolve, y Isco Combiflash Rf (instantánea de fase reversa) usando columnas Redisep Gold C18;
- iv. Los rendimientos, cuando están presentes, no son necesariamente el máximo alcanzable;
- 10 v. Las estructuras de los productos finales de Fórmula (I) se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN), con valores de desplazamiento químico de RMN medidos en la escala delta. Los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron usando un instrumento Bruker Avance 700 (700 MHz), Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker 400 (400 MHz) o Bruker 300 (300 MHz); la RMN 19F se determinó a 282 MHz o 376 MHz; la RMN 13C se determinó a 75 MHz o 100 MHz; las mediciones se tomaron a alrededor de 20-30°C a menos que se especifique lo contrario; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de triplete; dtd, triplete doble de dobletes; dddd, doblete doble de dobletes; td, triplete de dobletes; dq, doblete de cuartetos; bs, señal amplia;
- 15 vi. Los productos finales de Fórmula (I) también se caracterizaron por espectroscopía de masas después de cromatografía líquida (LCMS), usando un sistema de HPLC basado en un sistema de LC Waters 2790/95 con un 2996 PDA y un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo ZQ de 2000 amu. Los disolventes usados fueron A = agua, B = acetonitrilo, C= 50:50 de acetonitrilo: agua 0.1% de ácido fórmico y D= 0.1% de hidróxido de amonio en 50:50 de acetonitrilo:agua. A una rata de flujo de 1,1 mL/min, se inyectaron 5 µL de muestra en una columna Phenomenex Gemini NX de 50 x 2.1 5 µm. El gradiente pasó de 95% A a 95% B durante 4.0 minutos con una infusión constante de 5% de C (para el análisis ácido, D se usa para el análisis de bases). El flujo se mantuvo a 95% de B durante 0.5 minutos antes de volver a las condiciones de inicio. Los datos se adquirieron de 150 a 850 amu en modo positivo y negativo en el espectrómetro de masas y 220-320 nm en el PDA. La LCMS también se realizó en un sistema UPLC que utilizaba una bomba binaria Waters Aquity con un gestor de muestras, Aquity PDA y un espectrómetro de masas SQD. Los disolventes utilizados fueron A1 = 0.1% de ácido fórmico (acuoso), B1 0.1% de ácido fórmico en acetonitrilo, A2 = 0.1% de hidróxido de amonio (acuoso) y B2 0.1% de hidróxido de amonio en acetonitrilo. A una rata de flujo de 1 mL/min, se inyectó 1 µL de muestra en una columna Waters BEH de 50 x 2.1 1.7 m (a 40°C). El gradiente pasó del 97% A1 al 97% B1 durante 1.30 minutos antes de mantenerse durante 0.2 min y volver a las condiciones de inicio (se sustituye A1 y B1 por A2 y B2 para el análisis base). Los datos se adquirieron de 150-1000 amu en modo de ion positivo y negativo en el espectrómetro de masas y de 245-320 amu en el PDA;
- 20 vii. Los intermedios generalmente no se caracterizaron completamente y la pureza se evaluó mediante análisis cromatográfico de capa fina, espectrometría de masas, HPLC y/o RMN;
- 25 viii. Los espectros de difracción de rayos X en polvo se determinaron usando un difractor PANalytical CubiX PRO montando la muestra del material cristalino en una sola montura de oblea de cristal de silicio y separando la muestra en una capa delgada. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (para mejorar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados por un tubo de foco largo de cobre fino operado a 45 kV y 40 mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms;
- 30 ix. Los datos de rayos X de cristal único se recolectaron en un goniómetro Rigaku AFC12 equipado con un detector Saturn724+ de sensibilidad mejorada (HG) montado en la ventana de un generador de ánodo rotativo de molibdeno FR-E+ SuperBright con óptica HF Varimax (foco de 100 µm). La determinación de celdas, la recopilación de datos, la reducción de datos y la corrección de refinación y absorción de celdas se realizó con CrystalClear-SM Expert 2.0 r7 (Rigaku, 2011). La solución de estructura se llevó a cabo con SHELXS97 (Sheldrick, G.M., Acta. Cryst. 2008, A64, 112-122), con un refinamiento de la estructura usando SHELXL2012 (G. M. Sheldrick (2012), Universidad de Göttingen, Alemania). Los gráficos se mostraron en CrystalMaker: un programa de estructuras moleculares y cristal para Mac y Windows (CrystalMaker Software Ltd, Oxford, Inglaterra, www.crystallmaker.com). Los datos fueron recolectados a 100 K;
- 35 x. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: h = hora(s); r.t. = temperatura ambiente (~17-30°C); conc. = concentrado; FCC = cromatografía en columna instantánea usando sílice; AIBN = azobisisobutironitrilo; DCM = diclorometano; DIPEA = di-isopropil etilamina; DMA = N,N-dimetilacetamida; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; HATU = 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio; HOBT = hidroxibenzotriazol; K₂CO₃ = carbonato de potasio; MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro; Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro; NBS = N-bromo succinimida; NMP = N-metilpirrolidina; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; sat. = solución acuosa saturada; y
- 40 xi. Los nombres de la IUPAC se generaron usando 'SmiToSd', un programa protegido desarrollado en torno al conjunto de herramientas OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>).
- 45
- 50
- 55

Ejemplo 1(a)

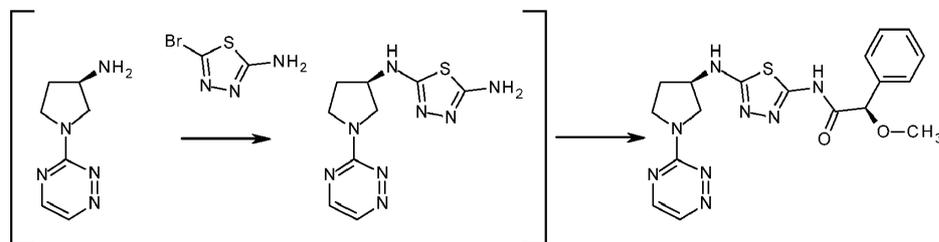
(2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



5 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (229 mg, 1.27 mmol), (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 1, 200 mg, 1.21 mmol) y DIPEA (0.253 mL, 1.45 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100°C durante 90 minutos en un reactor de microondas para dar N'-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina. La LCMS indicó la reacción completa. Este material se llevó crudo en solución, suponiendo una conversión del 100%, y se usó en el siguiente paso. Se añadió HATU (276 mg, 0.73 mmol) a ácido (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (106 mg, 0.64 mmol), N'-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (preparada como anteriormente, 160 mg, 0.61 mmol) y DIPEA (0.316 mL, 1.82 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó luego a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre 2-metiltetrahidrofurano y salmuera acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (118 mg, 47%) como un sólido. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.03-2.14 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.81 (1H, s), 4.33-4.41 (1H, m), 4.98 (1H, s), 7.32-7.4 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.69 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.60 (1H, d); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 412.9.

Ejemplo 1(b)

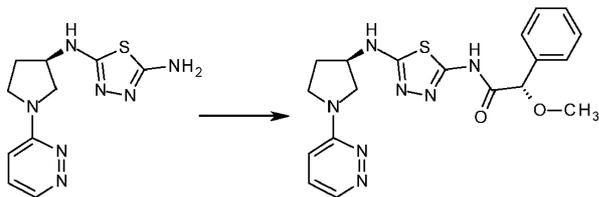
(2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



25 Se añadió DIPEA (3.17 mL, 18.16 mmol) a (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 1, 1.500 g, 9.08 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1.635 g, 9.08 mmol) en DMF (10 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 60 minutos para dar N'-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina en crudo. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se prosiguió en crudo en solución. Se añadió HATU (4.14 g, 10.90 mmol) a ácido (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (1.509 g, 9.08 mmol), N'-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (2.4 g, 9.08 mmol) y DIPEA (4.74 mL, 27.24 mmol) en DMF (1.5 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 18 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en MeOH (20 mL). La solución se purificó por cromatografía de intercambio iónico usando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo como una goma marrón (3.68 g). El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 5% de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad, luego se trituraron y se sometieron a destilación azeotrópica con mezclas de Et₂O/heptano para proporcionar el producto (2.80 g, 75%) en forma de una espuma amarilla. El análisis por HPLC quiral mostró una mezcla 95:5 de diastereoisómeros. Luego se disolvió en heptano/EtOH/MeOH 50/25/25 y el producto en crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Chiralpak IA, sílice 20 µm, 100 mm de diámetro, longitud de 330 mm, eluyente heptano/EtOH/MeOH 50/25/25 a 400 ml/min) para dar (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida como el primer isómero eluido (sólido amarillo, 0.100 g, 4%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.09 (1H, dd), 2.30 (1H, dd), 3.32 (3H, s), 3.53-3.89 (4H, m), 4.38 (1H, s), 4.99 (1H, s), 7.38 (3H, dt), 7.47 (2H, d), 7.70 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.22 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 413. (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (Ejemplo 1(a), 1.850 g, 66%) también se aisló de la reacción como el segundo isómero eluido (datos analíticos como se informó anteriormente).

Ejemplo 2(a)

(2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Una mezcla de N'-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 150 mg, 0.57 mmol), (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (174.4 mg, 0.57 mmol), HATU (325 mg, 0.86 mmol) y DIPEA (147 mg, 1.14 mmol) en DMF (3 mL) se agitaron durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó después por HPLC Preparativa (columna: Columna OBD C18 SunFire Prep, 5 µm, 19 mm x 150 mm; fase móvil: MeOH y agua con TFA al 0.1%, eluyendo con 25.0% de agua con TFA al 0.1% hasta 50.0% de agua con TFA al 0.1% durante un período de 8 minutos, detector, UV 220, 254 nm). Esto proporcionó el producto (43 mg, 18%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26°C) δ 2.00-2.10 (1H, m), 2.23-2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.45-3.57 (3H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.97 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.30-7.47 (6H, m), 7.69 (1H, d), 8.46 (1H, d), 12.22 (1H, a); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 412.

El material preparado usando el método anterior fue analizado por XRPD y se encontró que era amorfo, con un punto de fusión de 82.1°C (inicio). Se llevaron a cabo experimentos de suspensión sobre el material amorfo colocando 20 mg en un vial con una barra agitadora magnética, y luego añadiendo aproximadamente 2 mL de un disolvente dado. El vial se selló entonces herméticamente con un tapón y la mezcla se dejó en agitación sobre una placa agitadora magnética. Después de aproximadamente 3 días, la muestra se retiró de la placa, se retiró la tapa y el disolvente se dejó evaporar en condiciones ambientales antes del análisis del sólido resultante mediante XRPD. Se distinguieron tres formas (tipos A, B y C) y se determinó que eran parcialmente cristalinas. El material de la Forma A se produjo suspendiendo en alcohol isopropílico como disolvente a 25°C. El material de la Forma B se produjo suspendiendo en EtOAc como disolvente a 25°C. El material de la Forma C se produjo suspendiendo en MeCN como disolvente a 25°C.

El material de la Forma D se produjo calentando el material de la Forma B o de la Forma C a 200°C antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se determinó que esta forma era cristalina, con los siguientes picos de difracción característicos, por XRPD

Tabla 1: Picos de difracción de rayos X en polvo característicos para la Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad (%)
19.3	100
7.9	69.8
18.9	36.3
21.2	32.1
8.3	24.5
14.6	23.8
24.4	22.2
18.4	21.8
25.3	20.8
24.6	19.3

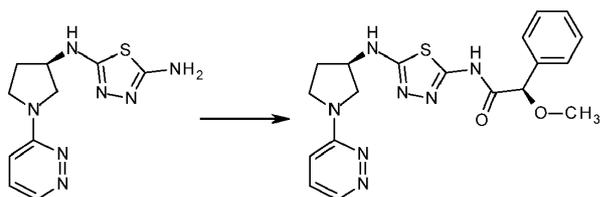
Se realizó un análisis de rayos X de cristal único en el material de la Forma D, confirmando que el compuesto era un solo diastereómero de la estereoquímica mostrada anteriormente.

El Ejemplo 2(a) también se preparó a gran escala usando el siguiente procedimiento alternativo.

N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 32.8 g, 124.56 mmol) y el ácido (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (21.73 g, 130.79 mmol) se suspendieron en DMF (135 mL) con DIPEA (43.4 mL, 249.12 mmol). Se añadió anhídrido cíclico de 1-propanofosfónico (50% p/p en DMF, 91 mL, 155.70 mmol) gota a gota manteniendo el contenido de la reacción a una temperatura <20°C. El sólido disuelto y el análisis de la solución mostraron que la reacción fue completa. La purificación a través de 13 x 50 g de columnas SCX da como resultado una solución de MeOH que se concentró por evaporación rotatoria para dar una suspensión. La suspensión espesa se diluyó con 300 ml de MTBE y el producto sólido se aisló por filtración al vacío (datos analíticos consistentes con los informados anteriormente).

10 Ejemplo 2(b)

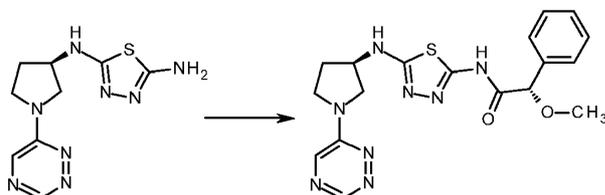
(2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Una solución de N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 150 mg, 0.57 mmol), ácido (2R)-2-metoxi-2-fenilacético (94 mg, 0.57 mmol), HATU (325 mg, 0.86 mmol) y DIEA (147 mg, 1.14 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: columna: Columna SunFire Prep C18 OBD, 5 µm, 19x150 mm; fase móvil = metanol y agua que contenía 0.1% de TFA (25.0% de agua con 0.1% de TFA hasta 50.0% en 8 min); detector = UV 220,254nm. Estas condiciones proporcionaron 43 mg (19%) de (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il] acetamida (Ejemplo 2(b)) como un sólido blanco; m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 412.

