

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 487**

51 Int. Cl.:

C07D 241/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)
A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)
A61P 17/06	(2006.01)
A61P 37/00	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.05.2015 PCT/CN2015/079753**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15180612**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2015 E 15800398 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018 EP 3148975**

54 Título: **Derivados de piperazina como moduladores de ror-gamma**

30 Prioridad:

28.05.2014 WO PCT/CN2014/000540

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.04.2019

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY
DEVELOPMENT LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB**

72 Inventor/es:

**DENG, JING;
LEI, HUI;
MA, XIN y
LIN, XICHEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 710 487 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de piperazina como moduladores de ror-gamma

La presente invención se refiere a nuevos moduladores del receptor huérfano gamma relacionado con los retinoides (ROR γ) y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

5 **Antecedentes de la invención**

Los receptores huérfanos relacionados con los retinoides (ROR) son factores de transcripción que pertenecen a la superfamilia de receptores nucleares de hormonas esteroideas (Jetten y Joo (2006) Adv. Dev. Biol. 16:313-355). La familia ROR consiste en tres miembros, ROR alfa (ROR α), ROR beta (ROR β) y ROR gamma (ROR γ), cada uno codificada por un gen distinto (RORA, RORB y RORC, respectivamente). Los ROR contienen cuatro dominios principales compartidos por la mayoría de los receptores nucleares: un dominio A/B N-terminal, un dominio de unión al ADN, un dominio de bisagra y un dominio de unión a ligando. Cada gen ROR genera varias isoformas que difieren solo en su dominio A / B N-terminal. Se han identificado dos isoformas de ROR γ : ROR γ 1 y ROR γ t (también conocido como ROR γ 2). ROR γ es un término usado para describir tanto ROR γ 1 como ROR γ t.

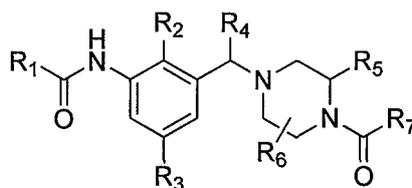
Mientras que ROR γ 1 se expresa en diversos tejidos, incluyendo timo, músculo, riñón e hígado, ROR γ t se expresa exclusivamente en las células del sistema inmunológico. ROR γ t se ha identificado como un regulador clave de la diferenciación de los linfocitos Th17. los linfocitos Th17 son un subconjunto de linfocitos T auxiliares que producen IL-17 y otras citocinas proinflamatorias. Se ha demostrado que las células Th17 tienen funciones clave en varios modelos de enfermedades autoinmunes en ratones, incluyendo encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) y artritis inducida por colágeno (AIC). Además, Se ha demostrado que los linfocitos Th17 o sus productos están asociados con la patología de diversos trastornos inflamatorios y autoinmunes humanos, incluyendo esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y asma (Jetten (2009) Nucl.Recept.Signal.7: documento e003; Manel y col., (2008) Nat. Immunol.9:641-649; Miossec y Kolls (2012) Nat.Rev.Drug.Discov. 10:763-776). La patogenia de las enfermedades crónicas autoinmunes, incluidas esclerosis múltiple artritis reumatoide, se debe a la rotura de la tolerancia a los antígenos propios y al desarrollo de linfocitos T efectores autoagresivos que infiltran los tejidos diana. Los estudios han demostrado que los linfocitos Th17 son uno de los impulsores importantes del proceso inflamatorio en la autoinmunidad específica de tejido (Steinman (2008) J. Exp. Med. 205:1517-1522; Leung y col., (2010) Cell. Mol. Immunol.7:182-189). Existen pruebas de que los linfocitos Th17 se activan durante el proceso de la enfermedad y son responsables de reclutar otros tipos de células inflamatorias, especialmente neutrófilos, para mediar en la patología en los tejidos diana (Korn y col., (2009) Annu. Rev. Immunol. 27:485-517).

ROR γ t desempeña un papel crucial en las respuestas patogénicas de los linfocitos Th17 (Ivanov y col., (2006) Cell 126:1121-1133). Los ratones deficientes en ROR γ t muestran muy pocas células Th17. Además, La deficiencia de ROR γ t dio como resultado una mejoría de la EAE. Soporte adicional para el papel de ROR γ t en la patogenia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias se puede encontrar en las siguientes referencias: Jetten y Joo (2006) Adv.Dev.Biol.16:313-355; Meier y col., (2007) Immunity 26:643-654; Aloisi y Pujol-Borrell (2006) Nat. Rev. Immunol. 6:205-217; Jager y col., (2009) J. Immunol.183:7169-7177; Serafini y col., (2004) Brain Pathol.14:164-174; Magliozzi y col., (2007) Brain 130:1089-1104; Barnes (2008) Nat.Rev.Immunol.8:183-192; Miossec y Kolls (2012) Nat.Rev.Drug.Discov.10:763-776.

A la luz del papel que desempeña ROR γ en la patogenia de las enfermedades, es deseable preparar compuestos que modulen la actividad de ROR γ , que puede ser utilizado en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ .

Sumario de la invención

La invención se refiere a nuevos moduladores de ROR γ y su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ . Específicamente, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I.

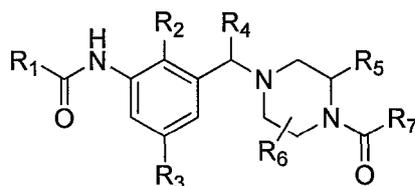


Fórmula I

45

en la que de R₁ a R₇ se definen a continuación y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La invención también se refiere a nuevos moduladores de ROR γ y a su uso en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ en los que los compuestos son conforme a la Fórmula II:



Fórmula II

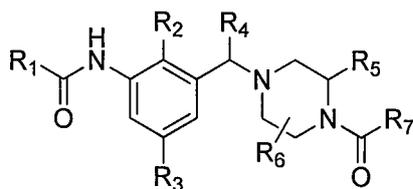
en la que de R₁ a R₇ se definen a continuación y a sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de Fórmula I y Fórmula II para el tratamiento de enfermedades mediadas por RORγ. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y espondilitis anquilosante.

10 La presente invención también proporciona el uso de compuestos de Fórmula I y Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento de enfermedades mediadas por RORγ. Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunes o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis y espondilitis anquilosante.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Fórmula I

15

en la que R₁ es:

- a) un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: C(O)NHR_f, CN, CHF₂ y CH₂F, y dicho R_f se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo; o
- 20 b) un heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: i) F y metilo, ii) CN y metilo, y iii) Cl y metilo; o
- c) un metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 25 i) un cicloalquilo C₄-C₆ sustituido con OH o dos F;
- ii) a heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente de 1 a 2 veces, con C(O)R_a, OH, CN, oxo o alquilo C₁-C₃, en el que dicho heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O y N, y dicho R_a es alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con metilo o etilo;
- 30 iii) una sulfona monocíclica de 4 a 6 miembros;
- iv) oxazolilo o isooxazolilo sustituido con metilo;
- v) difluorometoxi o difluoroetoxi; y
- vi) NR_aSO₂CH₃, en el que R_a es alquilo C₁-C₂; o
- d) un alquilo a C₂-C₅ sustituido con
- 35 i) SO₂R_b,
- ii) CF₃,
- iii) CN,
- iv) metoxi,
- v) OH,
- vi) C(O)NR_bR_b,
- vii) NR_bR_c,
- 40 viii) un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene un (1) oxígeno (O),
- ix) un ciclopropilo sustituido con CN, o
- x) O-CHF₂,

en el que Rb se selecciona independientemente entre metilo o etilo, y Rc es C(O)CH₃; o
 e) CH₂-O-Rd, en el que Rd es un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con i) metoxi, ii) CN, iii) CHF₂ o iv) ciclopropilo sustituido con CN; o
 f) cicloalquilo C3-C6 sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 i) NHC(O)CH₃,
 ii) SO₂CH₃,
 vii) OH y
 viii) alquilo C1-C3 sustituido con OH; o

- 10 g) un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene un (1) heteroátomo de nitrógeno (N), y opcionalmente un segundo heteroátomo que es oxígeno (O), en el que dicho heterocicloalquilo está sustituido con SO₂CH₃ o C(O)Re, y dicho Re es alquilo C₁-C₃; o
 h) - 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopirano;

R2 es alquilo C1-C3 o halo;

R3 es halo o CN;

- 15 R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H o metilo; y

R7 se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 - cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 - metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5; y
 - alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

La presente invención proporciona, en una realización, un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1 es:

- 25 a) heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂ o CN;
 b) heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, en el que dicho heteroarilo está sustituido con i) F y metilo, o ii) CN y metilo;
 c) alquilo C2-C3 sustituido con i) SO₂Rb, ii) CF₃, o iii) CN, en la que Rb es metilo o etilo; o
 d) metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 30 i) cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F;
 ii) heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente 1 o 2 veces con C(O)Ra, en el que dicho heterocicloalquilo contiene 1 O o 1 N, y dicho Ra es alquilo C1-C2;

R2 es alquilo C1-C3;

R3 es halo o CN;

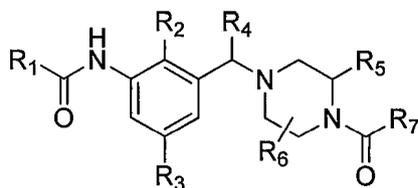
- 35 R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H; y

R7 es un cicloalquilo C3-C6 o un metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5.

- 40 La presente invención proporciona en otra realización para un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Fórmula Ia

en la que R1 es:

- 45 - heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: C(O)NH₂, CN, CHF₂ y CH₂F;
 - heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en:
 i) F y metilo, ii) CN y metilo, y iii) Cl y metilo;

- metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
 - i) cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F;
 - ii) heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con C(O)Ra, OH, CN, oxo o alquilo C1-C3, en el que dicho heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O y N, y dicho Ra es alquilo C1-C2 opcionalmente sustituido con metilo o etilo;
 - iii) sulfona monocíclica de 4 a 6 miembros;
 - iv) oxazolilo o isooxazolilo sustituido con metilo;
 - v) difluorometoxi o difluoroetoxi; y
 - vi) NRaSO₂CH₃, en el que Ra es alquilo C1-C2;
- 5
- 10 - C2-C5 alquilo sustituido con i) SO₂Rb, ii) CF₃, iii) CN, iv) metoxi, v) OH, vi) C(O)NRbRb, vii) NRbRc, viii) heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 O, ix) ciclopropilo sustituido con CN, o x) O-CHF₂, en el que Rb es metilo o etilo, y Rc es C(O)CH₃;
- CH₂-O-Rd, en el que Rd es C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido con i) metoxi, ii) CN, iii) CHF₂ o iv) ciclopropilo sustituido con CN;
- 15 - cicloalquilo C3-C6 sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: i) NHC(O)CH₃, ii) SO₂CH₃, iii) OH, y iv) alquilo C1-C3 sustituido con OH;
- heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo N, en el que dicho heterocicloalquilo está sustituido con SO₂CH₃ o C(O)Re, y dicho Re es alquilo C1-C3; o R1 es 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopyrano;
- 20 R2 es alquilo C1-C3 o halo;
- R3 es halo o CN;
- R4 es H;
- R5 es alquilo C1-C3;
- R6 es H o metilo; y
- 25 R7 se selecciona del grupo que consiste en:
 - cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 - metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5; y
 - alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.
- Una realización de la invención, es un compuesto de Fórmula Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R1 es:
- 30 - heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, en el que dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con C(O)NH₂ o CN;
- heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, en el que dicho heteroarilo está sustituido con i) F y metilo, o ii) CN y metilo;
- 35 - alquilo C2-C3 sustituido con i) SO₂Rb, ii) CF₃, o iii) CN, en la que Rb es metilo o etilo; o
- metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
 - i) cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F;
 - ii) heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con C(O)Ra, en el que dicho heterocicloalquilo contiene 1 O o 1 N, y dicho Ra es alquilo C1-C2;
- 40 R2 es alquilo C1-C3;
- R3 es halo o CN;
- R4 es H;
- R5 es alquilo C1-C3;
- R6 es H; y
- 45 R7 es i= cicloalquilo C3-C6 o ii) metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5.

Como se tratará más adelante en el presente documento, los compuestos de Fórmula Ia, y Fórmula III-IX son todos subconjuntos de Fórmula I. A menos que específicamente se indique lo contrario, todas las siguientes realizaciones son aplicables a todos los compuestos de Fórmula I, Fórmula Ia y Fórmulas III-IX. En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1 es a piridinilo sustituido con C(O)NH₂, o C(O)NHCH₃, o CN. En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en las que R1 es piridinilo sustituido con C(O)NH₂, o C(O)NHCH₃, preferentemente C(O)NH₂. En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en las que R1 es piridinilo sustituido con CN.

En una realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1 es metilo sustituido con tetrahydrofurano. En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R1 es metilo sustituido con hidroxiciclohexilo.

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R1 es un metilo sustituido con

difluorociclobutilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R1 es metilo sustituido con acetilpirrolidinilo. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R1 es un metilo sustituido con propionilazetidina.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, en la que R1 es un etilo sustituido con CF₃. En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R1 es propilo sustituido con CN. En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula I, en la que R1 es etilo sustituido con SO₂Rb en el que Rb es metilo o etilo. En una realización, Rb en el SO₂Rb es metilo.

En una realización, la invención también se refiere a compuestos de Fórmula I en la que R2 es metilo.

- 10 En una realización, la invención también se refiere un compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R3 es Cl. En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R3 es F. En una realización, la invención también se refiere un compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R3 es CN.

- 15 En una realización, la invención también se refiere un compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R5 es metilo. En una realización, la invención también se refiere un compuestos de cualquiera de los anteriores, en los que R6 es H.

En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R7 es un cicloalquilo C3-C6. En una realización, R7 es ciclopentilo. En otra realización, R7 es ciclohexilo.

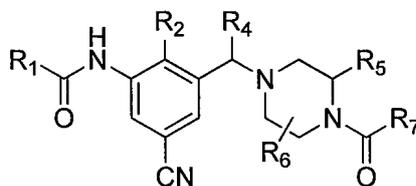
- 20 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de cualquiera de las realizaciones anteriores, en los que R7 es un metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. En una realización, el cicloalquilo C3-C5 es ciclopropilo. En una realización, R7 es a metilo sustituido con ciclopropilo.

En una realización, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se selecciona entre:

- 25 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(metilsulfonyl)butanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonyl)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3,3-
 30 difluorociclobutil)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-cianobutanamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-tetrahydrofurano-3-
 il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-tetrahydrofurano-3-
 35 il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1s,4R)-4-
 hidroxyciclohexil)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1r,4S)-4-
 hidroxyciclohexil)acetamida;
 40 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;
 45 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida;
 50 2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 metilfenil)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1-propionilazetididin-3-
 il)acetamida;
 (S)-N⁵-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida;
 55 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida; o
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula II

5 en la que

R1 es

- i) heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 N, dicho heteroarilo está sustituido con metilo o metoxi; o
- ii) fenilo sustituido con i) CN o ii) metilo sustituido con 1 a 3 F;

10 R2 es alquilo C1-C3;

R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H; y

R7 es i) cicloalquilo C3-C6; o ii) metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5.

En una realización, compuestos de Fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable, se selecciona entre:

- 15 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilisonicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidina-5-carboxamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metil-4-(spiro[2.3]hexano-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida;
 20 N-(3-(((3S)-4-(biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-ciano-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metoxinicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metoxinicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclobutanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 25 (S)-3-ciano-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida;
 o
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidina-5-carboxamida.

30 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

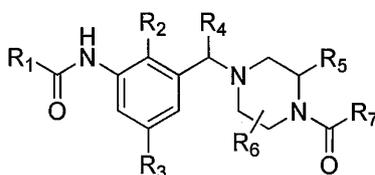
En una realización, la invención también se refiere a compuestos de Fórmula II en los que R2 es metilo.

En una realización, la invención también se refiere a compuestos de Fórmula II en los que R5 es metilo.

En una realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula II en los que R7 es a cicloalquilo C3-C6. En una realización, R7 es ciclopentilo. En otra realización, R7 es ciclohexilo.

35 En otra realización, la presente invención también se refiere a compuestos de Fórmula II en los que R7 es a metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. En una realización, el cicloalquilo C3-C5 es ciclopropilo. En otra realización, el cicloalquilo C3-C5 es ciclopentilo

La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula III

40

en la que

R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C(O)NRfRf, CN, CHF₂ y CH₂F;

Rf se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo;

R2 es alquilo C1-C3 o halo;

R3 es halo o CN;

R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H o metilo; y

R7 se selecciona del grupo que consiste en:

- un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
- un metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5; y
- un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula III, R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en C(O)NRfRf, CN, CHF₂ y CH₂F. En una realización, Rf se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo. En una realización ambos grupos Rf son hidrógeno. En otra realización uno de Rf es hidrógeno y el otro es metilo. En otra realización ambos grupos Rf son metilo.

En una realización, el anillo heteroarilo R1 de 6 miembros es a piridinilo o un anillo pirimidinilo. En otra realización, el anillo R1 es una piridina. En otra realización, el anillo R1 es un anillo de pirimidina.

En una realización el anillo de piridina es un anillo 2-piridinilo, 3-piridinilo o 4-piridinilo que está sustituido. En una realización, el anillo 3-piridinilo (también denominado nicotinamida cuando está acoplado con el enlace amida adyacente), y está sustituido en la posición 6 por ciano o C(O)NH₂ o C(O)NHCH₃. En otra realización el anillo de piridina es una isonicotinamida y está sustituida en la posición 2 adyacente por ciano.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula III, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula III, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es un ciclopropilmetilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula III, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula III, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula III, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula III, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula III, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

En una realización, un compuesto de fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida;

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida;

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida;

(S)-N⁵-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N⁵-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N⁵-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N⁵-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-N²-metilpiridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N⁵-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-N²-metilpiridin-2,5-dicarboxamida;

(S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-(fluorometil)nicotinamida;

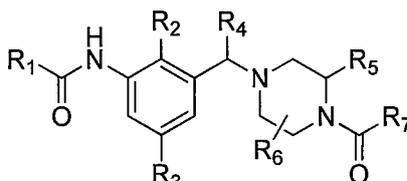
(S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-(fluorometil)nicotinamida;

(S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(difluorometil)isonicotinamida; o
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(difluorometil)isonicotinamida.

5

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



10

Fórmula IV

en los que R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: i) F y metilo, ii) CN y metilo, y iii) Cl y metilo;

15

R2 es alquilo C1-C3 o halo;

R3 es halo o CN;

R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H o metilo; y

20

R7 se selecciona entre el grupo que consiste en a cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo; UN metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5; y un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

Adecuadamente, para un compuesto de Fórmula IV, R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre F y metilo. En otra realización, R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre CN y metilo. En otra realización, R1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre Cl y metilo.

25

En una realización, el anillo heteroarilo R1 de 6 miembros es a piridinilo o un anillo pirimidinilo. En otra realización, el anillo R1 es una piridina. En otra realización, el anillo R1 es un anillo de pirimidina.

Cuando R1 es un piridinilo, está adecuadamente disustituido en la posición 5, 6 (denominándose el núcleo un derivado de nicotinamida). En una realización, el metilo está en la posición 6. En otra realización, el metilo está en la posición 5.

30

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IV, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IV, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es un ciclopropilmetilo.

35

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IV, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IV, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.

40

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IV, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IV, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IV, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

45

En una realización, un compuesto de fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

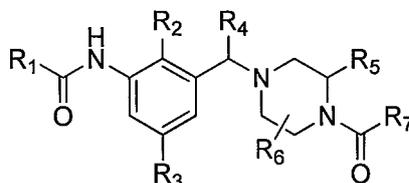
- (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 5 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 10 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-fluoro-3-((4-isobutiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-cloro-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 15 (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida; o
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 20 De forma adecuada, un compuesto de Fórmula IV es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 25 La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula V o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula V

en la que

- 30 R1 es un metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- i) un cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F;
 ii) un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente 1 o 2 veces, con C(O)Ra, OH, CN, oxo o alquilo C1-C3, en el que dicho heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O y N, y dicho Ra es alquilo C1-C2
 35 opcionalmente sustituido con metilo o etilo;
 iii) una sulfona monocíclica de 4 a 6 miembros;
 iv) oxazolilo o isooxazolilo sustituido con metilo;
 v) difluorometoxi o difluoroetoxi; y

NRa'SO₂CH₃, en la que Ra' es un alquilo C1-C2;

40 R2 es alquilo C1-C3 o halo;

R3 es halo o CN;

R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

R6 es H o metilo; y

- 45 R7 se selecciona del grupo que consiste en

- i) un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 ii) un metilo sustituido con un cicloalquilo C3-C5; y
 iii) un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

- 50 De forma adecuada, para compuestos de Fórmula V, R1 es un metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:

- i) un cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F;
- ii) un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido con C(O)Ra, OH, CN, oxo o alquilo C1-C3, en el que dicho heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos cada uno seleccionado independientemente entre O y N, y dicho Ra es alquilo C1-C2 opcionalmente sustituido con metilo o etilo;
- iii) una sulfona monocíclica de 4 a 6 miembros;
- iv) oxazolilo o isooxazolilo sustituido con metilo;
- v) difluorometoxi o difluoroetoxi; y
- vi) NRa'SO₂CH₃, en el que Ra' es un alquilo C1-C2.

En una realización, R1 es un metilo sustituido con un anillo cicloalquilo C4-C6 sustituido con OH o dos F. En una realización, el anillo C4-C6 es un anillo ciclohexilo. En otra realización, el anillo C4-C6 es un anillo ciclobutilo.

En una realización, R1 es un metilo sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido una o más veces, adecuadamente 1 o 2 veces, con C(O)Ra, OH, CN, oxo o alquilo C1-C3; el anillo heterocicloalquilo contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente cada uno de ellos entre O y N, y Ra es un alquilo C1-C2 opcionalmente sustituido con metilo o etilo. En otra realización, el anillo heterocicloalquilo es un anillo heterocicloalquilo de 4 o 5 miembros. El anillo alquilo heterocíclico de 4 a 5 miembros está opcionalmente sustituido con C(O)Ra, en el que dicho heterocicloalquilo contiene un O o aun N, y dicho Ra es alquilo C1-C2. Se reconoce que la sustitución en el anillo heterocíclico puede estar en un anillo de carbono o en el anillo de nitrógeno, tal como en un anillo 1-acetilpirrolidin-3-ilo, etc.

En una realización, el anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros es un anillo tetrahidro-2H-pirano, tal como un tetrahidro-2H-piran-2-ilo, un tetrahidro-2H-piran-4-ilo o un tetrahidro-2H-piran-3-ilo; un anillo tetrahidrofuranilo, tal como tetrahidrofurano-2-ilo o tetrahidrofurano-3-ilo; un morfolino; un pirrolidinilo, tal como un pirrolidin-1-ilo o un pirrolidin-3-ilo; o un anillo oxazolidinilo, tal como un oxazolidin-3-ilo.

En una realización, el R1 metilo sustituido con un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros está sustituido con oxo. En otra realización, R1 metilo sustituido por un anillo a heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros está sustituido con C(O)Ra. En otra realización, el R1 metilo sustituido por un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros está disustituido con un oxo y un alquilo C1-C3, adecuadamente metilo o etilo. En una realización, el R1 metilo sustituido por un anillo heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros es un anillo pirrolidinilo disustituido con oxo y metilo o etilo. Se reconoce que el nitrógeno en el anillo heterocíclico puede estar sustituido por el sustituyente opcional, tal como el alquilo C1-3, por ejemplo, un 1-metil-2-oxopirrolidin-3-ilo, o un 1-etil-5-oxopirrolidin-3-ilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula V, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopropilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula V, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es un grupo ciclopropilmetilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula V, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula V, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un alquilo C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula V, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula V, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula V, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

En una realización, un compuesto de fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxetan-3-il)acetamida;
- N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(tetrahidrofurano-2-il)propanamida;
- N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(tetrahidrofurano-2-il)propanamida;
- N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-2-

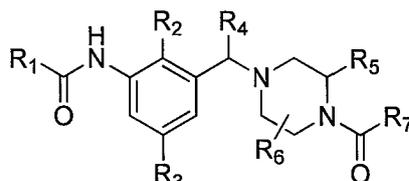
il)acetamida;
 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydrofurano-2-il)acetamida;
 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 5 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida;
 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida;
 10 cis-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiciclopentil)acetamida;
 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiciclohexil)acetamida;
 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(hexahidrofuro [2,3-b] furan-3-il)acetamida;
 15 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-metiloxazol-4-il)acetamida;
 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-metiloxazol-4-il)acetamida;
 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metilsoxazol-5-il)acetamida;
 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metilsoxazol-5-il)acetamida;
 20 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydrofurano-2-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydrofurano-2-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 25 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 30 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida;
 35 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(5-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(5-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida;
 40 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 45 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-metiltetrahydrofurano-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 50 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida;
 55 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-oxooxazolidin-3-

- il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
 N-(5-ciano-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- 5 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-oxomorfolino)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetamida;
- 10 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida;
 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida;
- 15 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-cianobutanamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- 20 N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
 N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
 N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida;
- 25 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1s,4R)-4-idroxiciclohexil)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1r,4S)-4-idroxiciclohexil)acetamida;
 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-((1r,4S)-4-idroxiciclohexil)acetamida;
- 30 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-((1s,4R)-4-idroxiciclohexil)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)acetamida;
- 35 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-etil-5-oxopirrolidin-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-etil-5-oxopirrolidin-3-il)acetamida;
- 40 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)acetamida; E69
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)acetamida;
- 45 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-idroxiciclohexil)acetamida;
 & (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-idroxiciclohexil)acetamida;
 ces N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-idroxiciclopentil)acetamida;
 trans N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-idroxiciclopentil)acetamida;
- 50 Cis (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-idroxiciclobutil)acetamida;
 trans (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-idroxiciclobutil)acetamida;
- 55 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-idroxiciclohexil)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-idroxiacetidin-1-il)acetamida;
- 60 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotetrahidrotiofen-2-il)acetamida;
- 65 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-3-il)acetamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-

- tiopiran-3-il)acetamida;
 2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 metilfenil)acetamida;
 5 (S)-2-(1-acetilazetidín-3-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-(4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(N-
 metilmetilsulfonamido)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-(4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(N-
 metilmetilsulfonamido)acetamida;
 10 2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida;
 2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metil-
 fenil)acetamida;
 15 2-((R)-1-acetilpirrolidin-2-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida;
 2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida;
 2-((S)-1-acetilpiperidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida; o
 20 2-((R)-1-acetilpiperidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-
 metilfenil)acetamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula V, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula VI o una sal farmacéuticamente
 25 aceptable del mismo:



Fórmula VI

en los que R1 es un alquilo C2-C5 sustituido con

- 30 i) SO₂Rb,
 ii) CF₃,
 iii) CN,
 iv) metoxi,
 v) OH,
 vi) C(O)NRbRb,
 35 vii) NRbRc
 viii) un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene un oxígeno
 ix) ciclopropilo sustituido con CN, o
 x) O-CHF₂,

Rb se selecciona independientemente entre metilo o etilo,

40 Rc es -C(O)CH₃;

R2 es un alquilo C1-C3 o halo;

R3 es halo o CN;

R4 es H;

R5 es alquilo C1-C3;

45 R6 es H o metilo; y

R7 se selecciona del grupo que consiste en

- i) un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 ii) un metilo sustituido con un cicloalquilo C3-C5; y
 iii) un alquilo de C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

50 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VI, R1 es un alquilo a C2-C5 sustituido con

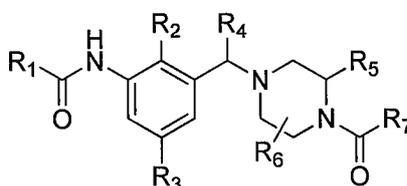
- i) SO₂Rb,

- ii) CF₃,
 iii) CN,
 iv) metoxi,
 v) OH,
 5 vi) C(O)NRbRb,
 vii) NRbRc
 viii) un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 O,
 ix) ciclopropilo sustituido con CN, o
 x) O-CHF₂.
- 10 De forma adecuada, Rb se selecciona independientemente entre metilo o etilo.
 De forma adecuada, Rc es -C(O)CH₃.
- La cadena de carbonos de alquilo R1 C2-C5 puede ser ramificada o lineal. En una realización, el alquilo C3-C5 es una cadena ramificada. De forma adecuada, el carbono de alquilo C2-C5 es etilo, propilo, butilo o isobutilo.
- 15 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VI, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.
- De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VI, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es un ciclopropilmetilo.
- 20 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VI, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.
- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VI, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un alquilo C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.
- 25 De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VI, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.
- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VI, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.
- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VI, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.
- 30 En una realización, un compuesto de fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:
- N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-2-il)propanamida;
 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-2-il)propanamida;
 35 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-metoxibutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-metoxibutanamida;
 40 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-metoxibutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(1-cianociclopropil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-ciano-4-metilpentanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida;
 45 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(metilsulfonil)butanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutanamida;
 50 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopentilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopentilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida;
 55 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5,5,5-trifluoropentanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-cianobutanamida,

- (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-cianobutanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-ciano-4-metilpentanamida;
 (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(spiro[2.3]hexano-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-
 5 (metilsulfonil)propanamida;
 N-(3-(((3S)-4-(biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-3-
 (metilsulfonil)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(N-metilacetamido)
 propanamida;
 10 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(N-metilacetamido)
 butanamida; o
 (S)-N¹-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-N⁴,N⁴-dimetil-succinamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula VII

en la que

- 18 R1 es -CH₂-O-Rd,
 20 Rd es un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con i) metoxi, ii) CN, iii) CHF₂ o iv) ciclopropilo sustituido con CN; R2 es alquilo C1-C3 o halo;
 R3 es halo o CN;
 R4 es H;
 R5 es alquilo C1-C3;
 25 R6 es H o metilo; y
 R7 se selecciona del grupo que consiste en
- i) un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 ii) un metilo sustituido con un cicloalquilo C3-C5; y
 iii) un alquilo de C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.
- 30 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VII, R1 es -CH₂-O-Rd, y Rd es un alquilo C1-C4 opcionalmente sustituido con i) metoxi, ii) CN, iii) CHF₂ o iv) ciclopropilo sustituido con CN. La cadena de carbonos de alquilo Rd C1-4 puede ser ramificada o lineal. En una realización, La cadena de carbono C1-C4 es metilo o es un grupo metileno. Cuando el grupo alquilo C1-C4 de Rd está sustituido con un ciclopropilo, se reconoce que el ciano puede estar sustituido en la posición 1 del anillo del ciclopropilo (la misma posición que la cadena de carbono C1-4).
- 35 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VII, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.
- De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VII, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es a metil ciclopropilo.
- 40 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VII, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.
- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VII, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un alquilo C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.
- 45 De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VII, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VII, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

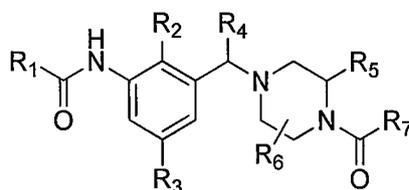
De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VII, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

En una realización, un compuesto de fórmula VI se selecciona entre:

- 5 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(difluorometoxi)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(difluorometoxi)propanamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1-
 cianociclopropil)metoxi)acetamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)acetamida;
 10 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-ciano-2-
 metilpropoxi)acetamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VI, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula VIII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula VIII

en la que

- 20 R1 es un cicloalquilo C3-C6 sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en i)- NHC(O)CH₃, ii) SO₂CH₃, iii) OH, y iv) alquilo C1-C3 sustituido con OH;
 R2 es alquilo C1-C3 o halo;
 R3 es halo o CN;
 R4 es H;
 R5 es alquilo C1-C3;
 25 R6 es H o metilo; y
 R7 se selecciona del grupo que consiste en
 i) un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 ii) un metilo sustituido con un cicloalquilo C3-C5; y
 iii) un alquilo de C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

- 30 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VIII, R1 es un cicloalquilo C3-C6 sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en i)- NHC(O)CH₃, ii) -SO₂CH₃, iii) -OH, y iv) un alquilo C1-C3 sustituido con OH.

- De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VIII, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.

- De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VIII, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es a metil ciclopropilo.

- De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula VIII, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.

- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VIII, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un alquilo C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.

- De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VIII, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VIII, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

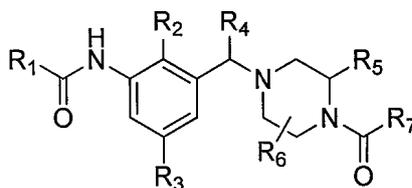
De forma adecuada, para compuestos de Fórmula VIII, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

En una realización, un compuesto de fórmula VIII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- 5 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(metilsulfonyl)ciclobutanocarboxamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)ciclobutanocarboxamida;
 (1r,3S)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 10 metilfenil)ciclobutanocarboxamida;
 (1r,3S)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 metilfenil)ciclobutanocarboxamida;
 (1s,3R)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 metilfenil)ciclobutanocarboxamida;
 15 (1s,3R)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-
 metilfenil)ciclobutanocarboxamida;
 (cis) N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-
 il)ciclopropanocarboxamida; o
 20 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-
 il)ciclopropanocarboxamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula VIII, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona, en otro aspecto, un compuesto de Fórmula IX o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula IX

en la que

- 30 R1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene un (1) heteroátomo de nitrógeno (N), y
 opcionalmente, un heteroátomo adicional que es oxígeno (O), en el que dicho heterocicloalquilo está sustituido
 con SO₂CH₃ o C(O)Re, y dicho Re es un alquilo C1-C3; o
 R1 es un 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopyrano;
 R2 es alquilo C1-C3 o halo;
 R3 es halo o CN;
 R4 es H;
 35 R5 es alquilo C1-C3;
 R6 es H o metilo; y
 R7 se selecciona del grupo que consiste en

- 40 i) un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con metilo;
 ii) un metilo sustituido con un cicloalquilo C3-C5; y
 iii) un alquilo de C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F.

En una realización de la invención, R1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene un (1) heteroátomo de nitrógeno (N) y, opcionalmente, un heteroátomo adicional que es oxígeno (O), y en el que dicho anillo heterocicloalquilo está sustituido con SO₂CH₃ o C(O)Re, y Re es un alquilo C1-C3. Adecuadamente, cuando R1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros es un anillo piperidinilo, un anillo pirrolidonilo o un anillo azetidínilo. De forma adecuada, el anillo es un anillo piperidinilo o anillo pirrolidonilo. En otra realización, el anillo es un anillo morfolinilo. Se reconoce que el átomo de carbono del anillo o el átomo de nitrógeno del anillo del anillo heterocíclico puede estar sustituido.

En otra realización, R1 es un 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopyrano.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IX, R7 es un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con

metilo. El cicloalquilo C3-C6 que puede estar opcionalmente sustituido es, adecuadamente, un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, el anillo R7 es un anillo ciclopentilo. En otra realización, R7 es un anillo ciclopropilo.

De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IX, R7 es metilo sustituido con cicloalquilo C3-C5. De forma adecuada, el anillo C3-C5 es un anillo ciclopropilo o ciclopentilo. En una realización, R7 es un ciclopropilmetilo.

- 5 De forma adecuada, para un compuesto de Fórmula IX, R7 es un alquilo C2 o C3 opcionalmente sustituido con dos F, la cadena alquilo es una cadena de carbono C3 lineal o ramificada, tal como propilo o isopropilo. En una realización, el primer carbono en la cadena unida al carbonilo es el opcionalmente sustituido con dos fluoros.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IX, R2 es alquilo C1-C3 o halo. En una realización, R2 es un alquilo C1-C3. En otra realización, R2 es metilo.

- 10 De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IX, R3 es halo o CN. En una realización, R3 es halo. En otra realización, R3 es flúor o cloro. En una realización, R3 es flúor. En otra realización, R3 es cloro. En otra realización, R3 es ciano. En una realización, cuando R3 es flúor, cloro o ciano, R2 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IX, R5 es alquilo C1-C3. En una realización, R5 es metilo.