20 Ejemplo 3

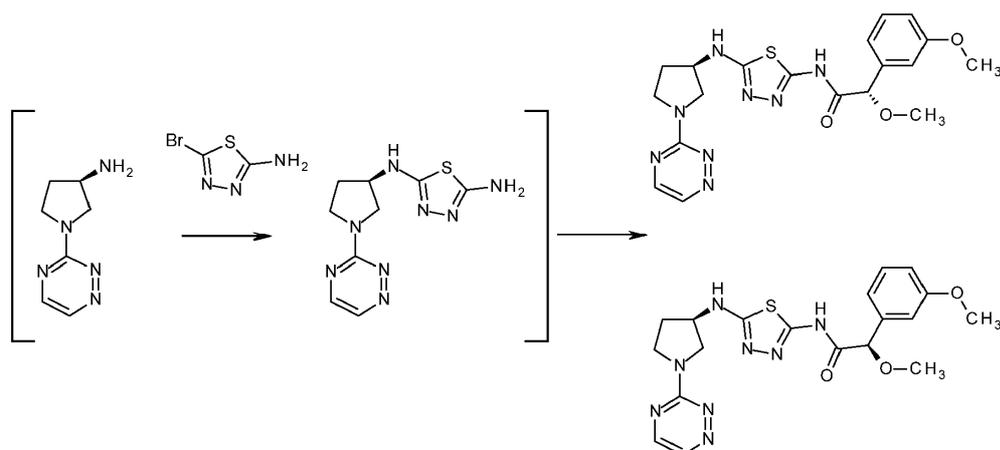
(2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Se añadió HATU (319 mg, 0.84 mmol) a N'-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (intermedio 9, 185 mg, 0.70 mmol), ácido (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (116 mg, 0.70 mmol) y DIPEA (0.122 mL, 0.70 mmol) en DMF (5 mL) en 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 mL) y se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX de 20 g. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoniaco 3 M en MeOH, y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (200 mg, 69%) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 2.02-2.13 (1H, m), 2.21-2.34 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.54 (1H, dd), 3.61 (2H, dd), 3.78 (1H, dd), 4.34-4.44 (1H, m), 4.97 (1H, s), 7.30-7.40 (3H, m), 7.45 (2H, dd), 7.68 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.94 (1H, s), 12.21 (1H, s); m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 413.

Ejemplos 4(a) y 4(b)

35 (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



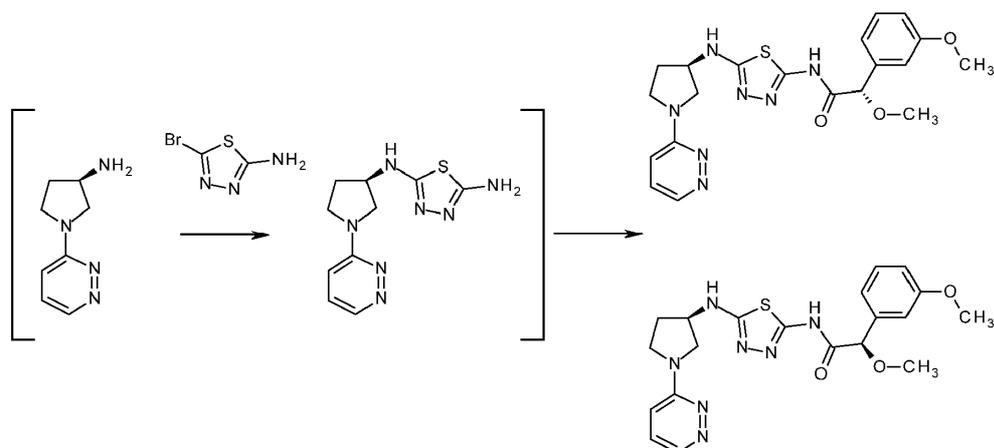
Se añadió DIPEA (0.917 mL, 5.27 mmol) a (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-yl)pirrolidin-3-amina (Intermedio 1, 290 mg, 1.76 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (316 mg, 1.76 mmol) en DMF (8 mL) a 21°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético (Intermedio 15, 180 mg, 0.92 mmol), seguido de HATU (380 mg, 1.00 mmol) a la solución anterior y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 1M de amoníaco/MeOH y las fracciones se adsorbieron sobre sílice. El producto crudo se purificó mediante FCC, gradiente de elución 0 a 15% de MeOH (con 5% de amoníaco/MeOH 1 M) en EtOAc, y las fracciones se evaporaron para dar el producto en crudo. La separación del diastereómero se logró en una columna de AD usando 50/50, EtOH/MeOH como eluyentes. La muestra se disolvió en EtOH (5 mL). Las fracciones que contienen los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Ejemplo 4(a) como el primer isómero eluido (62 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.24-2.4 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.38 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.83-6.98 (1H, dd), 7.00-7.10 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.11 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 443.

Ejemplo 4(b) como el segundo isómero eluido (48 mg, 6%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.24-2.4 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.38 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.83-6.98 (1H, dd), 7-7.1 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.11 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 443.

Ejemplos 5(a) y 5(b)

(2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Se añadió DIPEA (0.994 mL, 5.69 mmol) a dihidrocloruro de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina (Intermedio 6, 300 mg, 1.27 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (228 mg, 1.27 mmol) en DMF (4 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 60 minutos para dar N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina cruda. A la solución de N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (333 mg, 1.26 mmol) en DMF (4 mL), que ya contenía DIPEA (0.994 mL, 5.69 mmol), se añadió ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético (Intermedio 15, 248 mg, 1.26 mmol) seguido de HATU (481 mg, 1.26 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente de la noche a la mañana, se juzgó completa por LCMS. La mezcla de reacción cruda se cargó en un cartucho SCX2 (20 g). El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico. El producto deseado se eluyó de la columna

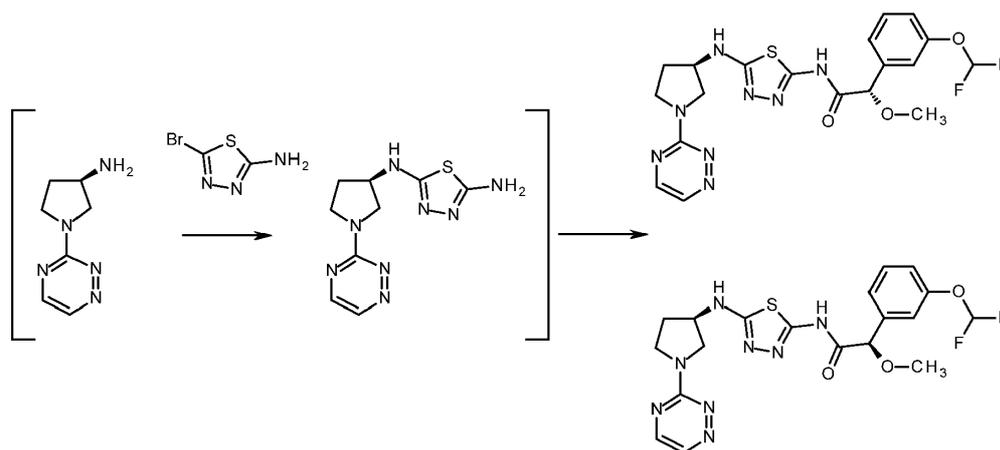
usando 1M de amoníaco/MeOH y las fracciones se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo como un sólido marrón (500 mg). El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m de sílice, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas decrecientemente polares de agua (que contenía 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (161 mg). El producto crudo se purificó por HPLC quiral preparativa (columna Phenomenex Lux C2, sílice 20 μ m, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), eluyendo con MeOH a 100 mL/min. Las fracciones que contienen los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Ejemplo 5(a) como el primer isómero eluido (57 mg, 0.129 mmol, 10%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.03-2.13 (1H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46-3.63 (3H, m), 3.76 (4H, s), 4.33-4.45 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91 (1H, ddd), 7.00-7.08 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.13 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.55.

Ejemplo 5(b) como el segundo isómero eluido (58 mg, 10%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.02-2.12 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.43-3.62 (3H, m), 3.76 (4H, s), 4.33-4.45 (1H, m), 4.93 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91 (1H, ddd), 7.00-7.08 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.62 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.14 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.55.

Ejemplos 6(a) y 6(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



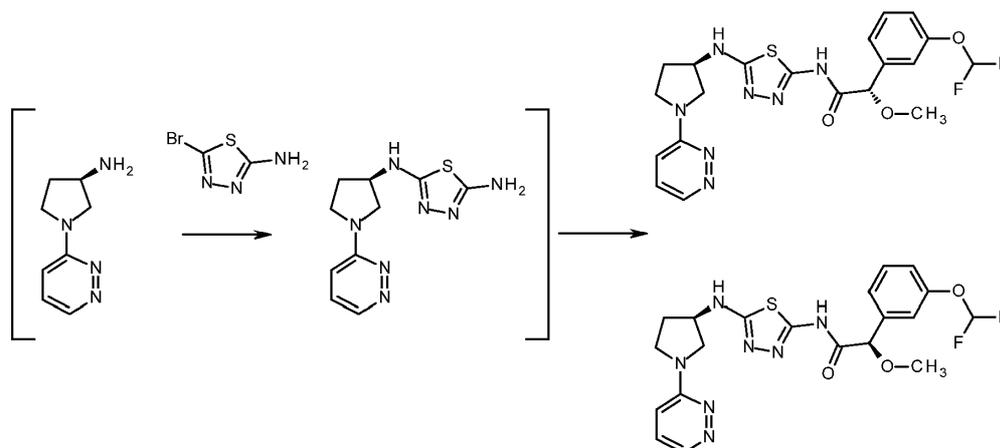
Se añadió DIPEA (917 μ L, 5.27 mmol) a (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 1, 290 mg, 1.76 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (316 mg, 1.76 mmol) en DMF (8 mL) a 21°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (Intermedio 16, 213 mg, 0.92 mmol), seguido de HATU (380 mg, 1.00 mmol) a la solución y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando 1M de amoníaco/MeOH y las fracciones se evaporaron para obtener una goma (200 mg). El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 15% de MeOH (con 5% de amoníaco 1M/MeOH) en EtOAc. Las fracciones se evaporaron luego para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC quiral preparativa (columna C2, sílice de 3 μ m, 4.6 mm de diámetro, longitud de 50 mm) usando EtOH como eluyente. Las fracciones que contienen los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Ejemplo 6(b) como el primer isómero eluido (65 mg, 16%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.66 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.02 (1H, s), 7.05-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.25 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.

Ejemplo 6(a) como el segundo isómero eluido (69 mg, 17%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.66 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.02 (1H, s), 7.05-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, dd), 7.70 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.25 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.

Ejemplos 7(a) y 7(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



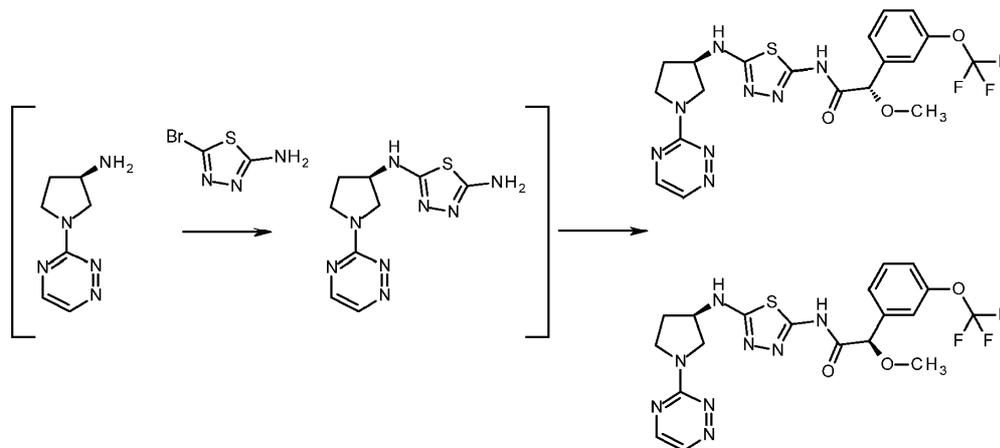
Una mezcla de dihidrocloruro de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina (Intermedio 6, 200 mg, 0.84 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (182 mg, 1.01 mmol), DIPEA (1, 5.73 mmol) y DMF (3 mL) se agitó a 100°C (temperatura de bloqueo externo) durante 30 min y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (Intermedio 16, 255 mg, 1.10 mmol) seguido de HATU (481 mg, 1.27 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. El producto crudo se purificó por FCC (gradiente de elución 0 a 15% de MeOH en EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[[3-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (233 mg, 55%) como un sólido beige que contiene una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se separó por HPLC quiral para proporcionar:

Ejemplo 7(a) como el primer isómero eluido (sólido, 80 mg, 20%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.28 (1H, dd), 3.34 (3H, s), 3.49 (1H, dd), 3.53-3.62 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 4.29-4.48 (1H, m), 5.02 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.28 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.30-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.21 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 478.

Ejemplo 7(b) como el segundo isómero eluido (77 mg, 19%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.28 (1H, dt), 3.33 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.53-3.63 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.35-4.43 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.28 (1H, s), 7.30-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.22 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 478.

20 Ejemplos 8(a) y 8(b)

(2S)-2-metoxi-N-[5-[[3-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y (2R)-2-metoxi-N-[5-[[3-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamida



Se añadió DIPEA (423 μL, 2.42 mmol) a (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 1, 200 mg, 1.21 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (218 mg, 1.21 mmol) en DMF (3 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h para dar N'-[[3-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina cruda. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mitad de la solución se usó de la siguiente manera. Se añadió HATU (0.274 g, 0.72 mmol) a ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético (Intermedio 17, 150 mg, 0.60 mmol), N'-[[3-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (159 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (314 μL, 1.80 mmol) en DMF (1.5 mL) a

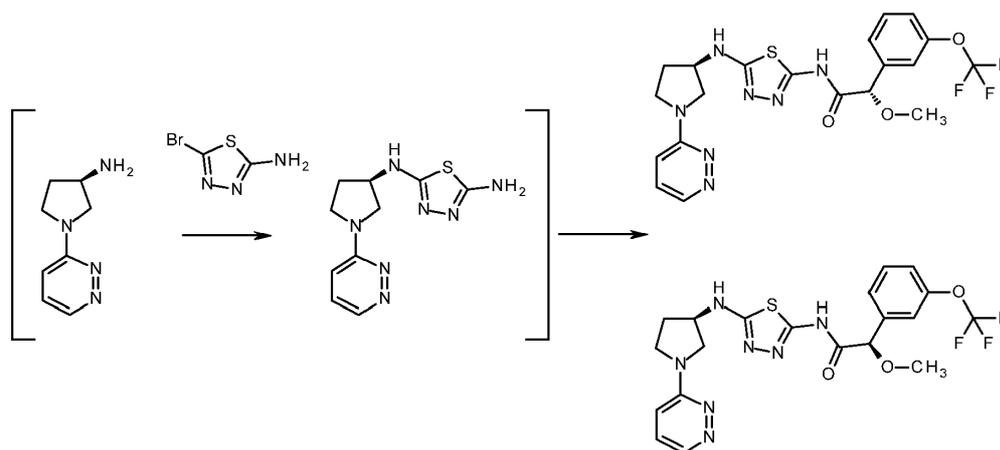
temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se disolvió en MeOH (20 mL). La solución se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco 7 M/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto crudo como una goma marrón (196 mg). El material se purificó después por HPLC quiral. La optimización en la columna Agilent 1100, IA (20 μ m de sílice, 4.6 mm de diámetro, 250 mm de longitud) mostró que el heptano/IPA, 75/25 proporcionaba la mejor separación. Este método fue utilizado para el trabajo preparatorio. Las fracciones que contienen los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Ejemplo 8(b) como el primer isómero eluido. El primer isómero eluido se volvió a purificar mediante FCC, gradiente de elución 0 a 5% de MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto en forma de una espuma de color amarillo pálido (34 mg, 11%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 2.17-2.29 (1H, m), 2.40 (1H, dtd), 3.49 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.41-4.49 (1H, m), 4.92 (1H, s), 6.06 (1H, s), 7.21 (1H, dddd), 7.35 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 8.10 (1H, d), 8.49 (1H, d), 10.33 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.41.

Ejemplo 8(a) como el segundo isómero eluido (78 mg, 26%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 2.22 (1H, dq), 2.43 (1H, td), 3.49 (3H, s), 3.65-3.92 (3H, m), 3.99 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.27 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.41 (2H, dt), 8.12 (1H, d), 8.52 (1H, d), 9.88 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.55.

Ejemplos 9(a) y 9(b)

(2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



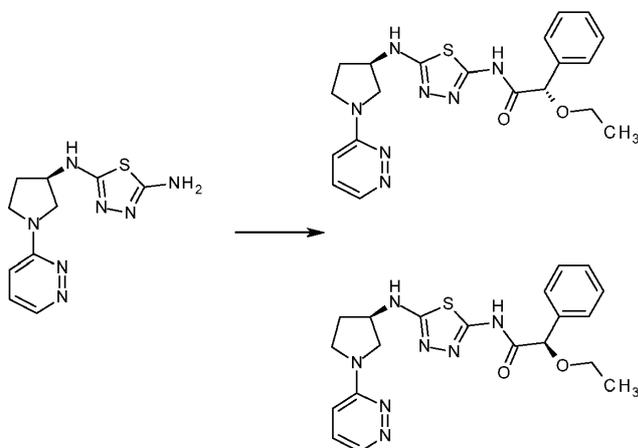
A una mezcla de dihidrocloruro de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (330 mg, 1.83 mmol) y (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina (Intermedio 6, 435 mg, 1.83 mmol) en DMF (4 mL) se añadió DIPEA (1.181 mL, 6.78 mmol) y la suspensión agitada se calentó a 100°C durante 1 h. Luego se añadió una solución de ácido 2-metoxi-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (Intermedio 17, 504 mg, 2.02 mmol) en DMF (1 mL) seguido de HATU (767 mg, 2.02 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se cargó luego directamente en una columna SCX y el producto deseado se eluyó de la columna usando 1M de amoníaco/MeOH y las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto como una goma marrón. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto como una mezcla de diastereoisómeros, (222 mg) que se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral de la siguiente manera. La criba de alcoholes orgánicos polares mostró una posible separación en la columna C2 (3 μ m de sílice, 4.6 mm de diámetro, 50 mm de longitud) usando una mezcla de EtOH y MeOH como eluyentes (50/50). Este método se usó para trabajos preparativos en columna OD (20 μ m de sílice, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud). Las fracciones que contienen los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

Ejemplo 9(a) como el primer isómero eluido (90 mg, 10%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C) δ 2.02-2.13 (1H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.45 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.28-7.40 (2H, m), 7.43-7.59 (3H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.26 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.5.

Ejemplo 9(b) como el segundo isómero eluido (84 mg, 9%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 30°C) δ 1.99-2.13 (1H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.46 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.29-7.39 (2H, m), 7.42-7.59 (3H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.5.

Ejemplos 10(a) y 10(b)

(2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



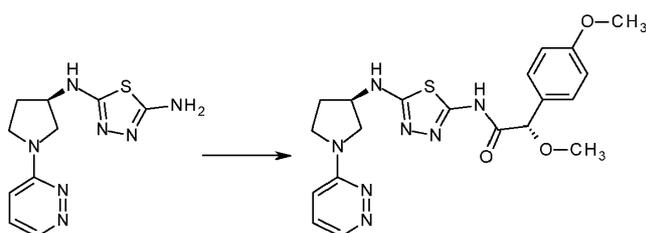
5 Se añadió HATU (6.24 g, 16.41 mmol) a N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 3.6 g, 13.67 mmol), ácido 2-etoxi-2-fenilacético (Intermedio 18, 2.464 g, 13.67 mmol) y DIPEA (2.381 mL, 13.67 mmol) en DMF (40 mL) a 21°C bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a 21°C durante 1.5 h. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco/MeOH 1M y las fracciones puras se adsorbieron sobre sílice. El producto crudo se purificó mediante FCC, gradiente de elución 0 a 8% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto como una mezcla de diastereómeros. La separación del diastereómero se logró en una columna de AD usando isopropanol/MeOH 75/25, como eluyente. La muestra se disolvió en 30 mL de IPA/MeOH. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron a sequedad para proporcionar:

15 Ejemplo 10(b) como el primer isómero eluido (1.4 g, 24%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.31-4.50 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.25-7.41 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.67 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 426.

Ejemplo 10(a) como el segundo isómero eluido (1.6 g, 27%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.31-4.50 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.25-7.41 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.67 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 426.

Ejemplo 11

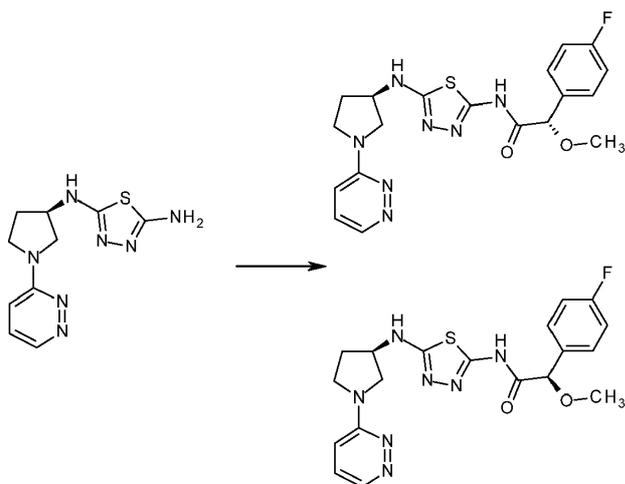
20 (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



25 Se añadió ácido (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acético (Intermedio 19, 0.224 g, 1.14 mmol) a N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 0.3 g, 1.14 mmol), EDC (0.328 g, 1.71 mmol) y HOBT (0.174 g, 1.14 mmol) en DMF (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX axia Prep C18 OBD, 5 µm de sílice, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), usando mezclas cada vez menos polares de agua (que contenía NH₄HCO₃ al 1%) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron a sequedad para proporcionar (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (50 mg, 10%) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26°C) δ 2.06 (1H, td), 2.19-2.37 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.41-3.61 (3H, m), 3.73 (4H, s), 4.37 (1H, q), 4.88 (1H, s), 6.80-6.98 (3H, m), 7.26-7.42 (3H, m), 7.64 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.15 (1H, s); m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 442.

Ejemplos 12(a) y 12(b)

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



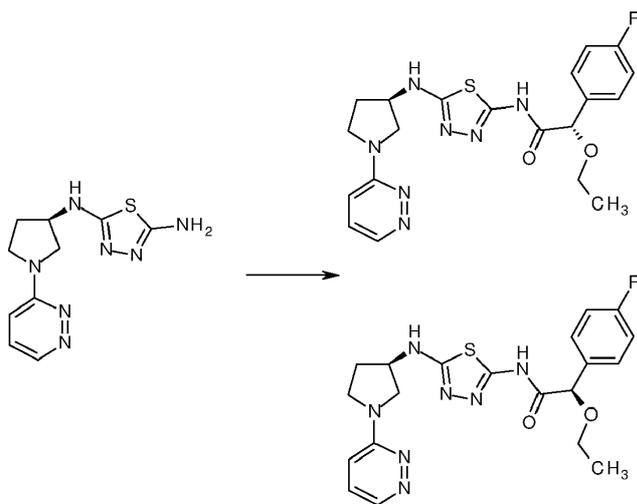
Se suspendió ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacético (Intermedio 23, 0.11 g, 0.57 mmol) en DMF (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol), seguido de HATU (0.22 g, 0.57 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos (con enfriamiento en baño de hielo) antes de la adición de N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina. (Intermedio 5, 0.15 g, 0.57 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Luego se evaporó a sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de intercambio iónico, usando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna usando amoníaco/MeOH 2N. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyente de MeOH al 7% en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar el producto como una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla de diastereoisómeros se separó por HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak IA, sílice 20 μ m, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), Heptano/EtOH-MeOH 60/40 para proporcionar:

Ejemplo 12(b) como el primer isómero eluido (47 mg, 35%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 26°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.29 (1H, dtd), 3.47-3.63 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.49 (1H, m), 5.00 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.23 (2H, t), 7.33 (1H, dd), 7.46-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.22 (1H, s); m/z : ES⁺ [M+H]⁺ 430.

Ejemplo 12(a) como el segundo isómero eluido (49 mg, 36%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , 26°C) δ 2.08 (1H, dd), 2.30 (1H, dd), 3.18 (2H, d), 3.45-3.62 (3H, m), 3.75 (1H, dd), 4.08 (1H, q), 4.33-4.44 (1H, m), 5.00 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.22 (2H, t), 7.33 (1H, dd), 7.50 (2H, dd), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.21 (1H, s); m/z : ES⁺ [M+H]⁺ 430.

Ejemplos 13(a) y 13(b)

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[[3R]-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[[3R]-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Se añadió HATU (0.29 g, 0.76 mmol) a N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 0.2 g, 0.76 mmol), ácido 2-etoxi-2-(4-fluorofenil)acético (Intermedio 25, 0.15 g, 0.76 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.279 mmol) en DMF (2 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente por 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 mL) y se pasó a través de un cartucho SCX de 5 g, se lavó con MeOH y a continuación los productos básicos se eluyeron con amoníaco 2N en MeOH. La fracción básica se evaporó y purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, tamaño de poro de 5 μ m,

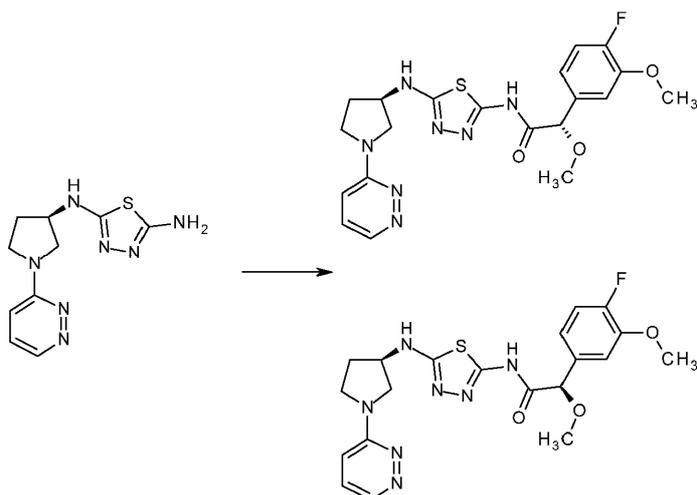
5 columna de dimensiones 50x19 mm, rata de flujo de 25 mL/min y fases móviles de agua y MeCN que contenía ácido fórmico al 0.1%. La elución se inició con 95% de agua:5% de MeCN y se mantuvo así durante 0.3 minutos antes de aumentar a 5% de agua:95% de MeCN hasta 5.8 minutos antes de volver a las condiciones de partida durante 0.1 minutos). Las fracciones puras se evaporaron y pasaron a través de un cartucho SCX de 5 g, se lavaron con MeOH y luego se eluyeron con amoníaco 2N en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó durante la noche a vacío para dar el producto crudo como una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron por HPLC preparativa (columna Phenomenex Lux C2, sílice 20 μ m, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud, EtOH 100%, 120 mL/min) para proporcionar:

10 Ejemplo 13(a) como el primer isómero eluido (30 mg, 34%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.01-2.11 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 3.37-3.59 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.34-4.41 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.46-7.53 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.