De forma adecuada, para los compuestos de Fórmula IX, R6 es H o metilo. En una realización, R6 es hidrógeno.

- 15 En una realización, un compuesto de fórmula IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se selecciona entre:

- (S)-1-acetil-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)azetidina-3-carboxamida;
- 20 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1-propionilazetidina-3-il)acetamida;
- (R) -1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida;
- (S) -1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida;
- 25 (R) -1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida;
- (S) -1-acetil-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-4-carboxamida;
- (S)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida;
- 30 (R) -1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida;
- (S) -1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida;
- 35 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-1-propionilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-1-isobutirilpirrolidina-2-carboxamida;
- (S)-2-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida;
- 40 4-Acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)morfolina-2-carboxamida;
- 4-Acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)morfolina-2-carboxamida;
- 45 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-(metilsulfonyl)azetidina-3-carboxamida;
- 1,1-dióxido de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)tetrahidro-2H-tiopiran-4-carboxamida; o
- 50 1,1-dióxido de N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)tetrahidro-2H-tiopiran-3-carboxamida.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IX, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos fuera del alcance de las Fórmulas I-IX incluyen:

- 55 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Términos y definiciones

"Alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturado monovalente que tiene el número especificado de átomos miembros. Por ejemplo, alquilo C1-C6 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos del miembro. Los grupos heterocíclico pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en el presente documento. Los grupos alquilo como se usan en el presente documento pueden ser lineales o ramificados. Grupos alquilo ramificados representativos tienen una, dos o tres ramas. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (n-propilo e isopropilo), butilo (n-butilo, isobutilo y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo y neopentilo), y hexilo.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembros. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos en puente o fusionados. Por ejemplo, cicloalquilo C3-C7 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos de miembro. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en el presente documento. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Exceso enantiomérico" o "ee" es el exceso de un enantiómero sobre el otro expresado en forma de porcentaje. Como resultado, dado que ambos enantiómeros están presentes en cantidades iguales en una mezcla racémica, el exceso enantiomérico es cero (0 % ee). Sin embargo, si un enantiómero se enriqueció de manera que constituya el 95 % del producto, entonces el exceso enantiomérico sería 90 % ee (la cantidad del enantiómero enriquecido, 95 %, menos la cantidad del otro enantiómero, 5 %).

"Enantioméricamente puro" se refiere a productos cuyo exceso enantiomérico es 99 % ee o superior.

"Semivida" se refiere al tiempo requerido para que la mitad de una cantidad de una sustancia se convierta en otra especie químicamente distinta *in vitro* o *in vivo*.

"Halo" se refiere al halógeno radicales flúor, cloro, bromo y yodo.

"Heteroarilo" se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos de miembro en el anillo. Los anillos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los anillos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en el presente documento. Los anillos heteroarilo son sistemas de anillos monocíclicos o sistemas de anillos bicíclicos en puente o fusionados. Los anillos heteroarilo monocíclico tienen de 5 a 7 átomos de miembro. Los anillos heteroarilo bicíclico tienen de 7 a 11 átomos de miembro. Los anillos heteroarílicos bicíclicos incluyen los anillos en los que el fenilo y un anillo heterocicloalquilo monocíclico están unidos formando un sistema de anillo bicíclico fusionado, espiro o en puentes y los anillos en los que un anillo heteroarilo monocíclico y un cicloalquilo monocíclico, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo están unidos formando un sistema de anillo bicíclico fusionado, espiro o en puentes. Los ejemplos adecuados de heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinnolinilo, benzoimidazolilo, furopiridinilo y naftiridinilo. Los ejemplos adecuados de heteroarilos de 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo.

Los ejemplos adecuados de heteroarilos de 5 miembros incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo y tetrazolilo.

"Heteroátomo" se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno, también abreviado en el presente documento como N, S u O respectivamente.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo saturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos as átomos de miembro en el anillo, a menos que se indique otra cosa. Los anillos heterocicloalquilos no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en el presente documento. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillo monocíclicos o son sistemas de anillos bicíclicos fusionados, espiro o en puentes. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos tienen de 4 a 7 átomos de miembro. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos tienen de 7 a 11 átomos de miembro. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, piranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, azepinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-ditianilo, azetidínilo, oxetanilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, y oxabiciclo[2.2.1]heptilo.

"Átomos miembro" se refiere al átomo o átomos que forman una cadena o anillo. Cuando más de un átomo miembro está presente en una cadena y dentro de un anillo, cada átomo miembro está unido covalentemente a un átomo miembro adyacente en la cadena o anillo. Átomos que forman un grupo sustituyente en una cadena o anillo no son átomos miembro en la cadena o anillo.

"Opcionalmente sustituido" indica que un grupo, tal como alquilo, alqueno, alquínilo, arilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heteroarilo, puede estar no sustituido o el grupo puede estar sustituido con uno o

más sustituyentes como se ha definido.

"RORy" se refiere a todas las isoformas codificadas por el gen RORC que incluyen n RORy1 y RORyt.

"Modulador de RORy" se refiere a un compuesto químico que inhibe, tanto directa como indirectamente, la actividad de RORy. Los moduladores de RORy incluyen antagonistas y agonistas inversos de RORy.

5 **"Farmacéuticamente aceptable"** se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y formas de dosificación que son, dentro del ámbito del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

10 **"Sustituido"** en referencia a un grupo indica que uno o más átomos de hidrógeno unidos a un átomo miembro dentro del grupo se reemplazan con un sustituyente seleccionado del grupo de sustituyentes definidos. Debe entenderse que el término "sustituido" incluye la condición implícita de que dicha sustitución es conforme a la Valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente y que la sustitución tiene como resultado un compuesto estable (es decir, uno que no sufre de forma espontánea transformación mediante, tal como mediante reordenamiento, ciclación, o eliminación y que sea lo suficientemente robusta para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción). Cuando se indica que un grupo puede contener uno o más sustituyentes, uno o más átomos apropiados (según corresponda) dentro del grupo pueden estar sustituidos. Además, un átomo sencillo dentro del grupo puede estar sustituido con más de un sustituyente, siempre que dicha sustitución se realice de acuerdo con la valencia permitida del átomo.

20 Los compuestos de acuerdo con la fórmula I puede contener uno o más centros asimétricos (también denominado centro quiral) y pueden, por lo tanto, existir en forma de enantiómeros individuales, diaestereómeros u otras formas estereoisoméricas, o en forma de mezclas de los mismos. Los centros quirales, tal como átomos de carbono quirales, pueden también estar presentes en un sustituyente como un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar todos los estereoisómeros individuales y todas sus mezclas. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la fórmula I que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enriquecidas enantioméricamente o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

30 Los estereoisómeros individuales de un compuesto de acuerdo con la Fórmula I que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, tal resolución puede llevarse a cabo (1) por formación de sales diastereoisoméricas, complejos u otros derivados; (2) mediante reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo por oxidación o reducción enzimática; o (3) por cromatografía de gas-líquido o de líquidos en un entorno quiral, por ejemplo, en un soporte quiral tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. El experto en la técnica apreciará que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos en lo que antecede, se requiere una etapa más para liberar la forma deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

40 Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) pueden también contener enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la Fórmula I, o en cualquier estructura química ilustrada en el presente documento, no se especifica, la estructura pretende abarcar el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z) y todas las mezclas del mismo. De forma análoga, todas las formas tautoméricas también están incluidas en la fórmula I bien existan dichos tautómeros en equilibrio o predominantemente en una forma.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I pueden estar presentes como una base libre o un ácido libre.

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener un grupo funcional ácido. En algunas otras realizaciones, los compuestos de acuerdo con la fórmula I pueden contener un grupo funcional básico. Por lo tanto, el experto en la técnica apreciará que se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I o II. De hecho, en determinadas realizaciones de la invención, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la fórmula I o II se pueden preferir sobre la base libre o el ácido libre respectivos porque dichas sales pueden impartir mayor estabilidad o solubilidad a la molécula, de modo que se facilita la formulación en una forma de dosificación. En consecuencia, la invención se refiere además al uso de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I o II.

55 Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y que exhiben efectos toxicológicos indeseados mínimos. Estas sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales del compuesto, o mediante la reacción por separado del compuesto purificado en su forma de ácido libre o de

base libre con una base o ácido adecuado, respectivamente. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las descritas por Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977) 66, págs. 1-19.

5 Las sales de los compuestos desvelados que contienen una amina básica u otro grupo funcional básico pueden prepararse mediante cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinnámico, ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico o similares. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, benzoatos de metilo, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos mandelatos, y sulfonatos, tales como xilenosulfonatos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos y naftaleno-2-sulfonatos.

20 Las sales de los compuestos desvelados que contienen un grupo funcional ácido se pueden preparar haciendo reaccionar con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar con una base que da un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metales alcalinos (especialmente sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (especialmente sales de calcio y de magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales hechas de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tal como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)amina, tri-(2-hidroxi-etil)amina, procaína, dibencilpiperidina, deshidroabietilamina, *N,N'*-bisdehidroabietilamina, glucamina, *N*-metilglucamina, colidina, colina, quinina, quinolina y aminoácido básico, tal como lisina y arginina.

30 Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención y se debe considerar que forman un aspecto adicional de la invención. Estas sales, tales como trifluoroacetato, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Si un compuesto de la invención que contiene una amina básica u otro grupo funcional básico se aísla como una sal, la forma de base libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, adecuadamente una base inorgánica u orgánica que tiene una pK_a más alta que la forma de base libre del compuesto. De manera similar, si un compuesto de la invención que contiene un grupo funcional ácido se aísla como una sal, la forma de ácido libre correspondiente de ese compuesto se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica, incluyendo el tratamiento de la sal con un ácido inorgánico u orgánico, adecuadamente un ácido inorgánico u orgánico que tiene una pK_a más bajo que la forma de ácido libre del compuesto.

40 Como se usa en el presente documento, el término "compuestos de la invención" significa tanto los compuestos de acuerdo con la Fórmula I y II (como una base libre o ácido libre), como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El término "un compuesto de la invención" también aparece en el presente documento y se refiere tanto a un compuesto de acuerdo con la Fórmula I o II (como una base libre o ácido libre), como a sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 La invención también incluye varias formas deuteradas de los compuestos de Fórmula I. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede reemplazarse independientemente con un átomo de deuterio. Un experto en la técnica sabrá cómo sintetizar formas deuteradas de los compuestos de Fórmula I. Los materiales de partida deuterados disponibles comercialmente pueden emplearse en la preparación de formas deuteradas de los compuestos de Fórmula I, o pueden sintetizarse usando procedimientos convencionales. Técnicas que emplean reactivos deuterados (por ejemplo, deuteruro de aluminio y litio).

50 Los compuestos de la invención pueden existir en forma sólida o líquida. En estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el técnico experto apreciará que se pueden formar solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la red cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar solventes no acuosos como el etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden involucrar agua como el disolvente que se incorpora a la red cristalina. Los solvatos en los que el disolvente que se incorpora en la red cristalina es agua normalmente se denominan "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos esos solvatos.

El experto en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de la invención que existen en forma cristalina, incluidos los diversos solvatos de los mismos, pueden exhibir polimorfismo (es decir, la capacidad para producirse en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas normalmente se conocen como "polimorfos". La invención incluye todos esos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química, pero difieren en su empaquetado, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Polimorfos, por lo tanto, puede tener diferentes propiedades físicas como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Normalmente los polimorfos exhiben diferentes puntos de fusión, espectros IR y patrones de difracción en polvo de rayos X, que pueden usarse para la identificación. El experto en la materia apreciará que se pueden producir diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones o reactivos de reacción, usados en la preparación del compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, presión o el disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo se puede convertir de forma espontánea en otro polimorfo en ciertas condiciones.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden utilizar solos o junto con otros agentes terapéuticos. Por tanto, los tratamientos de combinación de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula I o una sal y farmacéuticamente aceptable de la misma y el uso de al menos otro agente terapéuticamente activo. Los compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y el uno o más agentes terapéuticamente activos se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, se puede realizar de forma simultánea o secuencial en cualquier orden.

En un aspecto adicional, se proporciona un producto de combinación que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más de otros agentes terapéuticamente activos y, opcionalmente, un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

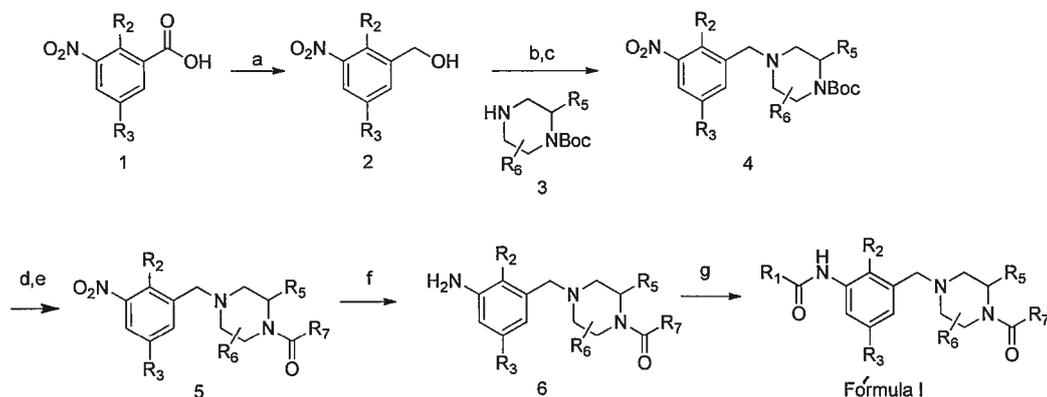
Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen, pero sin limitación, (1) inhibidores de TNF-alfa; (2) inhibidores no selectivos de COX-1/COX-2; (3) inhibidores de COX-2; (4) otros agentes para tratar enfermedades inflamatorias y enfermedades autoinmunitarias, incluyendo glucocorticoides, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, penicilamina, buclamina, actarit, mizoribina, lobenzarit, ciclesonida, hidroxicloquina, d-penicilamina, aurotiomalato, auranofina u oro parenteral u oral, ciclofosfamida, Lymphostat-B, inhibidores de BAFF / APRIL, tal como belimumab, y CTLA-4-Ig o miméticos de los mismos; (5) inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o un antagonista de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP); (6) antagonista del receptor de LTD4; (7) inhibidor de PDE4; (8) antagonistas del receptor H1 antihistamínico; (9) agonista de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 ; (10) agentes anticolinérgicos; (11) agonistas del adrenoceptor β ; (12) mimético del factor de crecimiento de tipo insulina I (IGF-1); (13) glucocorticosteroides; (14) inhibidores de quinasa, tal como inhibidores de una Janus quinasa (por ejemplo, JAK 1 y/o JAK2 y/o JAK 3 y/o TYK2), p38 MAPK e IKK2; (15) productos biológicos dirigidos a los linfocitos B, tal como rituximab; (16) moduladores de coestimulación selectiva, tal como abatacept; (17) inhibidores de la interleucina, tales como anakinra IL-1 inhibidor, inhibidores de la IL-6 tocilizumab o sirukumab, ustekinumab, inhibidor de IL-12 / IL-23, inhibidor de IL-23 guselkumab y anticuerpos anti-IL17; (18) anticuerpos anti-GM-CSF; (19) bloqueo de puntos de control y otras inmunoterapias, tales como anticuerpos anti-PD-1 / anti-PD-L1, incluyendo pembrolizumab y nivolumab, y anticuerpos anti-CTLA4, incluyendo ipilimumab; (20) inhibidores de BET, tales como GSK525762; y (21) otros agentes oncológicos, tal como fluorouracilo, bevacizumab, clorhidrato de irinotecán, capecitabina, cetuximab, ramucirumab, oxaliplatino, leucovorina cálcica, panitumumab, regorafenib, zivafibercept, trastuzumab, mesilato de imatinib, sunitinib malato, tosilato de sorafenib, paclitaxel, everolimus, erlotinib clorhidrato, gemcitabina clorhidrato, mitomicina C, dabrafenib, trametinib, lapatinib, ofatumumab, topotecán, clorhidrato de doxorubicina e ibrutinib.

Preparación de compuestos

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden preparar usando síntesis orgánica convencional. Las rutas sintéticas adecuadas se representan a continuación en el siguiente esquema de reacción general.

El experto en la materia apreciará que si un sustituyente descrito en el presente documento no es compatible con los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede estar protegido con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un compuesto intermedio o compuesto diana deseado. Los grupos protectores adecuados y los procedimientos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando tales grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica; ejemplo de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos ejemplos, se puede seleccionar un sustituyente específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción utilizadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que bien es de utilidad en un compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en el compuesto diana.

Esquema 1

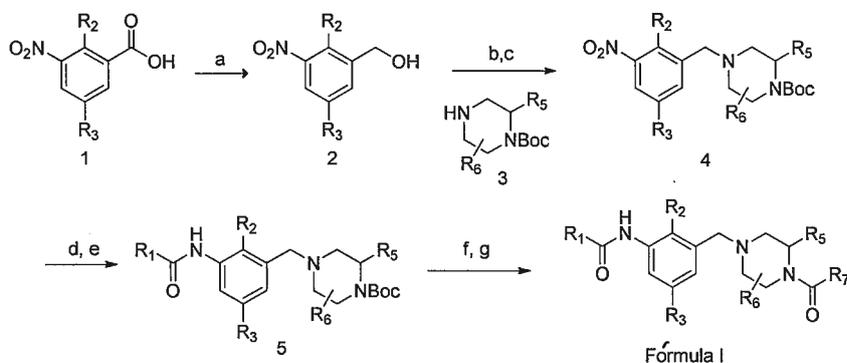


[Condiciones de ejemplo: a) BH_3 -THF, THF, 0 °C-TA; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , 3; d) HCl, MeOH; e) $\text{R}_7\text{CO}_2\text{H}$, DIPEA, HATU, DMF; f) Fe, HOAc, 60 °C; g) $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$, DIPEA, HATU, DMF.]

5 El Esquema 1 representa un esquema de reacción general para preparar compuestos de Fórmula I en los que R1 a R7 son como se ha definido anteriormente. El material de partida o los reactivos descritos están disponibles comercialmente o están hechos de materiales de partida disponibles comercialmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

10 Los ácidos benzoicos 1 se pueden reducir con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ para proporcionar alcohol benílico 2. El alcohol 2 se puede oxidar mediante PCC al correspondiente aldehído seguido de una aminación reductora con 3 para proporcionar el compuesto nitro 4. La protección de Boc de 4 puede eliminarse mediante tratamiento con HCl y la amina resultante reaccionar con diversos ácidos para proporcionar el compuesto nitro 5. El compuesto nitro 5 se puede reducir a la amina 6, que luego se hace reaccionar con varios ácidos para dar los compuestos finales de Fórmula I.

Esquema 2



15 [Condiciones de ejemplo: a) BH_3 -THF, THF, 0 °C-TA; b) PCC, CH_2Cl_2 ; c) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 , 3; d) Pd/C, MeOH, H_2 ; e) $\text{R}_1\text{CO}_2\text{H}$, DIPEA, HATU, DMF; f) HCl, MeOH; g) $\text{R}_7\text{CO}_2\text{H}$, DIPEA, HATU, DMF].

20 El Esquema 2 representa otro esquema de reacción general para preparar compuestos de Fórmula I en los que R1 a R7 son como se ha definido anteriormente. El material de partida o los reactivos descritos están disponibles comercialmente o están hechos de materiales de partida disponibles comercialmente usando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

25 Los ácidos benzoicos 1 se pueden reducir con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ para proporcionar alcohol benílico 2. El alcohol 2 se puede oxidar mediante PCC al correspondiente aldehído seguido de una aminación reductora con 3 para proporcionar el compuesto nitro 4. La reducción del compuesto nitro 4 con Pd / C en presencia de H_2 produjo la amina que se puede hacer reaccionar con varios ácidos para dar la amida 5. La protección de Boc de 5 puede eliminarse mediante tratamiento con HCl y la amina resultante reaccionar con diversos ácidos para proporcionar compuestos finales de **Fórmula I**.

Ejemplos

Abreviaturas

	ACN	Acetonitrilo
	AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo
	ac.	Acuoso
5	Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
	Bn	Bencilo
	DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
	DCM	Diclorometano
10	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	Dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
	Dppf	1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
15	DPPP	Difenil-1-pirenilfosfina
	EDCI	Clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	ESI	Ionización por electropulverización
	EtOAc	acetato de etilo
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
20	HOBt	Hidroxibenzotriazol
	LCMS	cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas
	LDA	diisopropilamida de litio
	MDAP	Cromatografía de líquidos preparativa automática dirigida por masa
	EM	espectrometría de masas
25	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	PCC	Clorocromato de piridinio
	TA	Temperatura ambiente
	sat.	saturado
30	SM	material de partida
	TEA	Trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TsCl	Cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo

Cromatografía

35 A menos que se indique otra cosa, toda la cromatografía se realizó usando columnas de sílice.

Condiciones de LCMS:

1) Condiciones ácidas:

40 Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / acetonitrilo
 Columna: Agilent SB-C18 4,6 x 30 mm 1,8 µm
 Detección: MS y detector de matriz de fotodiodos (PDA)

2) Condiciones básicas:

Fase móvil: NH₄HCO₃ 10 mM acuoso / acetonitrilo
 Columna: Waters XBridge C18 4,6 x 50 mm 3,5 µm
 Detección: MS y detector de matriz de fotodiodos (PDA)

Condiciones de MDAP:

1) Condiciones ácidas: f

Instrumento: Sistema de purificación automática dirigida por masa Waters
 Columna: Columna C18 Waters Sunfire Prep (5 µm, 19x50 mm)
 Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de TFA / acetonitrilo.

2) Condiciones básicas:

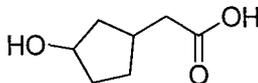
Instrumento: Sistema de autopurificación dirigida por masa
 Columna: Columna Xbridge Prep C18 (5 µm, 19x50 mm)
 Fase móvil: agua que contiene 0,05 % de amoniaco/ acetonitrilo.

55 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, normalmente se proporciona referencia a un intermedio. Esto se proporciona simplemente como ayuda al químico experto. El material de partida puede no

haberse preparado necesariamente del lote al que se hace referencia.

Descripción 1

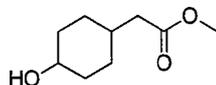
Ácido cis-2-(3-hidroxiciclopentil)acético (D1)



- 5 La mezcla de 2-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (300 mg) e hidróxido potásico (267 mg) en metanol (30 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas y después se concentró al vacío, se añadió HCl 1 M (ac.) a pH = 5, se extrajo con EtOAc (3x10 ml), la capa orgánica combinada se secó y se concentró, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) como un aceite pegajoso. MS (ESI): C₇H₁₂O₃ requiere 144; encontrado 143 [M-H]⁻.

Descripción 2

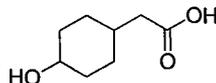
2-(4-hidroxiciclohexil)acetato de metilo (D2)



- 15 La mezcla de Rh/Al (1 g) y 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo (6 g) se disolvió en MeOH (150 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó a 50 °C durante 6 horas a 30 bar de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (4 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₉H₁₆O₃ requiere 172; encontrado 195 [M+Na]⁺.

Descripción 3

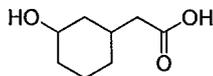
Ácido 2-(4-Hidroxiciclohexil)acético (D3)



- 20 La mezcla de hidróxido potásico (2,61 g) y 2-(4-hidroxiciclohexil)acetato de metilo (D2, 4 g) se disolvió en MeOH (30 ml) y agua (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH = 1, después se extrajo con DCM (2x50 ml). La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. Filtrado, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (3 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₈H₁₄O₃ requiere 158; encontrado 157 [M-H]⁻.

Descripción 4

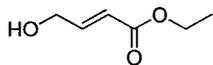
Ácido 2-(3-Hidroxiciclohexil)acético (D4)



- 30 La mezcla de NaOH (0,5 g), Rh/C(1 g) y ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (1,1 g) en agua (60 ml) se hidrogenó a 80 °C durante 12 horas a 10 bar de H₂. Filtrado, el filtrado se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 5 y después se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (600 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₈H₁₄O₃ requiere 158; encontrado 157 [M-H]⁻.

Descripción 5

4-hidroxibut-2-enoato de (E)-etilo (D5)

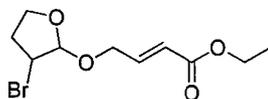


- 35 A una solución de ácido (E)-4-etoxi-4-oxobut-2-enoico (9 g) en THF (50 ml), gota a gota se añadió una solución de BH₃·THF (1 M, 45 ml) en THF (100 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó durante 12 horas. La reacción se inactivó añadiendo AcOH/H₂O (1:1, v/v, 5 ml) con agitación hasta que no se produjo más evolución de gas. La mezcla se concentró al vacío, el residuo se trató con una solución de NaHCO₃ saturado (50 ml) y después se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS
- 40

(ESI): $C_6H_{10}O_3$ requiere 130; encontrado 131 $[M+H]^+$.

Descripción 6

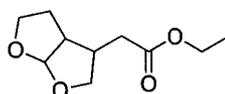
4-((3-bromotetrahidrofurano-2-il)oxi)but-2-enoato de trans-(E)-etilo (D6)



5 A una solución de 4-hidroxibut-2-enoato (E)-etilo (**D5**, 1 g) en DCM (50 ml), se añadieron 2,3-dihidrofurano (0,539 g) y NBS (1,368 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó durante 12 horas. A la mezcla resultante se añadió agua (100 ml) y después se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, (30 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{10}H_{15}BrO_4$ requiere 278; encontrado 279 $[M+H]^+$.

Descripción 7

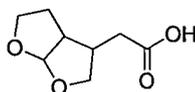
2-(hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)acetato de etilo (D7)



15 A una solución de 4-((3-bromotetrahidrofurano-2-il)oxi)but-2-enoato de trans-(E)-etilo (**D6**, 300 mg) en benceno (30 ml) se añadió tributil-estannano (313 mg) y AIBN (1 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 80 °C y se agitó durante 4 horas. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{10}H_{16}O_4$ requiere 200; encontrado 201 $[M+H]^+$.

Descripción 8

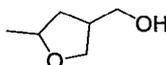
Ácido 2-(Hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)acético (D8)



25 La mezcla de 2-(hexahidrofuro[2,3-b]furan-3-il)acetato de etilo (**D7**, 180 mg) e hidróxido sódico (36,0 mg) en etanol (20 ml) y agua (10 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas y después se concentró. El residuo se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH = 1 y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_8H_{12}O_4$ requiere 172; encontrado 173 $[M+H]^+$.

Descripción 9

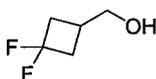
(5-Metiltetrahidrofurano-3-il)metanol (D9)



30 La mezcla de ácido 4-metilbencenosulfónico (1,925 g) y 2-(hidroximetil)pentano-1,4-diol (1,5 g) en tolueno (30 ml) se agitó a 130 °C durante 3 horas y después se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$): 4,61-4,60 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 2H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 2H), 2,38-2,33 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,42-1,40 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 3H).

Descripción 10

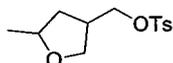
(3,3-Difluorociclobutil)metanol (D10)



A la mezcla de ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (1 g) en THF (20 ml) se añadió borano (1 M en THF, 29,4 ml) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 horas, después se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 3,72-3,70 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 3H).

5 **Descripción 11**

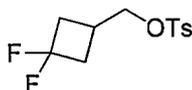
4-metilbencenosulfonato de (5-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo (D11)



10 A la mezcla de (5-metiltetrahidrofurano-3-il)metanol (**D9**, 200 mg) en piridina (5 ml) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (985 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y después se diluyó con EtOAc (25 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 8:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₁₃H₁₈O₄ requiere 270; encontrado 271 [M+H]⁺.

Descripción 12

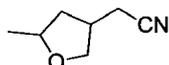
15 **4-Metilbencenosulfonato de (3,3-difluorociclobutil)metilo (D12)**



D12 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D11. MS (ESI): C₁₂H₁₄F₂O₃S requiere 276; encontrado 294 [M+NH₄]⁺.

Descripción 13

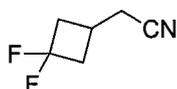
20 **2-(5-Metiltetrahidrofurano-3-il)acetonitrilo (D13)**



25 La mezcla de 4-metilbencenosulfonato de (5-metiltetrahidrofurano-3-il)metilo (**D11**, 300 mg) y NaCN (65,3 mg) en DMSO (5 ml) se agitó a 80 °C durante una noche. La mezcla resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó y concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (180 mg). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 4,24-3,90 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,55-2,42 (m, 2H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 3H).

Descripción 14

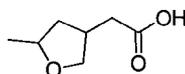
2-(3,3-Difluorociclobutil)acetonitrilo (D14)



30 D14 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D13. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2,84-2,82 (m, 2H), 2,63-2,49 (m, 3H), 2,43-2,39 (m, 2H).

Descripción 15

Ácido 2-(5-metiltetrahidrofurano-3-il)acético (D15)

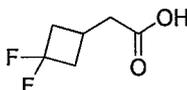


35 La mezcla de 2-(5-metiltetrahidrofurano-3-il)acetonitrilo (**D13**, 180 mg) e hidróxido potásico (161 mg) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió en agitación a 70 °C durante una noche y después se evaporó al vacío. El residuo se acidificó a pH = 1 con HCl 2 M (ac.) y después se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄

y se concentró para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo (mezcla cis/trans). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 4,15-3,87 (m, 2H), 3,62-3,32 (m, 1H), 2,79-2,19 (m, 3H), 1,81-1,66 (m, 2H), 1,31-1,18 (m, 3H).

Descripción 16

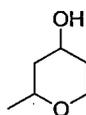
5 **Ácido 2-(3,3-difluorociclobutil)acético (D16)**



D16 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **D15**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 12,21 (s a, 1H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,55-2,26 (m, 5H).

Descripción 17

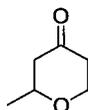
10 **2-Metiltetrahidro-2H-piran-4-ol (D17)**



Una mezcla de but-3-en-1-ol (7,21 g), 2,4,6-trimetil-1,3,5-trioxano (4,40 g) y 20 % de H₂SO₄ (12 g) se calentó a 85 °C durante 2 días. La mezcla se enfrió a TA y se extrajo con éter (4x50 ml). la capa orgánica combinada se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (7,5 g). MS (EI): C₆H₁₂O₂ requiere 116; encontrado 116 [M]⁺.

Descripción 18

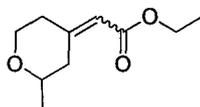
15 **2-Metildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (D18)**



A una solución de 2-metiltetrahidro-2H-piran-4-ol (**D17**, 12,5 g) en DCM (200 ml), se añadió PCC (23,20 g) en varias porciones a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió éter de petróleo (200 ml) y gel de sílice (100 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos, después se filtró a través de Celite, y la torta se lavó con EtOAc-éter de petróleo (1: 4, 100 ml). El filtrado se secó y se evaporó para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título (6,5 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,31-4,26 (m, 1H), 3,78-3,66 (m, 2H), 2,63-2,54 (m, 1H), 2,43-2,25 (m, 3H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Descripción 19

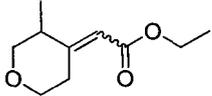
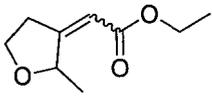
20 **2-(2-metildihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo (D19)**

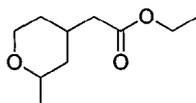


A una solución enfriada con hielo de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (14,04 g) en DMF (100 ml), se añadió hidruro de sodio (2,505 g) en varios protones. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, y se añadió 2-metildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (**D18**, 6,5 g) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, se vertió en agua enfriada con hielo (200 ml), se extrajo con EtOAc (3x100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 ml), se secó y se evaporó para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (12,5 g) en forma de un aceite incoloro. MS (EI): C₁₀H₁₆O₃ requiere 184; encontrado 184 [M]⁺.

Descripciones 20-21

Las descripciones 20-21 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D19. D20 2-(3-metildihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo D21 2-(2-metildihidrofuran-3(2H)-ilideno)acetato de etilo

D20		MS (ESI): C ₁₀ H ₁₆ O ₃ requiere 184; encontrado 185 [M+H] ⁺ .
D21		MS (ESI): C ₉ H ₁₄ O ₃ requiere 170; encontrado 171 [M+H] ⁺ .

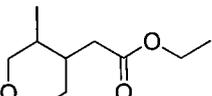
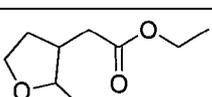
Descripción 22**2-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (D22)**

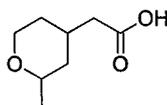
- 5 Una mezcla de 2-(2-metildihidro-2H-piran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo (**D19**, 12,5 g) y Pd/C (1 g) en etanol (150 ml) se agitó a TA durante una noche en atmósfera de H₂ (1 atm). La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con DCM, El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (12,2 g) en forma de un aceite incoloro. MS (EI): C₁₀H₁₈O₃ requiere 186; encontrado 186 [M]⁺.

Descripciones 23-24

Las descripciones 23 y 24 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D22.

- 10 **D23** 2-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo
D24 2-(2-metiltetrahydrofurano-3-il)acetato de etilo

D23		MS (ESI): C ₁₀ H ₁₈ O ₃ requiere 186; encontrado 187 [M+H] ⁺ .
D24		MS (ESI): C ₉ H ₁₆ O ₃ requiere 172; encontrado 173 [M+H] ⁺ .

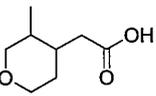
Descripción 25**Ácido 2-(2-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acético (D25)**

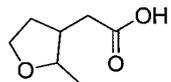
- 15 Una mezcla de 2-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetato de etilo (**D22**, 12,2 g) e hidróxido sódico (3,93 g) THF (40 ml) y agua (80 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y la fase acuosa residual se ajustó a pH = 2 con HCl diluido, se extrajo con EtOAc (3x50 ml). la capa orgánica combinada se secó y se evaporó para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (7,15 g) en forma de un aceite incoloro. MS (EI): C₈H₁₄O₃ requiere 158; encontrado 158 [M]⁺.
- 20

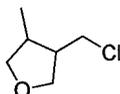
Descripciones 26-27

Las descripciones 26 y 27 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D25.

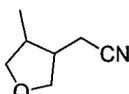
- D26** Ácido 2-(3-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acético
D27 Ácido 2-(2-Metiltetrahydrofurano-3-il)acético

D26		MS (ESI): C ₈ H ₁₄ O ₃ requiere 158; encontrado 157 [M-H] ⁻ .
------------	---	---

D27		MS (ESI): C ₇ H ₁₂ O ₃ requiere 144; encontrado 143 [M-H] ⁻ .
------------	---	---

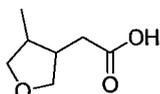
Descripción 28**3-(Clorometil)-4-metiltetrahidrofurano (D28)**

5 Una mezcla de 3-(aliloxi)prop-1-eno (5 g) y cloruro de hierro III (9,92 g) en THF (100 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió NaBH₄ (2,89 g). La suspensión resultante se agitó a TA durante una noche en atmósfera de O₂. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con éter (3x50 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto (7,5 g). MS (EI): C₆H₁₁ClO requiere 134; encontrado 134 [M]⁺.

Descripción 29**2-(4-Metiltetrahidrofurano-3-il)acetonitrilo (D29)**

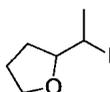
10 Una mezcla de 3-(clorometil)-4-metiltetrahidrofurano (**D28**, 7,5 g) y NaCN (4 g) en DMSO (100 ml) se calentó a 90 °C durante 20 horas, después se vertió en hielo (200 g), se extrajo con EtOAc (4x50). La capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa de LiCl saturada (2x100 ml), se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto (4,0 g) en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI): C₇H₁₁NO requiere 125; encontrado 124 [M-H]⁻.

15

Descripción 30**Ácido 2-(4-metiltetrahidrofurano-3-il)acético (D30)**

20 Una mezcla de 2-(4-metiltetrahidrofurano-3-il)acetonitrilo (**D29**, 4,0 g) e hidróxido potásico (1,793 g) en etanol (50 ml) se calentó a 85 °C durante 24 horas. La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en agua (100 ml) y se lavó con éter (2x50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH = 3 con una solución de KHSO₄ y después se extrajo con éter (3x50 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo (isómeros cis y trans). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,14-3,94 (m, 2H), 3,57-3,33 (m, 2H), 2,68-2,10 (m, 3H), 2,19-1,80 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 3H).