Ejemplo 13(b) como el segundo isómero eluido (34 mg, 37%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 27°C) δ 1.17 (3H, t), 2-2.1 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.38-3.58 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.41 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.46-7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.19 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.

15 Ejemplos 14(a) y 14(b)

(2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[3(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[3(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



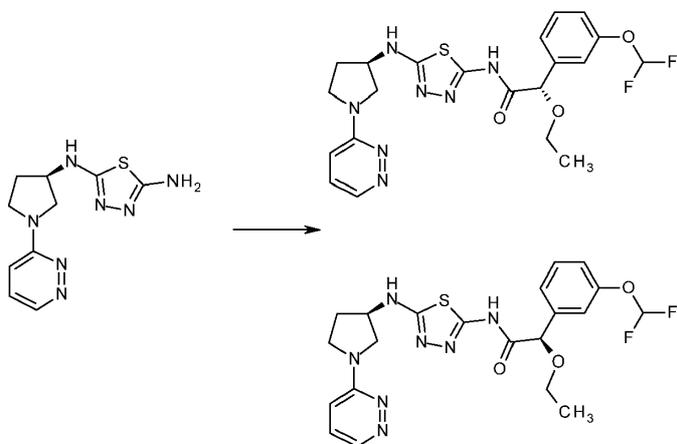
20 Se añadió HATU (0.71 g, 1.868 mmol) a N'-[[3(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 0.25 g, 0.934 mmol) ácido 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxiacético (Intermedio 26, 0.2 g, 0.934 mmol) y DIPEA (0.49 mL, 2.801 mmol) en DMF (5 mL) enfriado en un baño de hielo bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX de 5 g, se lavó con MeOH y a continuación se eluyó con amoníaco 2N en MeOH. La fracción básica se evaporó y se purificó por FCC (MeOH al 0-8% en DCM) seguido de HPLC preparativa (columna SunFire C18, tamaño de poro de 5 μ m, dimensiones 50x19 mm, rata de flujo de 25 mL/min y fases móviles de agua y MeCN que contenían ácido fórmico al 0.1%). La elución se inició con 95% de agua:5% de MeCN y se mantuvo así durante 0.3 minutos antes de aumentar a 5% de agua:95% de MeCN hasta 5.8 minutos antes de volver a las condiciones de partida durante 0.1 minutos). Las fracciones puras se evaporaron y pasaron a través de un cartucho SCX de 5 g, se lavaron con MeOH y a continuación se eluyeron con amoníaco 2N en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó durante la noche a vacío para dar el producto crudo como una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa (columna de preparación C2, 50x250 mm, sílice 20 μ m, eluyendo con una mezcla 50/50 de EtOH/MeOH a 110 mL/min) para proporcionar:

35 Ejemplo 14(a) como el primer isómero eluido (42 mg, 33%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.02-2.11 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.48 (1H, dd), 3.52-3.59 (2H, m), 3.74 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 4.33-4.42 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, ddd), 7.20 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.15 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.

40 Ejemplo 14(b) como el segundo isómero eluido (46 mg, 36%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.01-2.11 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.46-3.59 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, ddd), 7.20 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.17 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.

Ejemplos 15(a) y 15(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y
(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



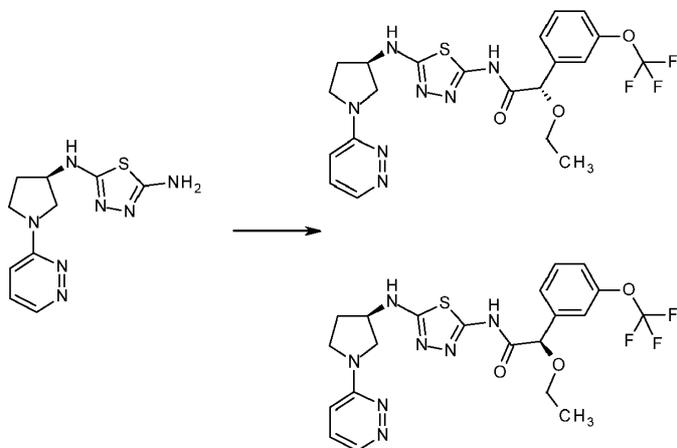
5 Ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético (Intermedio 27, 0.14 g, 0.57 mmol) y N'-[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 0.15 g, 0.57 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo. Se añadieron DMF (3 mL) y DIPEA (0.18 g, 1.424 mmol) seguidos de HATU (0.22 g, 0.57 mmol) y la solución resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y la goma residual se disolvió en DCM, se adsorbió sobre sílice y se purificó mediante FCC (gradiente de elución 1-8% de MeOH en DCM). La evaporación de las fracciones puras bajo presión reducida produjo una goma. Los diastereoisómeros se separaron de esta goma mediante HPLC preparativa (columna Amy-C, 5 µm de tamaño de poro, 20 mm de diámetro, 250 mm de longitud, eluyendo con MeOH/CO₂ al 40% que contenía modificador de amoníaco) para proporcionar:

15 Ejemplo 15(a) como el primer isómero eluido (25 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.01-2.14 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 3.62-3.38 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.24 (1H, t), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s). m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 492.

20 Ejemplo 15(b) como el segundo isómero eluido (23 mg, 8%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.01-2.14 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 3.62-3.38 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.25 (1H, t), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s). m/z: ES⁺ [M+H]⁺ 492.

Ejemplos 16(a) y 16(b)

(2S)-2-Etoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y
(2R)-2-etoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



25 Se añadieron DIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol), HATU (260 mg, 0.68 mmol) y ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético (Intermedio 28, 180 mg, 0.68 mmol) a una solución de N'-[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Intermedio 5, 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 18 h. Luego se diluyó con agua (5 mL) y luego se extrajo en DCM (10 mL), se evaporó y se purificó por HPLC preparativa (columna XBridge C18, 5 µm de tamaño de poro, 50 mm de longitud x19 mm de diámetro, rata de

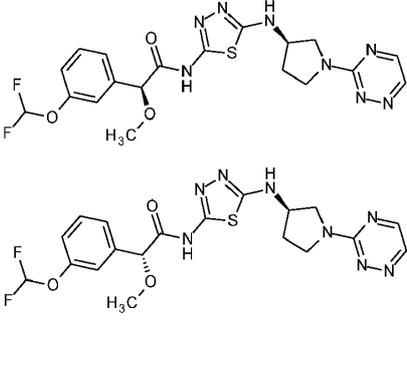
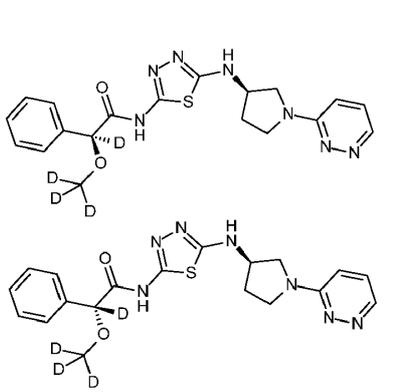
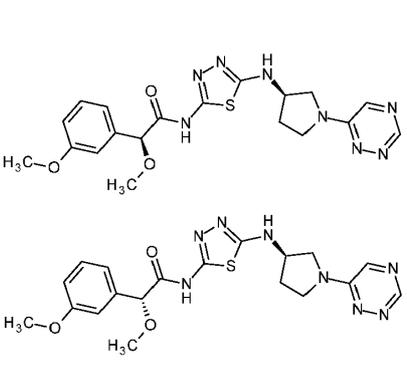
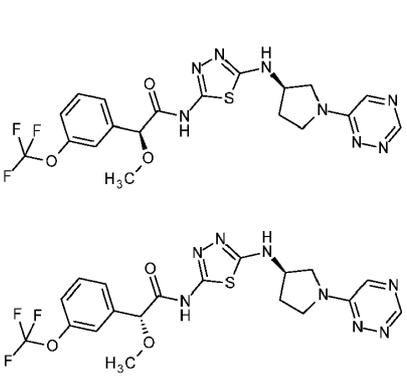
flujo de 25 mL/min, fase móvil de agua que contenía 0.1% de hidróxido de amonio y MeCN. La elución se inició en 95% de agua:5% de MeCN y se mantuvo así durante 1.5 minutos aumentando hasta 5% de agua:95% de MeCN durante 8 minutos. El eluyente se mantuvo al 95% de MeCN hasta 12 minutos). Se evaporaron las fracciones puras y se pasaron a través de un cartucho SCX lavando con MeOH y luego eluyendo con amoníaco 2 M en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó a vacío para dar el producto como una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron luego por HPLC (columna Lux C4, 5 μ m (20 mm de diámetro, longitud de 250 mm, MeOH que contenía modificador de amoníaco, 21 mL/min) para proporcionar:

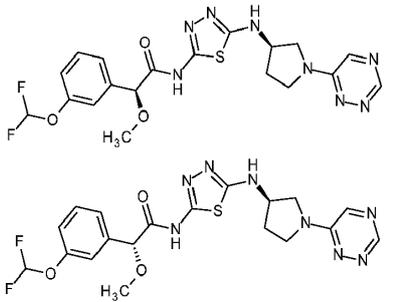
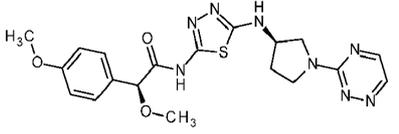
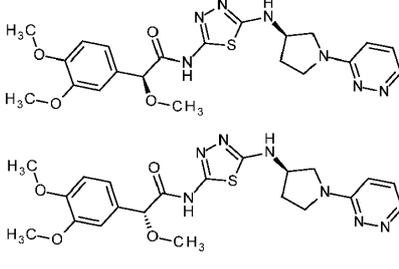
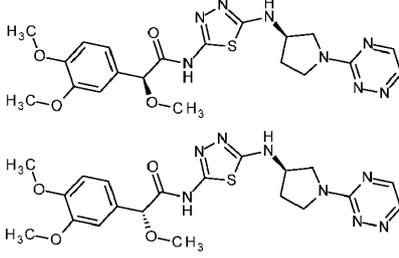
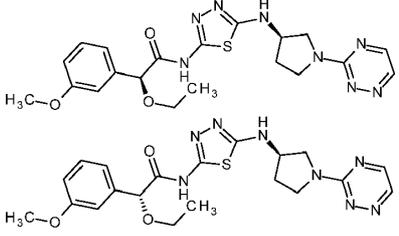
Ejemplo 16(a) como el primer isómero eluido (46 mg, 16%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 21°C) δ 1.19 (3H, t), 1.97-2.15 (1H, m), 2.18-2.36 (1H, m), 3.40-3.65 (5H, m), 3.65-3.81 (1H, m), 4.32-4.46 (1H, m), 5.17 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.28-7.40 (2H, m), 7.40-7.59 (3H, m), 7.74 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

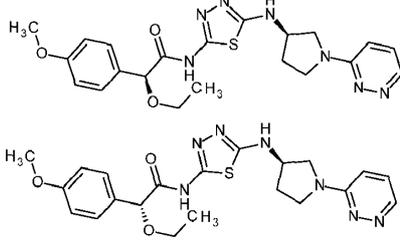
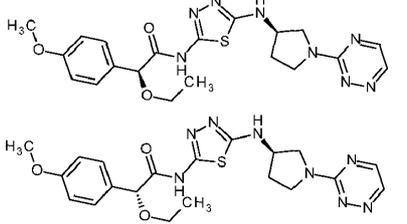
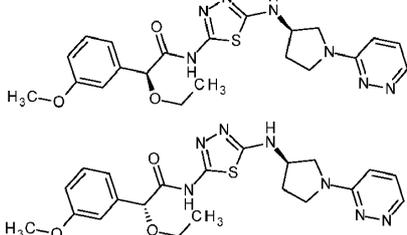
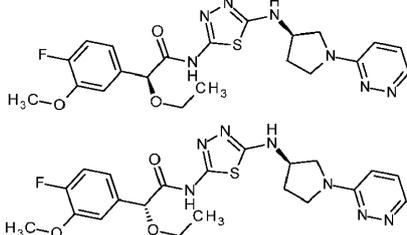
Ejemplo 16(b) como el segundo isómero eluido (39 mg, 14%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.39-3.63 (5H, m), 3.74 (1H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 5.17 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 7.28-7.41 (2H, m), 7.42-7.58 (3H, m), 7.73 (1H, d), 8.48 (1H, d), 12.32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