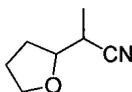
25

Descripción 31**2-(1-Yodoetil)tetrahidrofurano (D31)**

30 La mezcla de (Z)-hex-4-en-1-ol (2,2 g), aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,538 g) y 1-yodopirrolidina-2,5-diona (5,93 g) en tolueno (100 ml) se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 8:1) para proporcionar el compuesto del título (2,78 g). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 4,20-4,14 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H). MS (EI): C₆H₁₁I requiere 226; encontrado 226 [M]⁺.

35

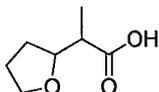
Descripción 32**2-(Tetrahidrofuran-2-il)propanonitrilo (D32)**



La mezcla de 2-(1-yodoetil)tetrahidrofurano (**D31**, 2,71 g) y NaCN (1,176 g) en agua (12 ml) y etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (1,5 g). MS (ESI): C₇H₁₁NO requiere 125; no se encontró masa.

5 **Descripción 33**

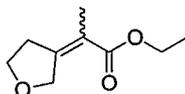
Ácido 2-(Tetrahidrofuran-2-il)propanoico (D33)



10 La mezcla de 2-(tetrahidrofurano-2-il)propanonitrilo (**D32**, 1,5 g) y KOH (4,5 g) en etanol (16 ml) se calentó a 85 °C durante 18 horas y después se concentró. El residuo se acidificó a pH = 5 con HCl 4 M (ac.) y se extrajo con DCM (8 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 3:1) para proporcionar el compuesto del título (410 mg) como un aceite naranja. MS (ESI): C₇H₁₂O₃ requiere 144; encontrado 145 [M+H]⁺.

Descripción 34

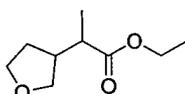
2-(dihidrofuran-3(2H)-ilideno)propanoato etilo (D34)



15 A una solución de hidruro sódico (1,394 g) en THF (60 ml) a 0 °C se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo (8,29 g) en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos hasta que la mezcla se convirtió en transparente, después se añadió dihidrofuran-3(2H)-ona (1,5 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se inactivó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 30:1) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g). MS (ESI): C₉H₁₄O₃ requiere 170; encontrado 171 [M+H]⁺.

Descripción 35

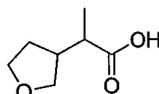
2-(tetrahidrofurano-3-il)propanoato de etilo (D35)



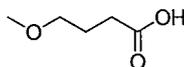
25 La mezcla de 2-(dihidrofuran-3(2H)-ilideno)propanoato de etilo (**D34**, 2,0 g) y 10 % de paladio sobre carbono (0,250 g) en metanol (15 ml) se agitó a 30 °C en H₂ (1 atm) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2,1 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₉H₁₆O₃ requiere 172; encontrado 173 [M+H]⁺.

30 **Descripción 36**

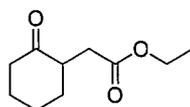
Ácido 2-(Tetrahidrofuran-3-il)propanoico (D36)



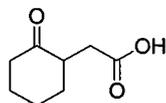
35 A una mezcla de 2-(tetrahidrofurano-3-il)propanoato de etilo (**D35**, 2,1 g) en etanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadió una solución acuosa de LiOH (4 M, 15,24 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 4 horas y después se evaporó para retirar la mayoría de EtOH. El residuo se lavó con EtOAc (2x50 ml), la capa acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl 3 M (ac.) y después se extrajo con EtOAc (4x50 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 12,18 (s, 1H), 3,79-3,58 (m, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,28-2,23 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,10-1,00 (m, 3H). MS (EI): C₇H₁₂O₃ requiere 144; encontrado 143 [M-H]⁻.

Descripción 37**Ácido 4-metoxibutanoico (D37)**

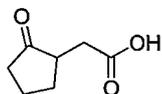
5 A una solución de 4-metoxibutanoato de metilo (555,6 mg) en THF (6 ml), se añadió hidróxido sódico (6,31 ml) (solución acuosa 2M), la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mayor parte del disolvente se retiró mediante evaporador rotatorio, se diluyó con agua (5 ml), se lavó con DCM (5 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 3 M (ac.) a pH = 2, se extrajo con EtOAc dos veces (2x15 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (491,3 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,02 (s, 1H), 3,30 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,23 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,71 (quin, *J* = 6,9 Hz, 2H).

Descripción 38**2-(2-oxociclohexil)acetato de etilo (D38)**

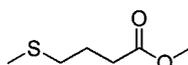
15 La mezcla de 4-(ciclohex-1-en-1-il)morfolina (2,0 g) y 2-bromoacetato de etilo (3,0 g) en benceno (30 ml) se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La mezcla resultante se extrajo. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₁₀H₁₆O₃ requiere 184; encontrado 185 [M+H]⁺.

Descripción 39**Ácido 2-(2-oxociclohexil)acético (D39)**

25 La mezcla de 2-(2-oxociclohexil)acetato de etilo (D38, 1 g) e hidróxido potásico (0,305 g) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a 60 °C durante 2 horas y después se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH = 1 y después se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₈H₁₂O₃ requiere 156; encontrado 155 [M-H]⁻.

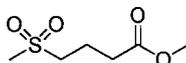
Descripción 40**Ácido 2-(2-Oxociclopentil)acético (D40)**

30 La mezcla de 2-(2-oxociclopentil)acetato de etilo (600 mg) e hidróxido potásico (396 mg) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a 60 °C durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH = 1 y se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite. MS (ESI): C₇H₁₀O₃ requiere 142; encontrado 141 [M-H]⁻.

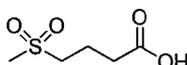
Descripción 41**4-(metiltio)butanoato de metilo (D41)**

35 La mezcla de metil 4-bromobutanoato (905 mg) y metanotiolato de sodio (526 mg) en DMF (16 ml) se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (760 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,67 (s, 3H), 2,53 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,44 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,92 (quin, *J* = 7,2 Hz, 2H). MS (EI): C₆H₁₂O₂ requiere 148; encontrado 148 [M]⁺.

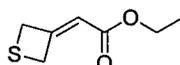
40

Descripción 42**4-(metilsulfonyl)butanoato de metilo (D42)**

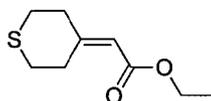
5 Se añadió 4-(metiltio)butanoato de metilo (**D41**, 741 mg) en anhídrido acético (2,363 ml) y ácido acético (2,4 ml) enfriando con un baño de hielo y se agitó durante 30 min, después se añadió H₂O₂ (30 %) (5,11 ml) gota a gota durante 15 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 18 horas, se añadió una cantidad pequeña de MnO₂ para inactivar el exceso de H₂O₂, y la mezcla se agitó durante otros 30 min. Los disolventes orgánicos se retiraron al vacío. El residuo se repartió entre una solución Na₂CO₃ saturada (10 ml) y EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (440 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 3,69 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,21-2,11 (m, 2H). MS (ESI): C₆H₁₂O₄ requiere 180; encontrado 181 [M+H]⁺.

Descripción 43**Ácido 4-(metilsulfonyl)butanoico (D43)**

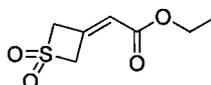
15 La mezcla de 4-(metilsulfonyl)butanoato de metilo (**D42**, 0,44 g) y solución acuosa de LiOH (2 M, 3,66 ml) en THF (10 ml) se agitaron a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y EtOAc (16 ml). La capa orgánica se desechó y la fase acuosa se acidificó a pH = 5~6 con HCl 1 M (ac.), se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (310 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 12,21 (s a, 1H), 3,13 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,39 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,89 (quin, J = 7,7 Hz, 2H). MS (ESI): C₅H₁₀O₄ requiere 166; encontrado 167 [M+H]⁺.

Descripción 44**2-(tietan-3-iliden)acetato de etilo (D44)**

25 A una solución de tietan-3-ona (8 g) en DCM (100 ml), 2-(trifenilfosforaniliden)acetato de etilo (31,6 g) en DCM (50 ml) se añadió gota a gota durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó a 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se repartió entre salmuera (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₇H₁₀O₂ requiere 158; encontrado 159 [M+H]⁺.

Descripción 45**D45 2-(dihidro-2H-tiopian-4(3H)-ilideno)acetato de etilo**

La descripción 45 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D44. MS (ESI): C₉H₁₄O₂ requiere 186; encontrado 187 [M+H]⁺.

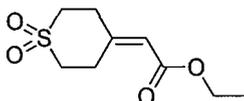
Descripción 46**2-(1,1-dioxidotietan-3-iliden)acetato de etilo (D46)**

40 A una solución de 2-(tietan-3-ilideno)acetato de etilo (**D44**, 500 mg) en DCM (50 ml) se añadió ácido 3-clorobenzoperoxoico (1091 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se repartió entre una solución de NaHCO₃ saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa acuosa se

extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₇H₁₀O₄ requiere 190; encontrado 191 [M+H]⁺.

Descripción 47

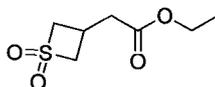
5 **2-(1,1-dioxidodihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo (D47)**



La descripción 47 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D46. MS (ESI): C₉H₁₄O₄ requiere 218; encontrado 219 [M+H]⁺

Descripción 48

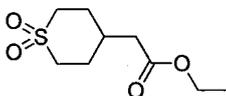
10 **2-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetato de etilo (D48)**



La mezcla de 2-(1,1-dioxidotietan-3-ilideno)acetato de etilo (**D46**, 300 mg) y Pd al 10 %/C (168 mg) en metanol (10 ml) se hidrogenó a 20 °C durante 12 horas en atmósfera de H₂ (1 atm). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₇H₁₂O₄ requiere 192; encontrado 193 [M+H]⁺.

Descripción 49

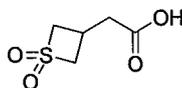
15 **2-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acetato de etilo (D49)**



A la mezcla de cloruro de níquel II (594 mg) y NaBH₄ (433 mg) en etanol (20 ml) se añadió 2-(1,1-dioxidodihidro-2H-tiopiran-4(3H)-ilideno)acetato de etilo (**D47**, 500 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a TA y se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se trató con una solución de NaCl saturada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2x50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) como un aceite amarillo. MS (ESI): C₉H₁₆O₄ requiere 220; encontrado 221 [M+H]⁺.

Descripción 50

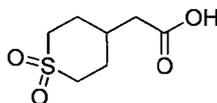
20 **Ácido 2-(1,1-Dióxidotietan-3-il)acético (D50)**



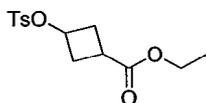
La mezcla de hidróxido potásico (88 mg) y 2-(1,1-dioxidotietan-3-il)acetato de etilo (**D48**, 150 mg) en metanol (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 2 M (ac.) a pH = 1 y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₅H₈O₄ requiere 164; encontrado 163 [M-H]⁻.

Descripción 51

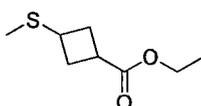
25 **Ácido 2-(1,1-Dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acético (D51)**



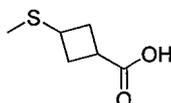
La descripción 51 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D50. MS (ESI): C₇H₁₂O₄ requiere 192; encontrado 215 [M+Na]⁺

Descripción 52**3-(tosiloxi)ciclobutanocarboxilato de etilo (D52)**

5 A una solución de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de etilo (800 mg) en DCM (40 ml) se añadió TsCl (1,14 g) y piridina (0,898 ml) a TA. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con agua (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): C₁₄H₁₈O₅ requiere 298; encontrado 299 [M+H]⁺.

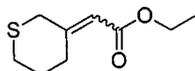
10 **Descripción 53****3-(metiltio)ciclobutanocarboxilato de etilo (D53)**

15 A una solución de 3-(tosiloxi)ciclobutanocarboxilato de etilo (**D52**, 1,6 g) en DMF (50 ml) se añadió metanotiolato de sodio (3,76 g). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante la noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (600 mg) en forma de un aceite de color marrón. MS (EI): C₈H₁₄O₂ requiere 174; encontrado 174 [M]⁺.

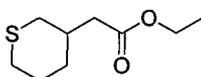
Descripción 54**Ácido 3-(metiltio)ciclobutanocarboxílico (D54)**

20 A una solución de 3-(metiltio)ciclobutanocarboxilato de etilo (**D53**, 400 mg) en metanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH (184 mg) en agua (5 ml) a TA, la mezcla se agitó a TA durante una noche y después se concentró al vacío, el residuo se acidificó a pH = 5 con HCl 1 M. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₆H₁₀O₂ requiere 146; no se encontró masa.

25

Descripción 55**2-(dihidro-2H-tiopiran-3(4H)-ilideno)acetato de etilo (D55)**

30 A una mezcla de dihidro-2H-tiopiran-3(4H)-ona (410 mg) en DMF (3 ml) se añadieron 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (1187 mg) y K₂CO₃ (488 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (584 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): C₉H₁₄O₂ requiere 186; encontrado 187 [M+H]⁺.

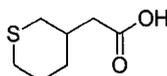
Descripción 5635 **2-(tetrahydro-2H-tiopiran-3-il)acetato de etilo (D56)**

A etanol (6 ml) se añadió NaBH₄ (471 mg). La mezcla se enfrió (404 mg) se añadió. 2-(tetrahydro-2H-tiopiran-3-

il)acetato de etilo (D55, 500 mg) en un baño de hielo y cloruro de níquel II en etanol (1 ml) se añadió lentamente en la mezcla anterior. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó a TA durante una noche. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un aceite oscuro. MS (ESI): $C_9H_{16}O_2$ requiere 188; encontrado 189 $[M+H]^+$.

5 **Descripción 57**

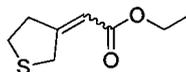
Ácido 2-(tetrahydro-2H-tioplan-3-il)acético (D57)



10 A la solución de 2-(tetrahydro-2H-tioplan-3-il)acetato de etilo (D56, 500 mg) en MeOH (12 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (212 mg) en agua (12,00 ml). La mezcla se agitó a 18 °C durante la noche. Una vez completada la reacción, el disolvente orgánico se retiró al vacío. La capa acuosa se lavó con DCM (10 ml) y se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 6 y se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $C_7H_{12}O_2$ requiere 160; no se encontró masa.

Descripción 58

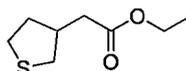
15 **2-(dihidrotiofen-3(2H)-iliden)acetato de etilo (D58)**



20 A una solución de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (346 mg) en THF anhidro (2 ml) en un baño de agua, se añadió hidruro sódico (37,0 mg) en porciones. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 18 °C. Después, la mezcla de reacción se enfrió a -70 °C y se añadió dihidrotiofen-3(2H)-ona (105 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70 °C, después se vertió en hielo (2 ml), se extrajo con EtOAc (2x, 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/THF =100:1) para proporcionar el compuesto del título (142 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $C_8H_{12}O_2$ requiere 172; encontrado 173 $[M+H]^+$.

Descripción 59

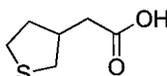
25 **2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetato de etilo (D59)**



30 Se disolvió $NaBH_4$ (156 mg) en etanol (4 ml), que se añadió cloruro de níquel (107 mg) en un baño de agua helada. Se añadió 2-(dihidrotiofen-3(2H)-ilideno)acetato de etilo (D58, 142 mg) a la mezcla anterior lentamente, y después la mezcla de reacción se calentó a TA lentamente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para proporcionar el compuesto del título (118 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $C_8H_{14}O_2$ requiere 174; encontrado 175 $[M+H]^+$.

Descripción 60

Ácido 2-(Tetrahidrotiofen-3-il)acético (D60)

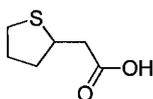


35 A una solución de 2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetato de etilo (D59, 118 mg) en MeOH (5 ml) se añadió una solución de hidróxido sódico (54,2 mg) en agua (5,00 ml). La mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de la eliminación del disolvente orgánico al vacío, el residuo se acidificó con HCl 3 M (ac.) a pH < 6, se extrajo con EtOAc (15 ml). La capa orgánica se separó y se condensó para proporcionar el compuesto del título (88 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_6H_{10}O_2$ requiere 146; encontrado 145 $[M-H]^-$.

40

Descripción 61

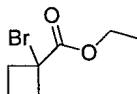
Ácido 2-(Tetrahidrotiofen-2-il)acético (D61)



5 A una mezcla de ácido 2,2,2-trifluoroacético (8,02 g) y trietilsilano (9,81 g) se añadieron ácido 2-(tiofen-2-il)acético (2 g) y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,908 g). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a TA y se agitó a 90 °C durante 4 días. La mezcla se concentró y se añadió salmuera (50 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2$ requiere 146; encontrado 145 [M-H]⁻.

Descripción 62

1-bromociclo butanocarboxilato de etilo (D62)

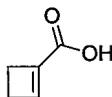


10 A una solución de ciclobutanocarboxilato de etilo (10 g) en CCl_4 (100 ml) se añadió NBS (20,83 g) y AIBN (1,281 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturada (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para proporcionar el compuesto del título (10 g) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): 4,26 (c, $J = 14,4, 7,2$ Hz, 2H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,32 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

15

Descripción 63

Ácido ciclobut-1-en-carboxílico (D63)

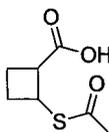


20 A una solución de 1-bromociclobutanocarboxilato de etilo (D62, 4 g) en tolueno (50 ml) se añadió hidróxido potásico (5,42 g). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas y se evaporó al vacío. Al residuo se añadió agua (50 ml). La mezcla se ajustó a pH = 6 y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con NaHCO_3 saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (1,8 g) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 12,25 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 2,58 (t, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 2,8$ Hz, 2H).

25

Descripción 64

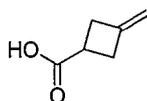
Ácido 2-(acetiltio)ciclobutanocarboxílico (D64)



30 A una solución de ácido ciclobut-1-en-carboxílico (D63, 500 mg) en CCl_4 (10 ml) se añadió ácido tioacético (776 mg). La mezcla se agitó a TA durante 48 horas y se evaporó al vacío. Al residuo se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se evaporó para proporcionar el compuesto del título en bruto (300 mg) en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI): $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_3$ requiere 174; no se encontró masa.

Descripción 65

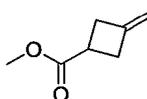
Ácido 3-metilenciclobutanocarboxílico (D65)



5 A una solución de 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (5,0 g) en etanol (20 ml) se añadió una solución de KOH acuosa (35 %, 34,4 g) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. El etanol se eliminó a presión reducida. El residuo se enfrió a menos de 10 °C y se acidificó con HCl concentrado a pH = 5. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (6,01 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₆H₈O₂ requiere 112; encontrado 111 [M-H]⁻.

Descripción 66

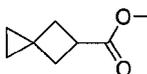
3-Metilenociclobutanocarboxilato (D66)



10 La mezcla de ácido 3-metilenociclobutanocarboxílico (D65, 6,0 g), Se calentó K₂CO₃ (14,79 g) y Me₂SO₄ (7,67 ml) en acetona (100 ml) a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó con columna cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (2,1 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): 4,80-4,75 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 4H).

Descripción 67

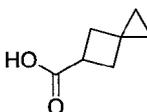
Espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de metilo (D67)



20 A una solución enfriada en hielo (0 °C) de dietilzinc (1,0 M en hexano) (39,6 ml) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota una solución de TFA (3,05 ml) en DCM (10 ml). Después de una hora de agitación, después se introdujo diyodometano (10,62 g) en DCM (10 ml). Después de 40 minutos, la solución de 3-metileno ciclobutanocarboxilato de metilo (D66, 2,0 g) en DCM (4 ml) se añadió gota a gota. La reacción se agitó a TA durante 2 horas y después se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (30 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,9 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): C₈H₁₂O₂ requiere 140; encontrado 139 [M-H]⁻.

Descripción 68

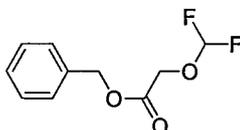
Ácido espiro[2.3]hexano-5-carboxílico (D68)



30 La mezcla de espiro[2.3]hexano-5-carboxilato de metilo (D67, 0,50 g) y solución acuosa de LiOH (2 M, 5,35 ml) en THF (10 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (8 ml) y EtOAc (16 ml). se extrajo, se desechó la capa orgánica y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 5-6 y después se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): C₇H₁₀O₂ requiere 126; encontrado 125 [M-H]⁻.

Descripción 69

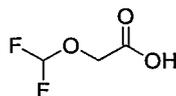
2-(difluorometoxi)acetato de bencilo (D69)



Se introdujeron 2-hidroxiacetato de bencilo (1246 mg), sulfato sódico (213 mg), y acetonitrilo (16 ml) en un matraz de dos bocas de 100 ml provisto de un agitador magnético, un embudo de goteo y un condensador de reflujo. A continuación se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (3,10 ml) con agitación a 45 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en solución de carbonato sódico acuoso al 10 % (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (301 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,41-7,33 (m, 5H), 6,36 (t, *J* = 73,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,46 (s, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): -86,0, -86,2. MS (EI): C₁₀H₁₀F₂O₃ requiere 216; encontrado 216 [M]⁺.

Descripción 70

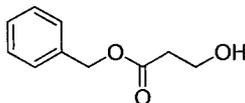
Ácido 2-(difluorometoxi)acético (D70)



Se disolvió 2-(difluorometoxi)acetato de bencilo (D69, 280 mg) en EtOAc (12 ml). Se añadió DIPEA (0,226 ml). A continuación, se añadió paladio sobre carbono (50 mg, 10 %) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se hidrogenó durante 24 horas (1 bar de H₂). Se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título como una sal de amonio (200 mg). MS (ESI): C₃H₄F₂O₃ requiere 126; encontrado 125 [M-H]⁻.

Descripción 71

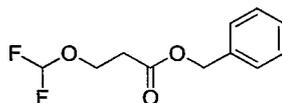
3-Hidroxipropanoato de bencilo (D71)



Lentamente se añadió oxetan-2-ona (8,0 g) a una solución agitada de metóxido sódico (0,300 g) en fenilmetanol (72,0 g) a 0 °C. La agitación se continuó durante 12 horas más a 50 °C. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se destiló para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): C₁₀H₁₂O₃ requiere 180; encontrado 181 [M+H]⁺.

Descripción 72

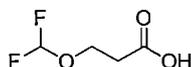
3-(difluorometoxi)propanoato de bencilo (D72)



Se introdujeron 3-hidroxipropanoato de bencilo (D71, 1,0 g), sulfato sódico (0,158 g), y acetonitrilo (16 ml) en un matraz de dos bocas de 100 ml provisto de un agitador magnético, un embudo de goteo y un condensador de reflujo. A continuación se añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético (2,294 ml) con agitación a 45 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se vertió en solución de carbonato sódico acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,41-7,38 (m, 5H), 6,22 (t, *J* = 74,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,18 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H). ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃): -84,5, -84,7. MS (ESI): C₁₁H₁₂F₂O₃ requiere 230; no se encontró masa.

Descripción 73

Ácido 3-(difluorometoxi)propanoico (D73)

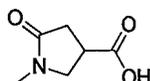


La mezcla de 3-(difluorometoxi)propanoato de bencilo (D72, 100 mg), DIPEA (0,076 ml) y paladio sobre carbono

(50 mg, 10 %) en EtOAc (12 ml) se hidrogenó a TA en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título como la sal de amonio (60 mg). MS (ESI): $C_4H_6F_2O_3$ requiere 140; encontrado 139 [M-H]⁻.

Descripción 74

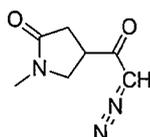
5 **Ácido 1-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (D74)**



Una mezcla de ácido 2-metilenosuccínico (20 g) y metanamina (17,90 g) (solución al 40 % en H₂O) se calentó a 115 °C durante 2 horas y después se enfrió a TA. La mezcla se evaporó para eliminar la mayoría del disolvente. El residuo se acidificó a pH = 3 con HCl ácido concentrado y el sólido blanco resultante se recogió mediante succión, para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanco, que se purificó adicionalmente por recristalización en EtOAc (30 ml) para proporcionar el compuesto del título (12 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_6H_9NO_3$ requiere 143; encontrado 142 [M-H]⁻.

Descripción 75

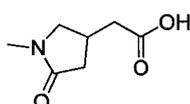
15 **4-(2-Diazoacetil)-1-metilpirrolidin-2-ona (D75)**



A una suspensión de ácido 1-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (D74, 2,86 g) en DCM (40 ml) se añadió 0,5 ml de DMF y después se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se evaporó para dar el cloruro de acilo en bruto. El cloruro de acilo en bruto anterior se resolvió en una mezcla de THF (20 ml)/acetonitrilo (20 ml) y después se enfrió a 0 °C. Gota a gota se añadió TMS-diazometano (20 ml) (solución 2M en hexano). Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante una noche. La mezcla se evaporó para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, DCM/MeOH = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI): $C_7H_9N_3O_2$ requiere 167; encontrado 168 [M+H]⁺.

Descripción 76

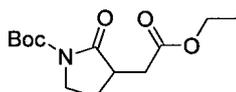
25 **Ácido 2-(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)acético (D76)**



A una solución de 4-(2-diazoacetil)-1-metilpirrolidin-2-ona (D75, 1 g) en THF (100 ml) y agua destilada (50 ml) se añadió nitrato de plata (1,016 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó para retirar el THF. La fase acuosa se ajustó a pH = 3 con HCl 1 M (ac.) y después se extrajo con EtOAc (6x50 ml). La capa orgánica combinada se secó, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite de color pardo. MS (ESI): $C_7H_{11}NO_3$ requiere 157; encontrado 156 [M-H]⁻.

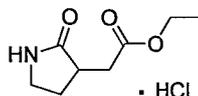
Descripción 77

35 **3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (D77)**

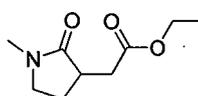


La solución de 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g) en THF anhidro (50 ml) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota una solución de LDA (2,89 g) en THF. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora, y después se añadió gota a gota 2-bromoacetato de etilo (13,50 ml). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se calentó a TA y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc (2x50 ml). Los extractos combinados se secaron, se separaron y se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (3 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{13}H_{21}NO_5$ requiere 271; encontrado 172 [M+2H-Boc]⁺.

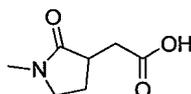
40

Descripción 78**Sal clorhidrato de 2-(2-oxopirrolidin-3-il)acetato (D78)**

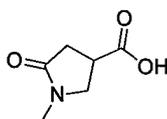
5 A una solución de 3-(2-etoxi-2-oxoetil)-2-oxopirrolidina -1-carboxilato de terc-butilo (**D77**, 3 g) en MeOH (20 ml) se añadió la solución de cloruro de hidrógeno (13,82 ml) en dioxano. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (2 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_{13}NO_3$ requiere 171; encontrado 172 $[M+H]^+$.

Descripción 79**2-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (D79)**

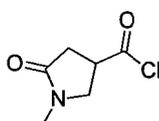
10 A una solución de sal clorhidrato ácido de 2-(2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (**D78**, 500 mg) en THF (10 ml) se añadió NaH (105 mg). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió MeI (0,274 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_9H_{15}NO_3$ requiere 185; encontrado 186 $[M+H]^+$.

Descripción 80**Ácido 2-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)acético (D80)**

20 2-(1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)acetato de etilo (**D79**, 300 mg) se disolvió en THF (5 ml) y agua (5 ml), después se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (4 M, 2,025 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió agua (30 ml) y la mezcla se lavó con EtOAc (30 ml). La fase de agua se ajustó a pH = 6 con HCl 2 M (ac.) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en bruto (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_7H_{11}NO_3$ requiere 157; encontrado 158 $[M+H]^+$.

Descripción 81**Ácido 1-etil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (D81)**

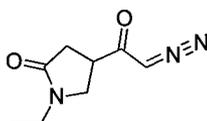
30 Una mezcla de ácido 2-metilenosuccínico (10 g) y etanamina (50 ml) (solución 2M en THF) en isopropanol (50 ml) se calentó a 120 °C durante una noche y después se evaporó para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se acidificó con solución de HCl concentrado a pH = 2 y después se evaporó al vacío. Al residuo se añadió una mezcla de DCM/MeOH (60 ml, 5:1), y después se añadió sulfato sódico anhidro (20 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 horas y después se filtró. El filtrado se evaporó para obtener el compuesto del título (4 g) como un aceite pegajoso. MS (ESI): $C_7H_{11}NO_3$ requiere 157; encontrado 156 $[M-H]^-$.

Descripción 82**Cloruro de 1-etil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (D82)**

5 A una solución de ácido 1-etil-5-oxopirrolidina-3-carboxílico (**D81**, 1,6 g) en DCM seco (6 ml) se añadió dicloruro sulfuroso (4,84 g). La mezcla se agitó a 40 °C durante una noche y después se evaporó al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en DCM anhidro (10 ml) y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título (1,8 g) en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI): $C_8H_{13}NO_3$ requiere 171; encontrado 172 $[M+H]^+$ (la muestra se convirtió en el correspondiente éster metílico mediante disolución en MeOH y se envió a LCMS).

Descripción 83

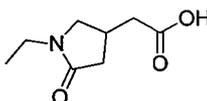
4-(2-Diazoacetil)-1-etilpirrolidin-2-ona (D83)



10 El cloruro de 1-etil-5-oxopirrolidina-3-carbonilo (**D82**, 1,6 g) se disolvió en acetonitrilo (12 ml) y THF (12 ml). Se añadió una solución de (diazometil)trimetilsilano (9,1 ml) en éter (2 M). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción, los disolventes se retiraron al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/ THF = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (1,4 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_{11}N_3O_2$ requiere 181; encontrado 182 $[M+H]^+$.

Descripción 84

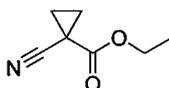
Ácido 2-(1-Etil-5-oxopirrolidin-3-il)acético (D84)



20 A la mezcla de 4-(2-diazoacetil)-1-etilpirrolidin-2-ona (**D83**, 1,4 g) en THF (50 ml) y agua (25 ml) se añadió $AgNO_3$ (1,575 g). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C durante 2 días. La mezcla se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 3 y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc y se filtró. El filtrado se secó, se separó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (700 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_{13}NO_3$ requiere 171; encontrado 172 $[M+H]^+$.

Descripción 85

1-cianociclopropanocarboxilato de etilo (D85)

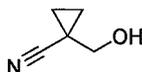


25 A la mezcla de 2-cianoacetato de etilo (5 g) y carbonato potásico (18,33 g) en acetona (20 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (9,96 g) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió más 1,2-dibromoetano (9,96 g) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite y la torta se aclaró con acetona (20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (5 g) como un aceite de color naranja.

30 MS (ESI): $C_7H_9NO_2$ requiere 139; encontrado 140 $[M+H]^+$.

Descripción 86

1-(Hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (D86)



35 A una mezcla de 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo (**D85**, 4 g) en dimetoxietano (80 ml) y metanol (8 ml) se añadió borohidruro sódico (115 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La solución se diluyó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada (100 ml) y después se extrajo con 10 % de MeOH / DCM (3x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se separó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un aceite de color marrón. RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$): 5,30 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,17-1,12 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 2H).

Descripción 87

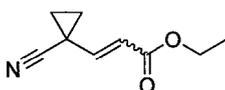
1-Formilciclopropanocarbonitrilo (D87)



5 A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (**D86**, 1,1 g) en DCM (10 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (4,80 g). La mezcla de reacción se agitó a 12 °C durante una noche y después se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ saturado (30 ml) hasta que no se liberó gas. Se añadió una solución de Na₂S₂O₃ acuosa saturada (30 ml) y después la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó, se separó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (550 mg). MS (ESI): C₅H₅NO requiere 95; no se encontró masa.

Descripción 88

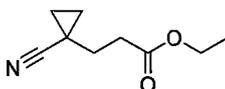
3-(1-cianociclopropil)acrilato de etilo (D88)



10 A la mezcla de 1-formilciclopropanocarbonitrilo (**D87**, 550 mg) en DCM anhidro (3 ml) se añadió 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de etilo (2418 mg). La mezcla se agitó a TA durante 16 horas y después se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 25:1) para proporcionar el compuesto del título (289 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₉H₁₁NO₂ requiere 165; encontrado 166 [M+H]⁺.

Descripción 89

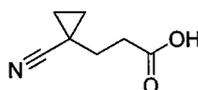
3-(1-cianociclopropil)propanoato de etilo (D89)



20 La mezcla de 3-(1-cianociclopropil)acrilato de etilo (**D88**, 200 mg) y Pd/C (30 mg, 10 %) en etanol (7 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (170 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): C₉H₁₃NO₂ requiere 167; encontrado 168 [M+H]⁺.

Descripción 90

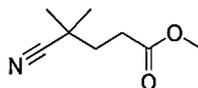
Ácido 3-(1-cianociclopropil)-propanoico (D90)



25 A una solución de 3-(1-cianociclopropil)propanoato de etilo (**D89**, 170 mg) en el disolvente de mezcla de etanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadió hidróxido sódico (81 mg). La mezcla de reacción se agitó a 18 °C durante una noche y después se evaporó al vacío. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 5~6 y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó, se separó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₇H₉NO₂ requiere 139; encontrado 138 [N4-H]⁻.

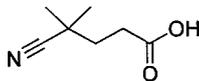
Descripción 91

4-ciano-4-metilpentanoato de metilo (D91)

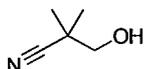


35 Una solución de litio diisopropilamida (11,2 g) en THF anhidro (70 ml) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota isobutironitrilo (9,6 g), la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas adicionales y, después, la solución de acrilato de metilo (6 g) en THF anhidro (15 ml) se añadió lentamente, tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C hasta completar la reacción (aproximadamente 60 min). La mezcla de reacción se vertió después en una solución de NH₄Cl acuosa saturada (100 ml), la capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (9 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₈H₁₃NO₂ requiere 155; encontrado 156 [M+H]⁺.

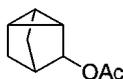
Descripción 92

Ácido 4-ciano-4-metilpentanoico (D92)

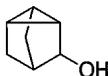
5 A una solución de 4-ciano-4-metilpentanoato de metilo (**D91**, 1,2 g) en metanol (12 ml) y agua (12 ml) se añadió hidróxido potásico (0,9 g), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante una noche. El disolvente orgánico se retiró al vacío, la fase acuosa residual se lavó con DCM (10 ml), después la fase acuosa se acidificó con HCl 1 M (ac.) a pH = 6 y después se extrajo con EtOAc (20 ml), la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido de color marrón. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 12,30 (s, 1 H), 2,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 1,78 (t, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 1,30 (s, 6 H). MS (ESI): C₇H₁₁NO₂ requiere 141; encontrado 140 [M-H]⁻.

Descripción 93**3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanonitrilo (D93)**

15 A una mezcla de 2-ciano-2-metilpropanoato de etilo (2,5 g) en THF (20 ml) y agua (50 ml) se añadió NaBH₄ (3,35 g) en porciones. Después de la adición, la mezcla se agitó a TA durante 6 horas. Se añadió ácido clorhídrico (6 M) para inactivar la mezcla de reacción, y después se extrajo con EtOAc (50 ml). El extracto se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1 g). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 5,45 (s, 1H), 3,36 (s, 2H), 1,21 (s, 6H).

Descripción 94**Triciclo[2.2.1.02,6]heptan-3-il acetato (D94)**

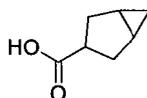
20 A una solución de ácido acético (10,17 g) y biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno (15,6 g) se añadió BF₃·Et₂O (1,073 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 horas y, después, se evaporó. Al residuo se añadió salmuera (200 ml) y después se extrajo con éter (2x200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (8 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): C₉H₁₂O₂ requiere 152; encontrado 153 [M+H]⁺.