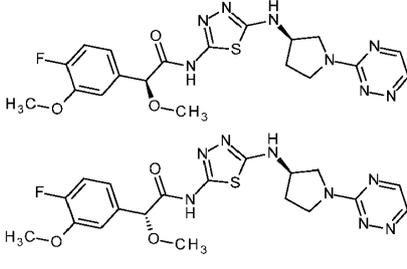
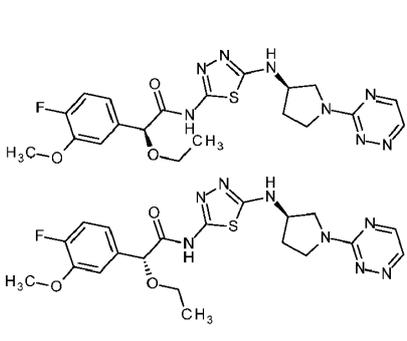
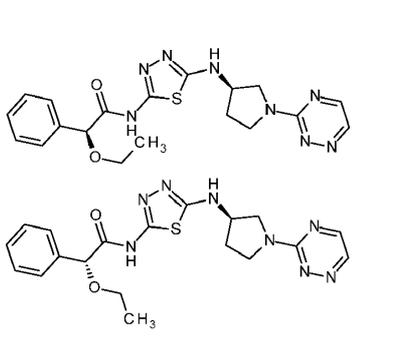
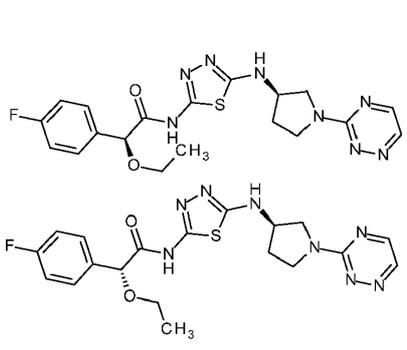
Los siguientes Ejemplos se prepararon de manera análoga a los Ejemplos 1-16 usando métodos y reactivos conocidos por el experto en la materia con un conocimiento general común de la química orgánica:

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de espectros de masas m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$
17(a) & 17(b)		<p>(2S)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>((2R)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	431/431
18(a) & 18(b)		<p>(2S)-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi) acetamida;</p> <p>(2R)-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida</p>	415/415
19(a) & 19(b)		(2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	479/479

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de espectros de masas m/z : ES ⁺ [M+H] ⁺
		(2R)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	
20(a) & 20(b)		(2S)-2-deuterio-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi) acetamida (2R)-2-deuterio-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida	416/416
21(a) & 21(b)		(2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	443/443
22(a) & 22(b)		(2S)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (2R)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	497/497

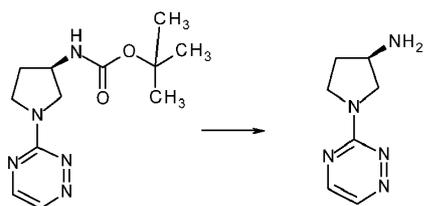
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de espectros de masas m/z : ES ⁺ [M+H] ⁺
23(a) & 23(b)		<p>(2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	479/479
24		<p>(2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	
25(a) & 25(b)		<p>(2S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	472/472
26(a) & 26(b)		<p>(2S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	473/473
27(a) & 27(b)		<p>(2S)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]] amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	457/457

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de espectros de masas m/z : ES ⁺ [M+H] ⁺
28(a) & 28(b)		<p>(2S)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	456/456
29(a) & 29(b)		<p>(2S)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	457/457
30(a) & 30(b)		<p>(2S)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	456/456
31(a) & 31(b)		<p>(2S)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p> <p>(2R)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	474/474
32(a) & 32(b)		<p>(2S)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	461/461

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de espectros de masas m/z : ES ⁺ [M+H] ⁺
		(2R)-2-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metoxi-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	
33(a) & 33(b)		(2S)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidina-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	475/475
34(a) & 34(b)		(2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-etoxi-2-fenil-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	427/427
35(a) & 35(b)		(2S)-2-etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	445/445

Intermedio 1

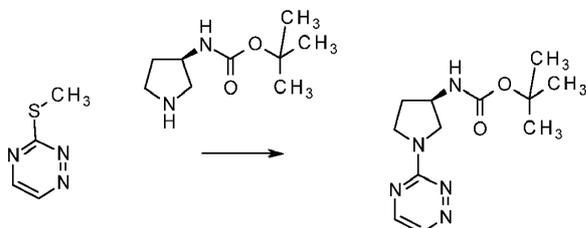
(3R)-1 (1,2,4-Triazin-3-il pirrolidin-3-amina



- 5 Se disolvió N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (Intermedio 2, 2.39 g, 9.01 mmol) en una mezcla de DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución se dejó reposar durante 1 hora a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX de 20 g lavándose con MeOH seguido de amoníaco 3N en MeOH para eliminar el producto. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (1.460 g, 98%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 1.8-1.92 (1H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 3.45 (1H, s), 3.6-4.01 (4H, m), 8.13 (1H, d), 8.50 (1H, d); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.

Intermedio 2

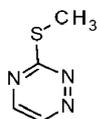
- 10 N-[(3R)-1-(1,2,4-Triazin-3-il)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo



- 15 Se disolvieron 3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (Intermedio 3, 1.5 g, 11.80 mmol) y N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (2.64 g, 14.15 mmol) en EtOH (12 mL) y sellado en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100°C durante 24 h en el reactor de microondas y se enfrió a temperatura ambiente. La LC/MS mostró 61% de producto y 34% de triazina sin reaccionar. Se añadió más N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (0.52 g) y se continuó calentando a 100°C en el microondas durante 15 h. La LC/MS mostró un 76% de producto y un 18% de triazina sin reaccionar. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc fresco y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 80% de EtOAc en heptano. Las fracciones relevantes se evaporaron para dar N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (2.390 g, 76%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 1.46 (9H, s), 1.96-2.07 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 3.55 (1H, s), 3.75 (2H, s), 3.90 (1H, s), 4.39 (1H, s), 4.69 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, d); m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 264.
- 20

Intermedio 3

- 25 3-metilsulfanil-1,2,4-triazina



- 30 Se añadió una solución de hidroyoduro de hidrazincarbimidato de metilo (Intermedio 4, 7.5 g, 32.18 mmol) en hielo/agua (400 mL) a una solución agitada de oxalaldehído al 40% (14.70 mL, 128.71 mmol) y bicarbonato de sodio (6.76 g, 80.45 mmol) en hielo/agua (400 mL) enfriado a 0°C . La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 h, luego se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con ácido cítrico 1 M (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se redujeron para dar 3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (3.60 g, 88%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 2.68 (3H, s), 8.38 (1H, d), 8.94 (1H, d).

Intermedio 4

Hidroyoduro de hidrazincarbimidato de metilo

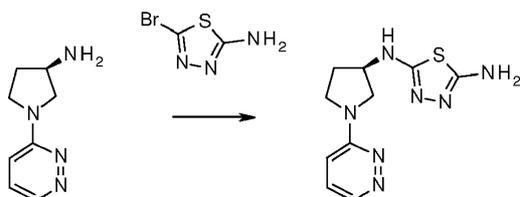


35

Se añadió yodometano (0.623 mL, 10.00 mmol) a hidrazincarbotoamida (0.911 g, 10 mmol) en EtOH (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró luego a través de una copa de filtro de Nylon. El sólido resultante se lavó a continuación con Et₂O y se secó a vacío durante la noche para proporcionar hidroyoduro de hidrazincarbimidotioato de metilo (1.810 g, 78%) como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 5

N'-[(3R)-1-Piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina



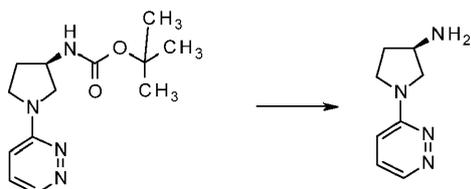
En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se colocó una solución de dihidrocloruro de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina (Intermedio 6, 10.5 g, 44.29 mmol) en DMF (400 mL), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (7.94 g, 44.10 mmol) y DIPEA (17.07 g, 132.08 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por recristalización en EtOH/EtOAc. Esto dio como resultado N'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina como un sólido amarillo claro (11 g, 94%). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.04 (1H, td), 2.22-2.31 (1H, m), 3.43-3.62 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 4.28 (1H, dq), 6.27 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 8.48 (1H, dd); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 264.28.

El intermedio 5 también se preparó a gran escala de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo.

(R)-1-(piridazin-3-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 6, forma de base libre, 25.5 g, 150.63 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (29.8 g, 165.70 mmol) con DIPEA (39.4 mL, 225.95 mmol) se agitó como una suspensión en MeOH (200 mL) a 45°C. La suspensión se enfrió a 20°C y el sólido se aisló por filtración al vacío. Se usaron 50 ml de MeOH como lavado de desplazamiento de la torta del filtro y luego se secó durante la noche en el horno de vacío a 40°C. Se obtuvo el Intermedio 5 (32.9 g, 83%) como un polvo beige que fluye libremente.

Intermedio 6

Dihidrocloruro de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina



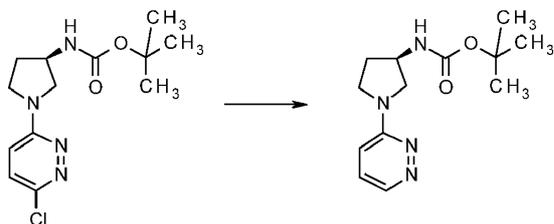
En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se colocó una solución de N-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (Intermedio 7, 20 g, 75.66 mmol) en dioxano (200 mL) y HCl concentrado (100 mL). La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se recristalizó en MeOH/EtOAc en la relación de 1:2. Esto dio como resultado dihidrocloruro de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina como un sólido blanquecino (13.4 g, 75%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, 26°C) δ 2.25-2.43 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.77-8.98 (3H, a); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 165.

El Intermedio 6 (forma de base libre) también se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Se mezcló N-[(3R)-1-(6-Cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (Intermedio 8, 20 g, 107.38 mmol) en piridina (400 mL) con hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman, 27.5 g, 25.84 mmol) y 1-metil-1,4-ciclohexadieno (31.0 mL, 276.13 mmol) en MeOH (1375 mL). La mezcla de reacción se calentó después a 65°C durante 90 minutos. Con la conversión completa observada, la reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y el catalizador fue eliminado por filtración. Después, se cargó ácido clorhídrico 3 M en MeOH (184 mL, 552.27 mmol) a la mezcla de reacción, y la solución se calentó a 65°C durante 1 h. Con la conversión completa observada, la solución de reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se pasó a través de 10 x 50 g de columna SCX que se había preeluido con MeOH. El compuesto se liberó de la columna SCX a través de amoníaco 1 M en MeOH. La solución resultante se diluyó con tolueno (1000 mL) y se concentró a sequedad mediante evaporación rotatoria para dar un sólido que fluye libremente. Se aisló (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina a una concentración del 97% p/p como la base libre.

Intermedio 7

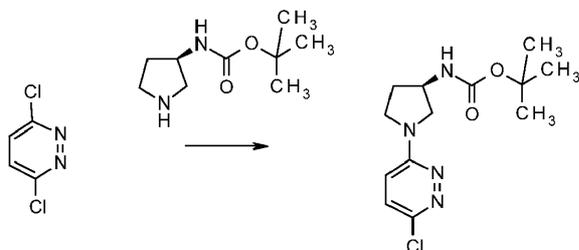
N-[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo



- 5 En un matraz de fondo redondo de 2000 mL se colocó una solución de N-[(3R)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (Intermedio 8, 23 g, 76.98 mmol) en MeOH (800 mL) y paladio sobre carbono (2 g). El sistema se purgó y se mantuvo con gas de hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto dio como resultado N-[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (20 g, 84%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 24°C): δ 1.44 (9H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.70-4.10 (3H, m), 4.35-4.42 (1H, m)

10 Intermedio 8

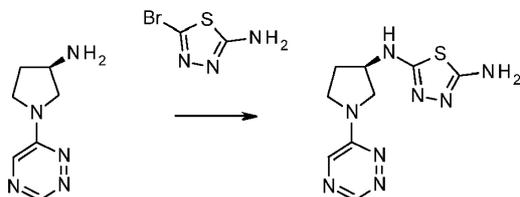
N-[(3R)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo



- 15 En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se colocó una solución de N-[(3R)-pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (20 g, 107.38 mmol) en piridina (400 mL) y 3,6-dicloropiridazina (16 g, 107.40 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por recristalización en EtOH/Et₂O en la relación de 1:3. Esto dio como resultado N-[(3R)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (23 g, 72%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 1.45 (9H, s), 2.02 (1H, dq), 2.31 (1H, td), 3.41 (1H, dd), 3.54-3.70 (2H, m), 3.78 (1H, dd), 4.37 (1H, s), 4.76 (1H, s), 6.61 (1H, d), 7.17 (1H, d); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 299.

20 Intermedio 9

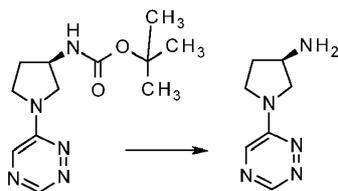
N'-[(3R)-1-(1,2,4-Triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina



- 25 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (177 mg, 0.99 mmol), (3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-amina (Intermedio 10, 155 mg, 0.94 mmol) y DIPEA (0.196 mL, 1.13 mmol) se disolvieron en DMF (4 mL) y se sellaron en un tubo de microondas. La reacción se calentó a 100°C durante 90 minutos en el reactor de microondas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (4 mL) antes de pasar a través de un cartucho SCX de 10 g, enjuagando con MeOH seguido de amoniaco metanólico 3N para eliminar el producto. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trituró con MeCN (10 mL) para producir N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (198 mg, 80%) como un sólido. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6 , 27°C) δ 1.99-2.10 (1H, m), 2.19-2.3 (1H, m), 3.51 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.74 (1H, dd), 4.24-4.33 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.07 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.94 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.