Descripción 95**Triciclo[2.2.1.02,6]heptan-3-ol (D95)**

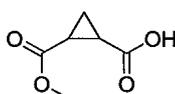
30 A la mezcla de sodio (1,511 g) en MeOH (60 ml), se añadió triciclo[2.2.1.02,6]heptan-3-il acetato (**D94**, 6 g). La mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas y después se evaporó. Al residuo se añadió salmuera (50 ml) y después se extrajo con éter (2x50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se separó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): C₇H₁₀O requiere 110; encontrado 111 [M+H]⁺.

Descripción 96**Triciclo[2.2.1.02,6]heptan-3-ona (D96)**

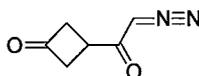
40 A la mezcla de agua (10 ml), ácido sulfúrico (17,81 g) y óxido de cromo VI (4,54 g) se añadió triciclo[2.2.1.02,6]heptan-3-ol (**D95**, 1 g). La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 horas. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con éter (2x50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₇H₈O requiere 108; encontrado 109 [M+H]⁺.

Descripción 97**Ácido biciclo[3.1.0]hexano-3-carboxílico (D97)**

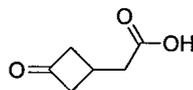
5 A la solución de KOtBu (2594 mg) en éter dietílico (20 ml) se añadió triciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-ona (**D96**, 500 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 6 horas y después se vertió en agua (50 ml). La mezcla se extrajo con éter (2x20 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₇H₁₀O₂ requiere 126; encontrado 125 [M-H]⁻.

Descripción 98**Ácido 2-(metoxicarbonil) ciclopropanocarboxílico (D98)**

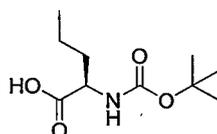
10 Se añadió KOH (1,14 g) a la mezcla de ciclopropano-1,2-dicarboxilato de dimetilo (3 g) en MeOH (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se desechó. La fase agua se ajustó a pH = 2 con HCl 1 M (ac.) y después se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₆H₈O₄ requiere 144; encontrado 143 [M-H]⁻.

Descripción 99**3-(2-Diazoacetil)ciclobutanona (D99)**

20 A una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (2 g) en DCM (10 ml) se añadió SOCl₂ (3,84 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar cloruro de acilo. A una solución del cloruro de acilo bruto anterior en THF (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) se añadió (diazometil)trimetilsilano (1 M en hexano, 35 ml). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante una noche y después se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 2:1) para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₆H₈N₂O₂ requiere 138; encontrado 139 [M+H]⁺.

Descripción 100**Ácido 2-(3-oxociclobutil)acético (D100)**

30 A una solución de 3-(2-diazoacetil)ciclobutanona (**D99**, 400 mg) en THF (20 ml) y agua (10 ml) se añadió AgNO₃ (590 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche y después se evaporó al vacío para retirar la mayoría de THF. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título (360 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₆H₈O₃ requiere 128; encontrado 129 [M+H]⁺.

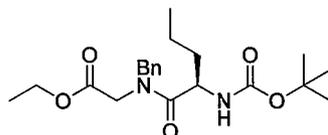
Descripción 101**Ácido (R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)pentanoico (D101)**

A una mezcla de ácido (R)-2-aminopentanoico (2,343 g) y Na₂CO₃ (2,120 g) en agua (60,00 ml) se añadió gota a gota una solución de Boc₂O (4,88 ml) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

La mezcla se lavó con éter (2x20 ml), y la fase acuosa se ajustó a pH = 3 con una solución de KHSO₄ y después se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La capa orgánica combinada se secó filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (4 g) en forma de un aceite pegajoso. MS (ESI): C₁₀H₁₉NO₄ requiere 217; encontrado 216 [M-H]⁻.

5 Descripción 102

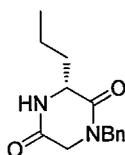
(R)-etil 2-(N-bencil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino) pentanamido)acetato (D102)



A una mezcla de 2-(bencilamino)acetato de etilo (3,38 g), se añadió ácido (R)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanoico (D101, 8,9 g) y DIPEA (3,05 ml) en DCM (50 ml) se añadió HATU (6,65 g). La mezcla se agitó a TA durante 2 días. A la mezcla se le añadió una solución de KHSO₄ 1 M (50 ml), que dio lugar a una gran cantidad de precipitado. La mezcla se filtró y el filtrado se agitó a TA durante 5 min y después se separó la capa orgánica. A continuación, la capa orgánica se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado (50 ml), solución de KHSO₄ (50 ml, 1 M) y después NaHCO₃ saturada (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (8,9 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₂₁H₃₂N₂O₅ requiere 392; encontrado 393 [M+H]⁺.

Descripción 103

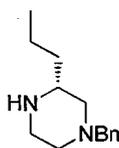
(R)-1-bencil-3-propilpiperazina-2,5-diona (D103)



El (R)-etil 2-(N-bencil-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pentanamido)acetato (D102, 3,2 g) en tolueno se calentó a 85 °C durante una noche y después se concentró para dar el producto bruto como aceite de color marrón, que se diluyó con una solución de NaHCO₃ saturada (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un aceite de color marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C18, 10-95 % de CH₃CN en H₂O con 0,01 % de NH₄HCO₃) para proporcionar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₁₄H₁₈N₂O₂ requiere 246; encontrado 247 [M+H]⁺.

25 Descripción 104

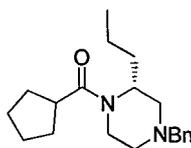
(R)-1-bencil-3-propilpiperazina (D104)



Una solución de (R)-1-bencil-3-propilpiperazina-2,5-diona (D103, 1100 mg) en THF seco (25 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 5 min. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y se añadió LiAlH₄ (678 mg) en porciones. La reacción se agitó a TA durante 1 hora, después se añadió otro lote de LiAlH₄ (275 mg) y la reacción se agitó a TA durante 36 horas. La mezcla se inactivó con Na₂SO₄·10 H₂O en un baño de hielo. El precipitado de color blanco se filtró y se lavó con una mezcla de DCM (20 ml) y MeOH (20 ml). El filtrado se concentró para dar el producto bruto como un aceite de color verde, que se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna C18, 10-95 % de CH₃CN en H₂O con 0,01 % de NH₄HCO₃) para proporcionar el compuesto del título (750 mg) en forma de un sólido de color naranja claro. MS (ESI): C₁₄H₂₂N₂ requiere 218; encontrado 219 [M+H]⁺.

Descripción 105

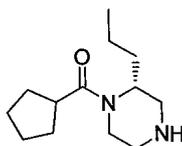
(R)-(4-bencil-2-propilpiperazin-1-il) (ciclopentil) metanona (D105)



5 A la mezcla de (R)-1-bencil-3-propilpiperazina (**D104**, 180 mg) y TEA (0,230 ml) en DCM (10 ml) se añadió lentamente cloruro de ciclopentanocarbonilo (120 mg) a TA y se agitó durante 15 min. La mezcla se diluyó con agua (5 ml), y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$ requiere 314; encontrado 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 106

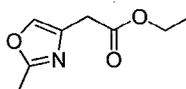
(R)-ciclopentil(2-propilpiperazin-1-il)metanona (D106)



10 La mezcla de (R)-(4-bencil-2-propilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D105**, 240 mg) y paladio-carbono al 10 % (50 mg) en etanol (5 ml) se hidrogenó a TA en atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite. MS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$ requiere 224; encontrado 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 107

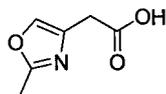
2-(2-metiloxazol-4-il)acetato de etilo (D107)



20 La mezcla de acetamida (200 mg) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1672 mg) en etanol (20 ml) se agitó a 50 °C durante 1 hora y después se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_3$ requiere 169; encontrado 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 108

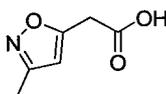
Ácido 2-(2-metiloxazol-4-il) ácido (D108)



25 La mezcla de 2-(2-metiloxazol-4-il)acetato de etilo (**D107**, 150 mg) e hidróxido potásico (149 mg) en etanol (20 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción resultante se concentró a vacío, se añadió HCl 1M (ac.) a pH = 5, se extrajo con EtOAc (3x10 ml). La capa orgánica combinada se secó y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_3$ requiere 141; encontrado 142 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 109

Ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (D109)

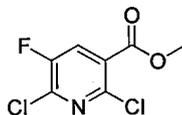


35 A una solución de 3,5-dimetilisoxazol (4,5 g) en THF seco (60 ml), n-butil-litio (23,17 ml, 2,5 M) se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno a -75 °C. Durante la adición, la temperatura se mantuvo por debajo de -55 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 30 min, después se vertió sobre hielo seco (50 g). Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min, se desechó la capa orgánica, la capa acuosa se ajustó hasta pH = 2 con HCl, se extrajo con EtOAc (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre

sulfato magnésico, se filtró y se concentró a presión reducida, el producto en bruto se trituró con éter de petróleo/EtOAc (10:1, 30 ml) para proporcionar el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido de color marrón. MS (ESI): $C_6H_7NO_3$ requiere 141; encontrado 142 $[M+H]^+$.

Descripción 110

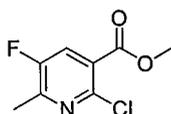
5 **2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (D110)**



10 A una mezcla de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (5 g) y una gota de DMF en DCM (20 ml), se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (5 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró. El cloruro de acilo resultante se re-disolvió en DCM (10 ml), y después se añadió gota a gota a una mezcla de DCM (20 ml) y MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante otra 1 hora, y después se concentró para proporcionar el compuesto del título (6 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): $C_7H_4Cl_2FNO_2$ requiere 223; encontrado 224 $[M+H]^+$.

Descripción 111

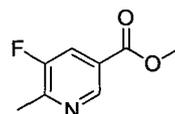
15 **2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (D111)**



15 Una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinato de metilo (**D110**, 6 g), 2,4,6-trietil-1-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (3,36 g), K_2CO_3 (9,99 g) y $Pd(Ph_3P)_4$ (1,548 g) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 110 °C durante 20 horas. La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_7ClFNO_2$ requiere 203; encontrado 204 $[M+H]^+$.

Descripción 112

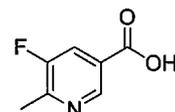
20 **5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (D112)**



25 Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (**D111**, 4,2 g), Pd/C (0,5 g) y acetato sódico (6,77 g) en EtOAc (50 ml) se agitó a TA durante una noche en atmósfera de hidrógeno (1 atm). La mezcla se filtró y se concentró el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (3,5 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_8H_8FNO_2$ requiere 169; encontrado 170 $[M+H]^+$.

Descripción 113

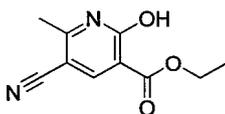
30 **Ácido 5-Fluoro-6-metilnicotínico (D113)**



35 A una solución de 5-fluoro-6-metilnicotinato de metilo (**D112**, 2,3 g) en THF (10 ml) y metanol (10 ml) se añadió una solución de NaOH (0,707 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y después se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (5 ml). El pH de la mezcla se ajustó a 3. El sólido se recogió y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,83 (s, 1H), 8,00 (dd, $J = 9,6, 1,2$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H). MS (ESI): $C_7H_6FNO_2$ requiere 155; encontrado 156 $[M+H]^+$.

Descripción 114

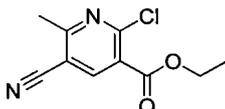
5-ciano-2-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (D114)



Una mezcla de 2-(etoximetileno)malonato de dietilo (21,6 g) y 3-aminobut-2-en-nitrilo (8,2 g) se agitó a 150 °C durante 2 horas y se dejó reposar durante una noche. Filtrado, el sólido se lavó con metanol helado para dar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₃ requiere 206; encontrado 207 [M+H]⁺.

5 **Descripción 115**

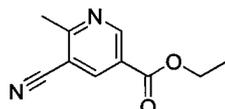
2-cloro-5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D115)



10 Una mezcla de 5-ciano-2-hidroxi-6-metilnicotinato de etilo (**D114**, 3,0 g) en tricloruro de fosforilo (22,3 g) se agitó a 90 °C durante 5 horas y se dejó reposar durante una noche. La solución se concentró al vacío. El residuo se vertió en ice. La mezcla resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título (3 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₁₀H₉ClN₂O₂ requiere 224; encontrado 225 [M+H]⁺.

Descripción 116

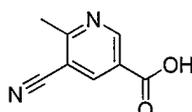
5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (D116)



15 A una mezcla de 2-cloro-5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (**D115**, 1,5 g), metanol (50 ml) y paladio (10 % sobre carbono, 0,071 g) se añadió formiato amónico (6,32 g). La mezcla se agitó a TA durante 3 horas y después se filtró. La solución se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₁₀H₁₀N₂O₂ requiere 190; encontrado 191 [M+H]⁺.

20 **Descripción 117**

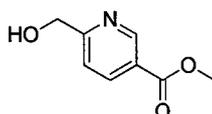
Ácido 5-ciano-6-metilnicotínico (D117)



25 A una mezcla de 5-ciano-6-metilnicotinato de etilo (**D116**, 1 g), metanol (15 ml) y agua (30 ml) se añadió hidróxido sódico (2,1 g). La mezcla se agitó a TA durante 30 min. El pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico, se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,20 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H). MS (ESI): C₈H₆N₂O₂ requiere 162; encontrado 163 [M+H]⁺.

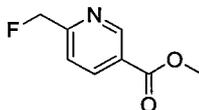
Descripción 118

6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (D118)

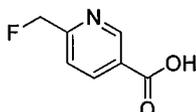


30 Una solución de piridin-2,5-dicarboxilato de dimetilo (5 g) en THF (50 ml) se enfrió a 0 °C y después se añadió NaBH₄ (1,454 g) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche, se añadió una solución de NH₄Cl acuoso (50 ml) se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, Filtrado, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (3 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₈H₉NO₃ requiere 167; encontrado 168 [M+H]⁺.

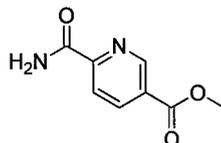
35

Descripción 119**6-(fluorometil)nicotinato de metilo (D119)**

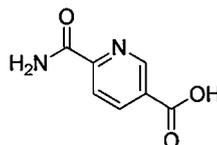
5 Una solución de 6-(hidroximetil)nicotinato de metilo (**D118**, 2,0 g) en DCM (40 ml) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota DAST (1,9 g). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 horas, se inactivó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturado (40 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₈H₈FNO₂ requiere 169; encontrado 170 [M+H]⁺.

10 Descripción 120**Ácido 6-(fluorometil)nicotínico (D120)**

15 A una solución de 6-(fluorometil)nicotinato de metilo (**D119**, 250 mg) en metanol (20 ml), se añadió una solución de NaOH (118 mg) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante la noche. La mayor parte del disolvente se evaporó, el residuo se acidificó a pH = 3 con ácido clorhídrico 1 M y después se liofilizó para obtener el compuesto del título en bruto (200 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,04 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 46,4 Hz, 2H). MS (ESI): C₇H₆FNO₂ requiere 155; encontrado 156 [M+H]⁺.

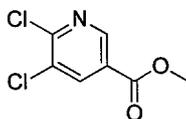
Descripción 121**20 6-carbamoinicotinato de metilo (D121)**

25 A una solución de ácido 5-(metoxicarbonil)picolínico (12 g) en DCM (80 ml), se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (8,41 g) durante 15 minutos. Esta mezcla se agitó TA durante 3 horas y, después, se retiró el disolvente al vacío. El cloruro de acilo en bruto se re-disolvió con DCM (40 ml), se añadió gota a gota durante 15 minutos a la solución acuosa de amonio concentrada (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se filtró, el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (11 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₈H₈N₂O₃ requiere 180; encontrado 181 [M+H]⁺.

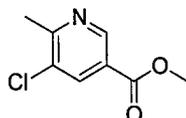
Descripción 122**Ácido 6-carbamoinicotínico (D122)**

30 A una solución de 6-carbamoinicotinato de metilo (**D121**, 11 g) en THF (20 ml) y agua (20 ml), se añadió NaOH (24,42 g) en porciones durante 15 minutos. Esta mezcla se agitó a TA durante 3 horas. La solución se neutralizó con HCl 2 M (ac.) a pH = 5, y se extrajo con EtOAc (2x60 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (3x80 ml) y salmuera (2x40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₇H₆N₂O₃ requiere 166; encontrado 167 [M+H]⁺.

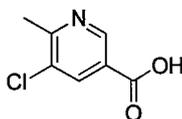
35

Descripción 123**5,6-dicloronicotinato de metilo (D123)**

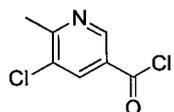
- 5 La mezcla de ácido 5,6-dicloronicotínico (5 g) y dicloruro sulfuroso (3,10 g) en metanol (20 ml) se agitó durante una noche a 25 °C. Se añadió agua fría(100 ml) se añadió y la mezcla resultante se neutralizó con una solución de NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₇H₅Cl₂NO₂ requiere 205; encontrado 206 [M+H]⁺.

Descripción 124**10 5-cloro-6-metilnicotinato de metilo (D124)**

- 15 A una solución de 5,6-dicloronicotinato de metilo (**D123**, 2 g), ácido metilborónico (0,581 g), K₂CO₃ (2,68 g) y Pd(PPh₃)₄ (0,561 g) en 1,4-dioxano (100 ml) se agitó a 75 °C durante una noche. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (420 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₈H₈ClNO₂ requiere 185; encontrado 186 [M+H]⁺.

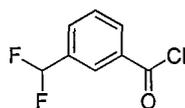
Descripción 125**Ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (D125)**

- 20 La mezcla de 5-cloro-6-metilnicotinato de metilo (**D124**, 450 mg), hidróxido sódico (485 mg) en metanol (20 ml) y agua (5 ml) se agitó a TA durante 1 hora. Se usó HCl 4M (ac.) a la solución ajustada a pH = 4. La solución se concentró al vacío, después se trató con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, concentrada para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₇H₆ClNO₂ requiere 171; encontrado 172 [M+H]⁺.