Intermedio 10

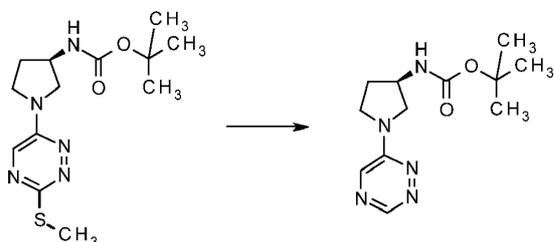
(3R)-1-(1,2,4-Triazin-6-il)pirrolidin-3-amina



Se disolvió N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (Intermedio 11, 280 mg, 1.06 mmol) en una mezcla de DCM (4 mL) y TFA (1 mL) y la solución se dejó en agitación durante 1 hora a temperatura ambiente antes de evaporarse a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se hizo pasar a través de un cartucho SCX de 10 g lavándose con MeOH seguido de amoniaco 3N en MeOH para eliminar el producto. El disolvente se evaporó a presión reducida para producir (3R)-1-(1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-amina (155 mg, 89%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 27°C) δ 1.69-1.79 (1H, m), 1.88 (2H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.54-3.65 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.90 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.

Intermedio 11

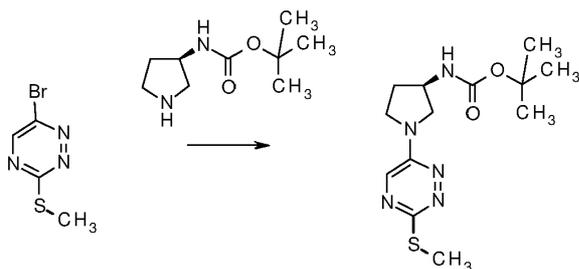
10 N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo



Una mezcla de N-[(3R)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (Intermedio 12, 1.7 g, 5.46 mmol) y níquel Raney (aproximadamente 50% de mezcla acuosa con aluminio) (0.935 g, 5.46 mmol) en EtOH (50 mL) se calentó a reflujo en nitrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 5% de MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar N-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (0.180 g, 12%) como un sólido junto con material de partida sin reaccionar (0.98 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 27°C) δ 1.39 (9H, s), 1.92 (1H, td), 2.14 (1H, dq), 3.32-3.37 (1H, m), 3.46-3.62 (2H, m), 3.67 (1H, dd), 4.09-4.21 (1H, m), 7.22 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.93 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.

20 Intermedio 12

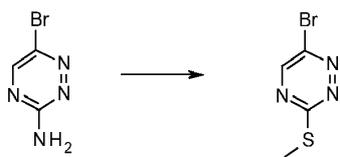
N-[(3R)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo



Una mezcla de N-[(3R)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (1.452 g, 7.79 mmol) y 6-bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (Intermedio 13, 1.46 g, 7.09 mmol) y DIPEA (3.71 mL, 21.26 mmol) en butan-1-ol (15 mL) se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera, la capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc fresco y los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El sólido crudo se trituró con Et_2O (15 mL) para dar N-[(3R)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-yl)pirrolidin-3-il] carbamato de tert-butilo (1.750 g, 79%) como un sólido amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) 1.46 (9H, s), δ 1.97-2.08 (1H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.43 (1H, dd), 3.58-3.72 (2H, m), 3.80 (1H, dd), 4.39 (1H, s), 4.66 (1H, s), 7.91 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312.

Intermedio 13

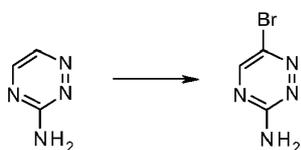
6-Bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina



5 Se añadió nitrito de tert-butilo (7.59 mL, 63.78 mmol) gota a gota a una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (Intermedio 14, 1.86 g, 10.63 mmol) y 1,2-dimetildisulfano (9.45 mL, 106.29 mmol) en MeCN seco (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió MeOH (3 mL) y la acuosa se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0-20% de EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a presión reducida para producir 6-bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (1.520 g, 69%) como una goma amarilla que cristalizó en reposo.

Intermedio 14

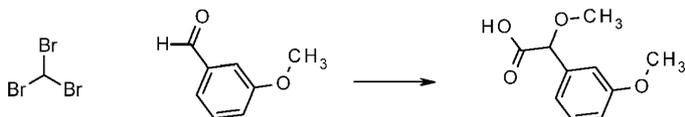
6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina



10 Se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (8.13 g, 45.68 mmol) en porciones a 1,2,4-triazin-3-amina (4.18 g, 43.50 mmol) en MeCN (48 mL) y agua (72 mL) enfriados a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se enfrió luego a 0°C y se añadió EtOAc (150 mL) y carbonato de sodio (3.23 g, 30.45 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0°C y durante 10 minutos a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se reextrajo con EtOAc fresco, las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El sólido crudo se trituroó con MeCN (20 mL) seguido de EtOH (5 mL) para producir 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (2.97 g, 39%) como un sólido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 7.45 (2H, s), 8.39 (1H, s); m/z: ES⁻ [M-H]⁻ 173

20 Intermedio 15

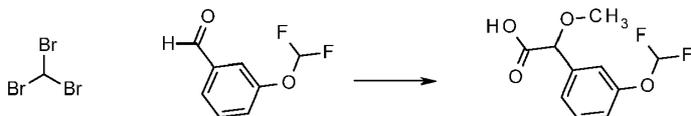
Ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético



25 Se añadió una solución de hidróxido de potasio (2.267 g, 40.40 mmol) en MeOH (10 mL) durante 2 h en pequeñas porciones a una mezcla en agitación de 3-metoxibenzaldehído (1 g, 7.34 mmol) y bromoformo (0.771 mL, 8.81 mmol) en MeOH (5.00 mL) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche. Los sólidos se filtraron a presión reducida, enjuagando los sólidos con MeOH (15 mL). El filtrado se evaporó hasta formar una pasta blanca espesa y luego se redisolvió en agua (50 mL). Se lavó luego con Et₂O (50 mL) y luego la porción acuosa se acidificó a pH 2 (~5 mL de solución de HCl 2M). La fase acuosa se extrajo luego con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, luego los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético como un aceite amarillo (1.4 g, 97%) que se usó sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 3.18 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.74 (1H, s), 6.82-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, m), 12.78 (1H, s).

Intermedio 16

Ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético



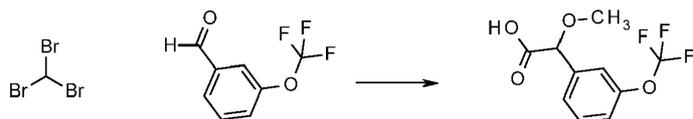
35 Se añadió hidróxido de potasio sólido (5.38 g, 95.86 mmol) en porciones durante 1 hora a una solución agitada de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (3 g, 17.43 mmol), bromoformo (1.829 mL, 20.91 mmol) y MeOH anhidro (25 mL) a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente (comenzó una fuerte reacción exotérmica). La reacción se dejó en agitación durante la noche. El sólido inorgánico se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen pequeño, se diluyó con agua (100 mL) y se lavó dos

40

veces con Et₂O (2x50 mL) y se acidificó a pH=2 por adición lenta de 37% de HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución 0 a 60% de EtOAc en heptano con 0.5% de ácido fórmico. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (1.710 g, 42%) como una goma. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 3.33 (3H, s), 4.82 (1H, s), 7.16 (2H, dd), 7.28 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.42-7.47 (1H, m), 12.93 (1H, s); *m/z*: ES⁻ [M-H]⁻ 231.25.

Intermedio 17

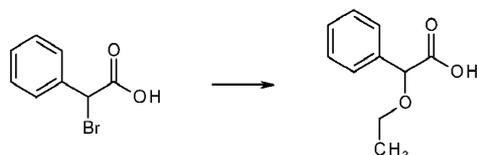
Ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético



- 10 Se añadió una solución de hidróxido de potasio (1.851 g, 33.00 mmol) en MeOH (10 mL) durante 2 h en pequeñas porciones a una mezcla en agitación de 3-(trifluorometoxi) benzaldehído (1.141 g, 6 mmol) y bromoformo (0.630 mL, 7.20 mmol) en MeOH (5.00 mL) a 0°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche. Se había formado un precipitado blanco en la mezcla de reacción. Los sólidos se filtraron a presión reducida, enjuagando los sólidos con MeOH (15 mL). La solución de filtrado se evaporó hasta formar una pasta blanca espesa y luego se redisolvió en agua (50 mL). Esto se lavó luego con Et₂O (50 mL) y luego la fase acuosa se acidificó a pH 2 (~5 mL de solución de HCl 2M) dando una capa acuosa turbia. La fase acuosa se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron, luego los disolventes se evaporaron a presión reducida para dar un aceite transparente. El producto crudo se purificó por FCC, gradiente de elución, 10 a 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi) enil]acético (0.832 g, 55%) en forma de un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 3.47 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37-7.46 (2H, m); *m/z*: ES⁻ [M-H]⁻ 249.4.

Intermedio 18

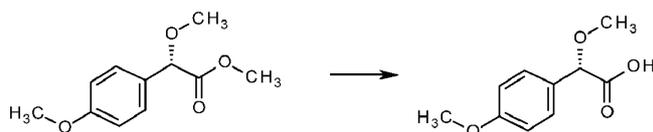
Ácido 2-etoxi-2-fenilacético



- 25 A una suspensión de hidruro de sodio al 60% (3.25 g, 81.38 mmol) en THF seco (70 mL) a 10°C se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de EtOH (1.425 ml, 24.41 mmol) en THF seco (70 mL). La mezcla se trató después gota a gota con una solución de ácido 2-bromo-2-fenilacético (3.5 g, 16.28 mmol) en THF seco (20 mL) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó volver lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó cuidadosamente con salmuera/HCl 2M y se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con solución saturada de salmuera antes de secarla (MgSO₄), filtrar y evaporar a presión reducida para dar el producto como un aceite marrón (3.90 g, 133%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.08 (3H, t), 3.33 (1H, m), 3.47 (1H, m), 4.76 (1H, s), 7.13-7.44 (5H, m), 12.56 (1H, s).

Intermedio 19

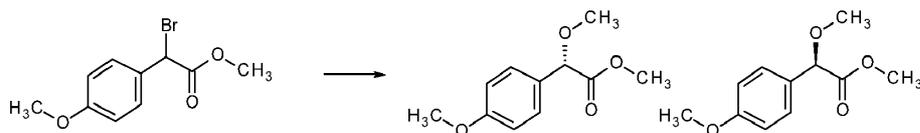
Ácido (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acético



- 35 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 1000 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocaron hidróxido de litio (17.3 g, 722.4 mmol), agua (120 mL), MeOH (500 mL, 12.35 mol) y (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (Intermedio 20, 29 g, 137.95 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas se combinaron. Se utilizó HCl 2 molar para ajustar la mezcla a pH=2. La solución resultante se extrajo con DCM (5 x 100 mL) y las capas orgánicas se combinaron. Después de secar (MgSO₄), la evaporación suministró ácido (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acético como un sólido amarillo (23 g, 85%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.39 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.89-6.91 (2H, d), 7.32-7.35 (2H, d); *m/z*: ES⁻ [M-H]⁻ 195.

Intermedio 20

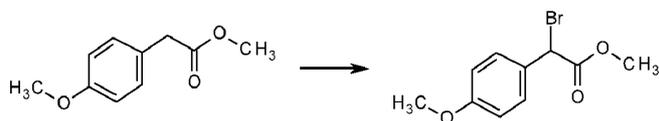
(2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó MeOH (300 mL) y sodio metálico (9.2 g, 400.18 mmol) en porciones. La solución se calentó luego a reflujo durante 30 minutos antes de enfriarse a temperatura ambiente. Luego se añadió 2-bromo-2-(4-metoxifenil) acetato de metilo (Intermedio 21, 80 g, 308.76 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 65°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante FCC eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1). La mezcla racémica se separó después por HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALPAK IC; fase móvil, HEX:IPA (90:10), detector, 254 nm. Rata de flujo 90 g/min. Esto dio como resultado el (2R)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metilo como un aceite amarillo (27 g, 83%) y el (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil) acetato de metilo como un sólido amarillo (23 g, 71%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.37-3.39 (3H, s), 3.71-3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.72 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.35(2H, d).

Intermedio 21

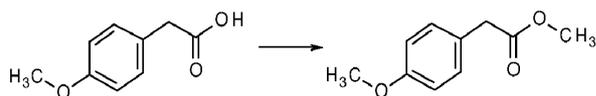
2-bromo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 2-L purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(4-metoxifenil) acetato de metilo (Intermedio 22, 210 g, 1.17 mol), AIBN (3 g, 18.27 mmol), NBS (208 g, 1.17 mol) y CCl₄ (1500 mL). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo. Los sólidos se filtraron. La solución resultante se extrajo con DCM (4 x 150 mL) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. Esto dio como resultado el 2-bromo-2-(4-metoxifenil) acetato de metilo como un aceite amarillo (80 g, 26%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.79-3.82 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, d), 7.45-7.50 (2H, d).

Intermedio 22

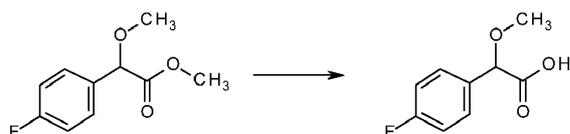
2-(4-metoxifenil)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó ácido 2-(4-metoxifenil)acético (200 g, 1.20 mol), ácido sulfúrico (2 mL, 37.52 mmol) y MeOH (200 mL, 4.68 mol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con H₂O (200 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio (5 mol/L). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 300 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión reducida. Esto dio como resultado el 2-(4-metoxifenil)acetato de metilo como un aceite marrón (210 g, 97%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.78-3.89 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.85-6.90 (2H, d), 7.45-7.50 (2H, s).

Intermedio 23

Ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacético

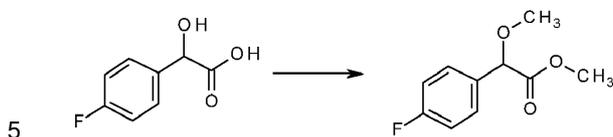


Se disolvió 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo (Intermedio 24, 1.32 g, 6.66 mmol) en MeOH (24 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió una solución de hidróxido de potasio (0.45 g, 7.992 mmol) en MeOH (12 mL) y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y EtOAc (70 mL cada uno). La capa acuosa se lavó con EtOAc (70 mL) luego se acidificó (a pH=2) con ácido clorhídrico 2N. Luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos ácidos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron a presión

reducida para proporcionar ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacético (1.16 g, 94%) como una goma incolora. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 3.42 (3H, s), 4.77 (1H, s), 7.10-7.04 (2H, m), 7.44-7.40 (2H, m).

Intermedio 24

2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo

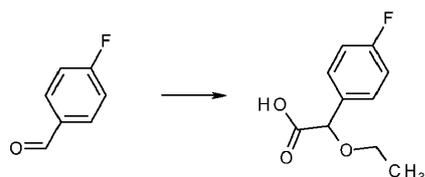


Se disolvió carbonato de cesio (7.64 g, 23.45 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. Se añadió yodometano (2.4 mL, 38.55 mmol), seguido de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (2.0 g, 11.75 mmol), y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El DMF se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc y agua (75 mL cada uno). Los extractos orgánicos se lavaron con agua (75 mL), se secaron (MgSO_4), se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante CCF, eluyente 3:1 de ciclohexano: EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo (1.68 g, 72%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 20°C) δ 3.40 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.76 (1H, s), 7.09-7.03 (2H, m), 7.44-7.40 (2H, m).

10

Intermedio 25

15 Ácido 2-etoxi-2-(4-fluorofenil)acético



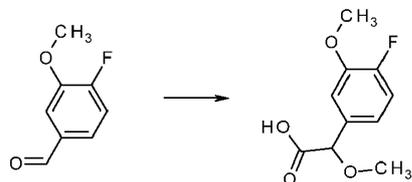
A una mezcla en agitación de 4-fluorobenzaldehído (2.82 mL, 26.299 mmol) y bromoformo (2.76 mL, 31.559 mmol) en EtOH (30 mL) a 0°C se añadió, gota a gota durante 30 minutos, una solución de hidróxido de potasio (8.12 g), 144.645 mmol) en EtOH (60 mL). La mezcla se agitó y calentó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se recogió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) para eliminar el aldehído sin reaccionar. La fase acuosa se acidificó luego a $\text{pH}=2$ con ácido clorhídrico 2N y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante FCC (MeOH al 3% en DCM) para dar ácido 2-etoxi-2-(4-fluorofenil)acético (3.76 g, 72%) como una goma transparente. ^1H RMN (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.14 (3H, t), 3.43-3.36 (2H, m, parcialmente oscurecido por el pico del agua), 4.87 (1H, s), 7.21-7.17 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m); m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 197.

20

25

Intermedio 26

Ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxiacético



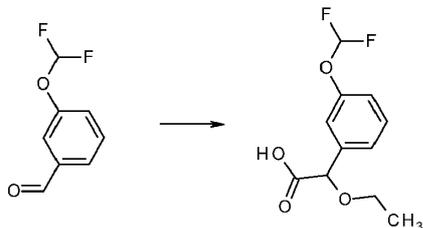
A una mezcla en agitación de 4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (1.0 g, 6.488 mmol) y bromoformo (0.68 mL, 7.785 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C se añadió, gota a gota durante 1 hora, una solución de hidróxido de potasio (2.0 g, 35.682 mmol) en MeOH (20 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se recogió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase acuosa se acidificó luego a $\text{pH}=2$ con ácido clorhídrico 2N. Se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó adicionalmente mediante FCC (gradiente de elución 0-5% de MeOH en DCM) para dar ácido 2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxiacético (0.66 g, 47%) como un aceite incoloro. ^1H RMN (400MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 3.43 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.75 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m); m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 213.

30

35

40 Intermedio 27

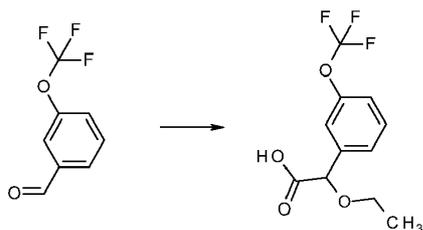
Ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético



5 A una mezcla en agitación de 3-(difluorometoxi) benzaldehído (2.0 g, 11.61 mmol) y bromoformo (1.22 mL, 13.94 mmol) en EtOH (40 mL) a 0°C, gota a gota se añadió durante un periodo de 1 h, una solución de hidróxido de potasio (3.59 g, 63.90 mmol) en EtOH (20 mL). Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado que se había formado se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se recogió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). La fase acuosa se acidificó luego a pH 1 con HCl 2M y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite marrón pálido. Este se purificó por FCC (gradiente de elución 5% de EtOAc + 0.1% de ácido fórmico en ciclohexano a 20% de EtOAc + 0.1% de ácido fórmico en ciclohexano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para dar ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético en forma de un aceite incoloro (1.8 g, 62%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 21°C) δ 1.29 (3H, t), 3.49-3.70 (2H, m), 4.89 (1H, s), 6.52 (1H, t), 7.07-7.15 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m). *m/z*: ES⁻ [M-H]⁻ 245.

Intermedio 28

15 Ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético



20 A una mezcla en agitación de hidróxido de potasio (1.62 g, 28.93 mmol) y bromoformo (0.55 mL, 6.31 mmol) en EtOH (15 mL) a 0°C se añadió lentamente, durante un periodo de 10 minutos, una solución de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (0.75 mL, 5.26 mmol) en EtOH (30 mL). Después de la adición, la mezcla se dejó en agitación a medida que se calentó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se recogió en agua (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). Esto formó una emulsión, la fase acuosa se acidificó luego con HCl 2M (10 mL) y se separó. Luego se extrajo adicionalmente con EtOAc (100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se evaporaron a presión reducida y se purificaron mediante FCC (gradiente de elución 0-50% de EtOAc en ciclohexano). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron a presión reducida para dar ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acético (690 mg, 49%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 21°C) δ 1.16 (3H, t), 3.38-3.50 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.99 (1H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, t), 13.04 (1H, s); *m/z*: ES⁺[M+H]⁺ 265.

Ensayos biológicos

30 Los siguientes ensayos se usaron para medir los efectos de los compuestos de la presente invención: a) Ensayo de potencia enzimática de GLS; b) Ensayo de potencia celular GLS; c) Ensayo de proliferación celular GLS; y d) Modelo de Xenoinjerto de Ratón. Durante la descripción de los ensayos, en general:

35 i. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: CO₂ = dióxido de carbono; DMEM = medio de Eagle modificado de Dulbecco; DMSO = dimetilsulfóxido; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; EGTA = ácido etilenglicol tetraacético; FCS = suero de ternera fetal; h = Hora(s); NBS = superficie no vinculante; SDS = dodecilsulfato de sodio; r.t. = temperatura ambiente; TRIS = Tri (Hidroximetil)aminometano.

ii. Los valores de IC₅₀ se calcularon usando un modelo de ajuste inteligente en Genedata. El valor de IC₅₀ fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50% de la actividad biológica. Cuando se llevaron a cabo múltiples pruebas de repetición en un ejemplo dado, el resultado informado es la media geométrica.

Ensayo a): Ensayo de potencia enzimática de GLS

40 Se usó un ensayo acoplado de glutamato oxidasa/AmplexRed para medir la capacidad de los compuestos para unirse e inhibir la actividad de GLS1 *in vitro*. La proteína GLS etiquetada con 6His (aminoácidos 63-669) expresada en *E. coli* se purificó y se almacenó a -80°C en alícuotas. LA GLS1 se diluyó a 2 veces la concentración de trabajo y se incubó

a temperatura ambiente para permitir que las formas tetraméricas/diméricas alcancen el estado estable. Las mediciones del ensayo se realizaron en regulador que comprende TRIS 50 mM, pH 7.8, NaPO₄ 100 mM, pH 7.8, Tween20 al 0.001% v/v. La proteína GLS1 recombinante purificada se diluyó en regulador de ensayo a 12 nM y se preincubó a temperatura ambiente por 30 minutos. Los compuestos de prueba se prepararon por dilución en DMSO al 100% para proporcionar el intervalo de dosis correcto para respuesta de concentración de 12 puntos y un volumen apropiado (2.5-60 nl) dispensado en placas de microanálisis de 384 pozos (código de producto Greiner 784900) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. La concentración de DMSO se mantuvo en un 2% mediante reposición posterior con solución de DMSO. Luego se dispensaron 3 µL de proteína GLS1 diluida (12 nM) en cada pozo usando un dispensador automático BioRaptr (Beckman-Coulter) y se incubaron durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadieron 3 µL de glutamina 100 mM diluida en regulador de ensayo y la reacción se incubó a temperatura ambiente por 60 minutos. La reacción se detuvo luego mediante la adición de 6-(2-bromoetil)-2,3-dimetil-quinazolin-4-ona 45 µM, Amplex Red 75 µM, 0.375 unidades/mL de peroxidasa de rábano picante, 0.12 unidades/mL de glutamato oxidasa en TRIS pH 7.5 100 mM. Después de 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, se leyeron las placas en Perkin Elmer EnVision usando filtros ópticos de 535/590 nm y se analizaron los datos sin procesar usando Genedata para generar valores IC₅₀. También se utilizó una versión de artefacto del ensayo en donde se sustituyeron la proteína GLS etiquetada con 6His y la glutamina por regulador de ensayo para descartar efectos no específicos sobre los componentes del ensayo.

Ensayo b): Ensayo de potencia celular GLS

Los compuestos se evaluaron por su potencial para inhibir la actividad de GLS celular mediante el uso de un ensayo acoplado a PC3 que mide la caída del glutamato celular. Los compuestos de ensayo se prepararon por dilución en DMSO al 100% para proporcionar el intervalo de dosis correcto para una respuesta de concentración de 12 puntos y un volumen apropiado (5-120 nl) dispensado en placas de microanálisis de 384 pozos (código de producto Corning 3712) usando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. La concentración de DMSO se mantuvo en 0.3% mediante reposición posterior con solución de DMSO. Las células PC3 se cultivaron en DMEM libre de fenol, FCS dializado al 10%, glutamina 2 mM y después de la dispersión por tripsinización se sembraron a 5.6 x 10³ células por pozo en 40 µl de medio de crecimiento directamente en las placas de ensayo de 384 pozos que contenían el compuesto dispensado. Después de incubar durante 6 h a 37°C, CO₂ al 5%, se aspiró medio de crecimiento y se sometieron a lisis las células en 15 µl de regulador que contenía TRIS 10 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, EGTA 1 mM, NaF 1 mM, Na₄P₂O₇ 20 mM, Na₃VO₄ 2 mM, 1% de Triton X-100, 10% de glicerol, 0.1% de SDS y 0.5% de desoxicolato. Luego se transfirieron 4 µl de lisado celular a una placa NBS de 384 pozos (código de producto Corning 3575) y se añadieron 35 µl de Amplex Red 27.5 µM, 0.1375 U/MI de peroxidasa de rábano picante, glutamato oxidasa 0.044 U/mL, TRIS 100 mM pH 7.5. Después de 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, se leyeron las placas en Perkin Elmer EnVision utilizando filtros ópticos de 535/590nm y se analizaron los datos brutos utilizando un software protegido para generar valores IC₅₀.

Ensayo c): Ensayo de proliferación celular GLS

La capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular se midió usando un ensayo de proliferación celular NCI-H1703 de 384 pozos. Las células NCI-H1703 se cultivaron en RPMI1640 libre de rojo fenol, FCS al 10% y glutamina 2 mM y se sembraron a una densidad de 750 células por pozo en 40 µl de medio de crecimiento en placas de ensayo de 384 pozos de fondo transparente (código de producto Corning 3712) y se incubaron durante 24 h a 37°C, 5% de CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon por dilución en 100% de DMSO para proporcionar el intervalo de dosis correcto para una respuesta de concentración de 12 puntos y un volumen apropiado (5-120 nl) dispensado directamente en las placas de ensayo que contenían células sembradas. La concentración de DMSO se mantuvo en 0.3% mediante reposición posterior con solución de DMSO. Las placas se incubaron durante 5 días a 37°C, 5% de CO₂, se añadieron Sytox Green y Saponin a una concentración final de 2 µM y 0.25% respectivamente y se incubaron durante 6 h antes del análisis. Las placas se leyeron en una Acumen eX3 (TTP Labtech) utilizando una excitación de 488 nm y un conjunto de filtros FITC (500-530 nm) para la emisión. Los valores de IC₅₀ se calcularon ajustando la curva a la inhibición máxima del crecimiento del día cero usando el software de análisis GeneData.

La potencia de los Ejemplos en los ensayos a) - c) se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Datos de potencia para los ejemplos en los ensayos a) - c)

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de potencia enzimática GLS IC ₅₀ (µM)	Ensayo b) Ensayo de potencia celular GLS IC ₅₀ (µM)	Ensayo c) Ensayo de proliferación celular GLS (µM)
1(a)	0.0628	0.0039	0.05351
1(b)	1.6984	0.07	2.237
2(a)	0.0213	0.00035	0.004851

ES 2 688 396 T3

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de potencia enzimática GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de potencia celular GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de proliferación celular GLS (μM)
2(b)	0.1468	0.012	0.179
3	0.0290	0.00039	0.003237
4(a)	0.0355	0.00151	0.005006
4(b)	0.908	0.076	0.2622
5(a)	0.0215	0.00019	0.003382
5(b)	0.0879	0.0053	0.0535
6(a)	0.0851	0.00257	0.01662
6(b)	0.5187	0.037	0.08171
7(a)	0.0148	0.00055	0.002235
7(b)	0.0271	0.0038	0.006943
8(a)	0.0306	0.0013	0.005038
8(b)	0.2209	0.029	0.03675
9(a)	0.0186	0.00014	0.000725
9(b)	0.0329	0.0023	0.004396
10(a)	0.0276	0.00091	0.01095
10(b)	0.1102	0.013	0.2338
11	0.0310	0.0004006	0.01075
12(a)	0.0220	0.0003474	0.01353
12(b)	0.1023	0.02	0.4289
13(a)	0.027	0.00096	0.01834
13(b)	0.1697	0.014	0.5598
14(a)	0.0255	0.00078	0.01507
14(b)	0.1679	0.065	0.5185
15(a)	-	-	0.0009208
15(b)	-	-	0.002471
16(a)	-	-	0.001324

ES 2 688 396 T3

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de potencia enzimática GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de potencia celular GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de proliferación celular GLS (μM)
16(b)	-	-	0.006375
17(a)	2.187	0.1751	3.566
17(b)	0.09262	0.005954	0.1205
18(a)	0.01531	0.000526	0.001875
18(b)	0.1069	0.01116	0.07295
19(a)	0.08513	0.00254	0.01662
19(b)	0.5187	0.03736	0.08171
20(a)	0.01619	0.000302	0.00194
20(b)	0.1188	0.01041	0.1661
21(a)	0.1621	0.01569	0.1684
21(b)	0.04691	0.00035	0.001776
22(a)	0.07292	0.001504	0.01068
22(b)	0.04336	0.000206	0.000729
23(a)	0.02755	0.00032	0.004626
23(b)	0.162	0.009014	0.03539
24	0.07468	0.004584	0.1183
25(a)	0.03543	0.001807	0.06848
25(b)	0.1354	0.05612	0.6298
26(a)	2.268	0.221	2.048
26(b)	0.08774	0.003374	0.1007
27(a)	0.05082	0.002226	0.01168
27(b)	0.844	0.01953	0.3369
28(a)	0.03412	0.000711	0.009281
28(b)	0.08477	0.01515	0.1506
29(a)	0.1084	0.005425	0.1252
29(b)	1.367	0.1345	1.962

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de potencia enzimática GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de potencia celular GLS IC ₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de proliferación celular GLS (μM)
30(a)	0.09279	0.006738	0.0716
30(b)	0.02096	0.000419	0.002009
31(a)	0.05016	0.000559	0.01646
31(b)	0.08615	0.03334	0.6241
32(a)	2.461	0.3003	2.956
32(b)	0.07069	0.00499	0.1069
33(a)	0.05018	0.007128	0.1684
33(b)	1.973	0.6899	5.538
34(a)	0.08811	0.01204	0.09311
34(b)	1.481	0.1685	2.898
35(a)	1.946	0.3372	7.133
35(b)	0.155	0.01873	0.4041

Ensayo d): Modelo de xenoinjerto de ratón

Monoterapia

5 Se trasplantaron ratones hembra Harlan Nude s.c. con células NSCLC NCI-H3122 humanas para determinar la actividad antitumoral *in vivo* de los inhibidores de GLS. Se inyectaron 5×10^6 células en Matrigel al 50% (BD Bioscience) por vía s.c. en el flanco izquierdo de los animales. Los animales fueron aleatorizados en grupos de 10-15 cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 200-30 \text{ mm}^3$ y comenzó el tratamiento. Los animales se dosificaron durante 17 días con 50 mg/kg una vez al día por vía peroral con el Ejemplo 2(a) como monoterapia. Los tumores se midieron dos veces por semana mediante un calibrador y el volumen de los tumores se calculó usando la fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{anchura} \times \text{anchura} \times \text{longitud}$). El significado estadístico se evaluó usando una prueba t de una cola. El Ejemplo 2 se formuló en un Polisorbato 80 al 1% y el pH se ajustó con HCl 1M hasta una concentración final de pH de pH 3.5. Los resultados del ensayo del Ejemplo 2(a) en el modelo de xenoinjerto de ratón NCI-H3122 se muestran en la Figura 2. Los datos se presentan como volumen tumoral medio con barras de error estándar medias calculadas. El tratamiento del xenoinjerto NCI-H3122 con la monoterapia del Ejemplo 2(a) da como resultado la inhibición del crecimiento *in vivo*.

Terapia de combinación

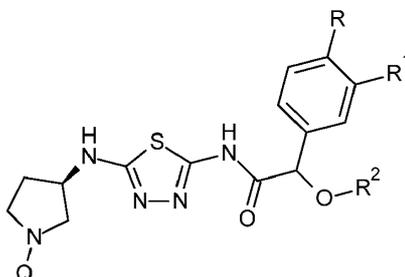
20 Se trasplantaron ratones Scid macho s.c. con células NSCLC NCI-H1703 humanas (ATCC-CRL-5889) para determinar la actividad antitumoral *in vivo* de los inhibidores de GLS. Se inyectaron 1×10^7 células en Matrigel al 50% (BD Bioscience) s.c. en el flanco izquierdo de los animales.

25 Los animales se asignaron al azar en grupos de 10-12 cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 200-300 \text{ mm}^3$ y comenzó el tratamiento. Los animales se dosificaron durante 16 días con 100 mg/kg una vez al día por vía peroral con el Ejemplo 2(a) como monoterapia o en combinación con Taxotere®. En el grupo dosificado con Taxotere®, los animales se dosificaron una vez a la semana por vía intravenosa, donde se administró Taxotere® 1 hora después de la dosis peroral del Ejemplo 2(a). Los tumores se midieron dos veces por semana mediante un calibrador y el volumen de los tumores se calculó usando la fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{anchura} \times \text{anchura} \times \text{longitud}$). El significado estadístico se evaluó usando una prueba t de una cola. El Taxotere® (Sanofi) se formuló en una solución salina fisiológica. El Ejemplo 2 se formuló en un Polisorbato 80 al 1% y el pH se ajustó con HCl 1M hasta una concentración final de pH de pH 3.5. Los resultados del ensayo del Ejemplo 2(a) en el modelo de xenoinjerto de ratón NCI-H1703 se muestran en la Figura 3. Los datos se presentan como volumen tumoral medio con barras de error estándar medias calculadas. El tratamiento

del xenoinjerto NCI-H1703 con la monoterapia del Ejemplo 2(a) da como resultado la inhibición del crecimiento *in vivo*. El tratamiento del xenoinjerto de NCI-H1703 con el Ejemplo 2(a) dosificado en combinación con un programa semanal de Taxotere® da como resultado una ligera regresión en comparación con el tratamiento de monoterapia con Taxotere®.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



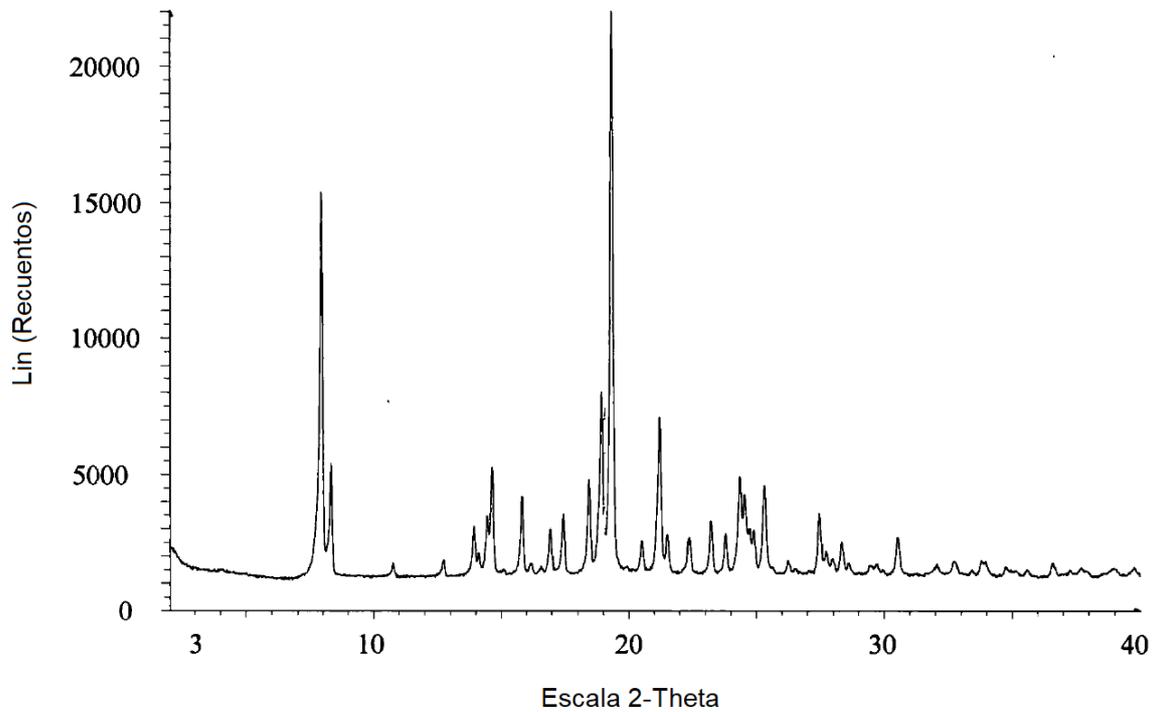
(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;
 R es hidro, fluoro o metoxi;
 R¹ es hidro, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y
 R² es metilo o etilo.
- 10 2. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, donde Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo.
3. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 2, donde Q es piridazin-3-ilo.
4. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R es hidro.
- 15 5. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es hidro.
6. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R¹ es metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 20 7. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 6, en donde R¹ es metoxi.
8. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R² es metilo.
9. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R² es etilo.
- 25 10. El compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 30 (2R)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

- (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 5 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- 10 (2R)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2S)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 15 (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 20 (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- 25 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
- (2S)-2-Etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;
- (2R)-2-Etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y al menos un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 30 12. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en terapia.
13. Un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento del cáncer.

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.



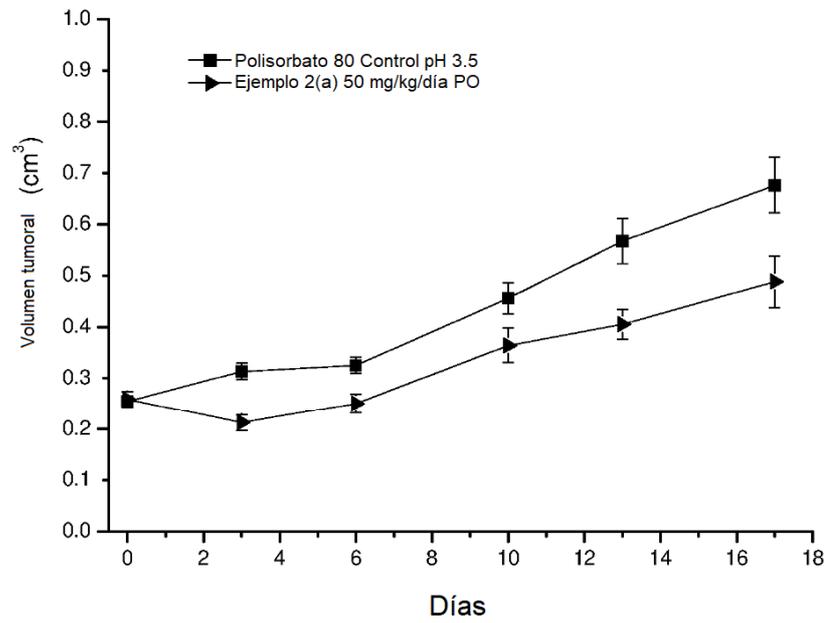


Figura 2: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de ratón por (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il] acetamida.

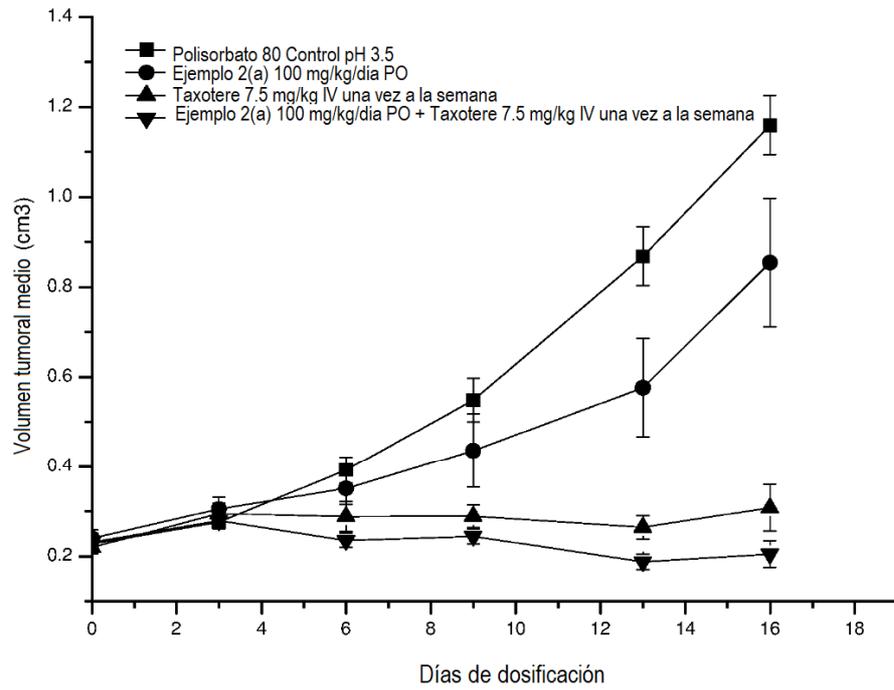


Figura 3: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto de ratón por (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida en combinación con Taxotere®.