25 Descripción 126**Cloruro de 5-Cloro-6-metilnicotinoilo (D126)****EP 3 148 975 B1**

- 30 A una solución de ácido 5-cloro-6-metilnicotínico (**D125**, 80 mg) en DCM (5 ml) se añadieron cloruro de oxalilo (0,122 ml) y una gota de DMF. La mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₈H₈ClNO₂ requiere 185; encontrado 186 [M+H]⁺ (la muestra se convirtió en el correspondiente éster metílico mediante disolución en MeOH y se envió a LCMS).

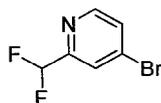
Descripción 127**35 Cloruro de 3-(Difluorometil)benzoilo (D127)**



- 5 A la mezcla de ácido 3-(difluorometil)benzoico (202 mg) y se añadieron gota a gota DMF en DCM seco (3 ml) dicloruro de oxalilo (298 mg). Después de la adición a la mezcla se agitó a TA durante 30 min. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se re-disolvió en DCM seco (2 ml) y se concentró para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $C_9H_8F_2O_2$ requiere 186; no se encontró masa (la muestra se convirtió en el éster metílico correspondiente mediante disolución en MeOH y se envió a LCMS).

Descripción 128

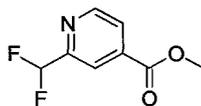
4-Bromo-2-(difluorometil)piridina (D128)



- 10 A una solución de 4-bromopicolinaldehído (1 g) en DCM (20 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se añadió DAST (1,065 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. A la mezcla se le añadió agua y después se extrajo con DCM (3x50 ml). La fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, agua y salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró para dar el compuesto del título (800 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_6H_4BrF_2N$ requiere 207; no se encontró masa.

Descripción 129

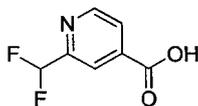
2-(difluorometil)isonicotinato de metilo (D129)



- 20 A una mezcla de 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (**D128**, 900 mg), DPPP (357 mg), trietilamina (0,603 ml) en metanol (20 ml) y DMF (5 ml) se pasó gas CO durante 3 min. Después, la mezcla se calentó a 120 °C en un vial sellado a 16 atm durante 8 horas. Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró. Se añadió agua, se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), agua (10 ml), y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_7F_2NO_2$ requiere 187; encontrado 188 $[M+H]^+$.

Descripción 130

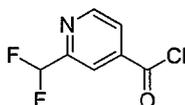
Ácido 2-(difluorometil)isonicotínico (D130)



- 30 Una mezcla de 2-(difluorometil)isonicotinato de metilo (**D129**, 500 mg), NaOH (1069 mg) en agua (10 ml) y MeOH (10 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró y se ajustó a pH < 7 con HCl 2 M, después se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada (10 ml), agua (10 ml), y salmuera (10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_7H_5F_2NO_2$ requiere 173; encontrado 174 $[M+H]^+$.

Descripción 131

Cloruro de 2-(difluorometil)isonicotinoilo (D131)

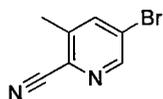


- 35 A una suspensión de ácido 2-(difluorometil)isonicotínico (**D130**, 160 mg) y dos gotas de DMF en DCM anhidro (2 ml) se añadió gota a gota dicloruro de oxalilo (176 mg). Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora a TA,

después se evaporó al vacío. El residuo se re-disolvió en DCM anhidro (2 ml) y se concentró de nuevo para proporcionar el compuesto del título (245 mg) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): $C_8H_7F_2NO_2$ requiere 187; encontrado 188 $[M+H]^+$ (la muestra se convirtió en el correspondiente éster metílico mediante disolución en MeOH y se envió a LCMS).

5 Descripción 132

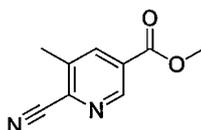
5-Bromo-3-metilpicolinonitrilo (D132)



10 A una solución de 2,5-dibromo-3-metilpiridina (5 g) en DMF (20 ml) se añadió cianocobre (1,785 g). La mezcla se agitó a 120 °C durante una noche y después se enfrió a TA. La mezcla se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó Na_2SO_4 y se concentró al vacío para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 13,14 %) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): $C_7H_5BrN_2$ requiere 195; encontrado 196 $[M+H]^+$.

Descripción 133

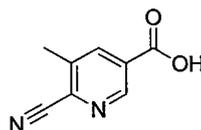
15 6-ciano-5-metilnicotinato de metilo (D133)



20 Una mezcla de 5-bromo-3-metilpicolinonitrilo (D132, 700 mg), acetato de paladio (160 mg), DPPP (394 mg) y TEA (1,486 ml) en metanol (12 ml) y DMF (3 ml) se calentó a 120 °C durante 12 horas en atmósfera de CO (10 atm). Después de enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título (300 mg) como aceite pegajoso. MS (ESI): $C_9H_8N_2O_2$ requiere 176; encontrado 177 $[M+H]^+$.

Descripción 134

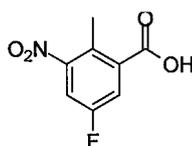
Ácido 6-ciano-5-metilnicotínico (D134)



25 Una mezcla de 6-ciano-5-metilnicotinato de metilo (D133, 250 mg) y LiOH (68,0 mg) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y EA (16 ml), se desechó la fase orgánica, la fase acuosa se acidificó a pH = 6 con HCl 1 M (ac.) y después se extrajo con EtOAc (20 ml), la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (160 mg) como un sólido pálido. MS (ESI): $C_8H_6N_2O_2$ requiere 162; encontrado 163 $[M+H]^+$.

30 Descripción 135

Ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico(D135)

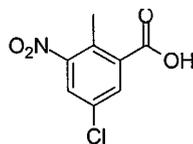


35 Se añadió 5-fluoro-2-metilbenzoico (20 g) en porciones a ácido sulfúrico concentrado refrigerado en hielo (98 %, 80 ml), la mezcla se agitó a 0 °C hasta que todo el sólido estaba disuelto y, después, la mezcla de ácido nítrico (65 %, 6 ml) y se añadió H_2SO_4 (98 %, 12 ml) en porciones, la mezcla se calentó gradualmente a TA y se agitó a TA durante 6 horas. La mezcla se vertió en hielo (500 g), el sólido resultante se recogió y se lavó con agua (100 ml), el sólido se re-disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (11 g) en forma de un sólido de color marrón.

RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,84 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 7,8, 2,8$ Hz, 1H), 2,55 (s, 3H). MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_4$ requiere 199; encontrado 198 [M-H] $^-$.

Descripción 136

Ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D136)



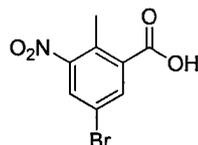
5

A una solución de ácido 5-cloro-2-metilbenzoico (8,5 g) en ácido sulfúrico conc. (98 %, 150 ml), ácido nítrico (65 %, 17,1 ml) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se calentó gradualmente a TA y se agitó a TA durante 5 horas. La mezcla se vertió en hielo (~500 g), el sólido resultante se recogió y se lavó con agua tres veces, se secó para proporcionar el compuesto del título (10,7 g), con su regio-isómero. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,47 (s, 4H). MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_4$ requiere 215; encontrado 238 [M+Na] $^+$.

10

Descripción 137

Ácido 5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (D137)

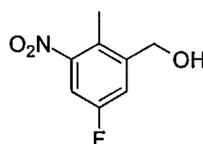


15

El ácido 2-metil-3-nitrobenzoico (5,0 g) se disolvió en H_2SO_4 conc. (20 ml) a 0 °C. A esta solución, se añadió gradualmente NBS (6,2 g). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 horas, y después se calentó a 40 °C. Después de agitar a 40 °C durante 3 horas, la mezcla se vertió en agua enfriada con hielo. El precipitado sólido de color blanco se filtró y se secó para dar el compuesto del título (7,0 g) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrNO}_4$ requiere 259; no se encontró masa.

Descripción 138

20 (5-Fluoro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D138)

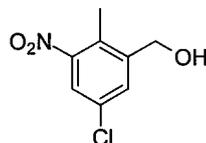


25

Una mezcla de ácido 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzoico (D135, 11 g) y $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 72 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió lentamente MeOH (20 ml) a la mezcla para inactivar la reacción, después la mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con una solución de NaHCO_3 saturada (2x50 ml) y salmuera (2x50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título (9 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,54-7,44 (m, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,31 (s, 3H). MS (ESI): $\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}_3$ requiere 185; encontrado 186 [M+H] $^+$.

Descripción 139

(5-Cloro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D139)



30

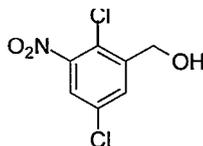
A una solución de ácido 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico (D136, 23,8 g) en THF (400 ml) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (166 ml, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C. La mezcla se calentó gradualmente a TA y se agitó durante una noche. MeOH se añadió gota a gota hasta que no se liberó gas. La mezcla se vertió en agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (2x100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 4:1) para proporcionar el compuesto del título

35

(20,5 g). MS (ESI): $C_8H_8ClNO_3$ requiere 201; encontrado 200 $[M-H]^-$.

Descripción 140

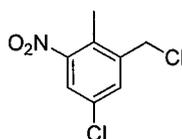
(2,5-Dicloro-3-nitrofenil)metanol (D140)



- 5 Se disolvió ácido 2,5-dicloro-3-nitrobenzoico (2,2 g) en THF (50 ml) a 0 °C. Después, a esta solución, se añadió gradualmente $NaBH_4$ (1,64 g) en un baño de hielo. A continuación, se añadió gota a gota cuidadosamente $BF_3 \cdot Et_2O$ (5,5 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Lentamente, se añadió metanol para inactivar la reacción. Después de eliminar el disolvente, el residuo se extrajo mediante EtOAc (2x20 ml) y agua (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,9 g) en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 7,83 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,20 (s a, 1H). MS (ESI): $C_7H_5Cl_2NO_3$ requiere 221; encontrado 222 $[M+H]^+$.

Descripción 141

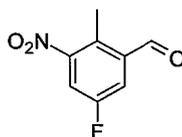
5-Cloro-1-(clorometil)-2-metil-3-nitrobenzoceno (D141)



- 15 Se disolvió (5-cloro-2-metil-3-nitrofenil) metanol (D139, 7 g) en dicloruro sulfuroso (24,78 g). Después se agitó a 80 °C durante una noche, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título (7 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $C_8H_7Cl_2NO_2$ requiere 219; no se encontró masa.

Descripción 142

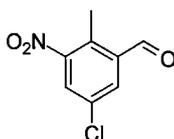
5-Fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D142)



- 25 A una mezcla de (5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D138, 9 g) en DCM (100 ml) se añadió PCC (14 g) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró al vacío para dar un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (5 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 10,37 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,8, 2,9$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 7,2, 2,8$ Hz, 1H), 2,75 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H). MS (ESI): $C_8H_6FNO_3$ requiere 185; no se encontró masa.

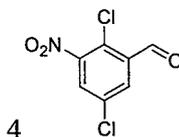
Descripción 143

5-Cloro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (D143)



- 30 A una solución de (5-cloro-2-metil-3-nitrofenil)metanol (D139, 1,823 g) en DCM (20 ml) se añadió PCC (2,047 g) en porciones a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se extrajo mediante DCM (2x20 ml) y agua (2x20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1 g). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 10,34 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H). MS (ESI): $C_8H_6ClNO_3$ requiere 199; encontrado 200 $[M+H]^+$.

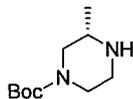
35

Descripción 144**2,5-Dicloro-3-nitrobenzaldehído (D144)**

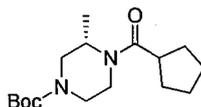
5 **D144** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **D143**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 10,49 (s, 1H), 8,30-7,73 (m, 2H). MS (ESI): C₇H₃Cl₂NO₃ requiere 219 encontrado 219 [M]⁻

Descripción 145**4-(5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoil)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D145)**

10 Se disolvieron ácido 5-Bromo-2-metil-3-nitrobenzoico (**D137**, 7 g) y DIPEA (9,40 ml) en DMF (10 ml). A esta solución, se añadió gradualmente HATU (12,28 g). Después de agitar a TA durante 30 min, se añadió (S)-terc-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato (6,47 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Como material de partida todavía quedaba ácido (5-bromo-2-metil-3-nitrobenzoico), se añadieron 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (2,0 g) y HATU (4,0 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2x30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se trituró con EtOAc, el sólido resultante se filtró a través de un embudo Buchner, para dar el compuesto del título (3,8 g). MS (ESI): C₁₈H₂₄BrN₃O₅ requiere 441; encontrado 464 [M+Na]⁺.

Descripción 146**3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D146)**

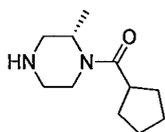
20 A una solución de (S)-2-metilpiperazina (500 mg) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (1010 mg) y (Boc)₂O (1198 mg) en DCM (3 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron DCM (10 ml), agua (5 ml) y solución al 30 % de NaHSO₄ (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 10 min, y a la capa acuosa se añadió una solución de Na₂CO₃ saturado hasta un pH = 8, se extrajo con alcohol isopropílico: cloroformo=1: 3 (5x20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (562 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido, MS (ESI): C₁₀H₂₀N₂O₂ requiere 200; encontrado 201 [M+H]⁺.

Descripción 147**4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D147)**

30 A una solución de 3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D146**, 15 g) y trietilamina (31,3 ml) en DCM (300 ml) agitado a TA en una atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (12,91 g) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título (24 g) en forma de un aceite de color amarillo, MS (ESI): C₁₆H₂₈N₂O₃ requiere 296; encontrado 297 [M+H]⁺.

Descripción 148

35 **(S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (D148)**



5 A una solución de 4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (**D147**, 24 g) en DCM (300 ml) agitado a TA se añadió TFA (31,2 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. Se añadió una solución de NaHCO₃ saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3x50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, el filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (15 g) en forma de un aceite de color amarillo, MS (ESI): C₁₁H₂₀N₂O requiere 196; encontrado 197 [M+H]⁺.

Descripción 149

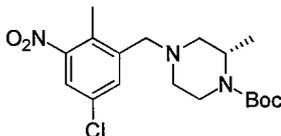
4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (D149)



10 A una solución de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (**D142**, 10 g) y 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (12,03 g) en DCM (120 ml) se añadió gotas de ácido acético (3,28 g) y la mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (23,15 g) a la mezcla en un baño de hielo y la mezcla se agitó a TA durante una noche y se inactivó con una solución de NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (22,17 g) como un jarabe. MS (ESI): C₁₈H₂₆FN₃O₄ requiere 367; encontrado 368 [M+H]⁺.

Descripciones 150

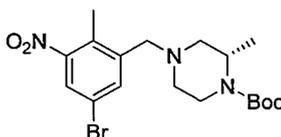
4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (D150)



20 A una solución de 5-cloro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (**D143**, 20 g) en DCM (260 ml), se añadió 2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (24,08 g). La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (25,4 g) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 20 °C. La mezcla se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ anhidro. Filtrado, el filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (37 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₁₈H₂₆ClN₃O₄ requiere 383; encontrado 384 [M+H]⁺.

Descripción 151

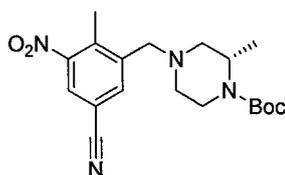
4-(5-bromo-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (D151)



30 Se disolvió 4-(5-bromo-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (**D145**, 3,8 g) en THF (20 ml) a 0 °C. A esta solución, se añadió gradualmente NaBH₄ (1,625 g) en un baño de hielo, después se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (5,44 ml) cuidadosamente. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas y a TA durante una noche. Se añadió metanol para inactivar la reacción. Después de la retirada del disolvente, el residuo se extrajo con EtOAc (2x20 ml) y agua (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (4,28 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): C₁₈H₂₆BrN₃O₄ requiere 427; encontrado 428 [M+H]⁺.

Descripción 152

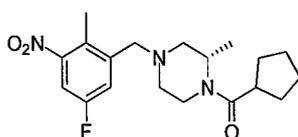
4-(5-ciano-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (D152)



5 Una mezcla de 4-(5-bromo-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (**D151**, 1,28 g), dicianocinc (0,505 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,276 g) en un tubo cerrado herméticamente se agitó a 150 °C en el microondas durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml), se vertió en agua (50 ml), y después se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 9:1 a 2:1) para proporcionar el compuesto del título (370 mg). MS (ESI): C₁₉H₂₆N₄O₄ requiere 374; encontrado 397 [M+Na]⁺.

Descripción 153

(S)-ciclopentil(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (**D153**)



10 Una mezcla de 5-fluoro-2-metil-3-nitrobenzaldehído (**D142**, 4,4 g) y (S)-ciclopentil(2-metilpiperazin-1-il)metanona (**D148**, 4,6 g) en DCM anhidro (50 ml) se agitó a TA durante 10 min. Se añadió NaBH(OAc)₃ (4,9 g) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Una vez completada la reacción, Gota a gota se añadió MeOH para inactivar la reacción. Cuando cesó la evolución de gas, los disolventes se eliminaron mediante vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 100:1) para proporcionar el compuesto del título (7 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₁₉H₂₆FN₃O₃ requiere 363; encontrado 364 [M+H]⁺.

Descripciones 154-155

Las descripciones 154-155 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **D153**.

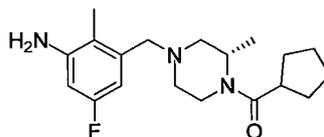
20 **D154** (S)-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona

D155 (S)-ciclopentil(4-(2,5-dicloro-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona

D154		MS (ESI): C ₁₉ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ requiere 379; encontrado 380 [M+H] ⁺ .
D155		MS (ESI): C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O ₃ requiere 399; encontrado 400 [M+H] ⁺ .

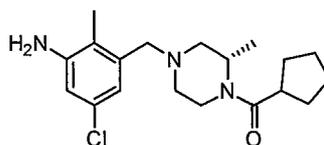
Descripción 156

(S)-(4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D156**)

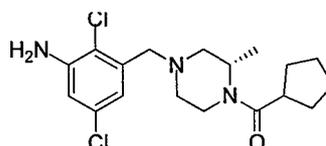


25 Una mezcla de (S)-ciclopentil(4-(5-fluoro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (**D153**, 7,0 g), HCOONH₄ (1,8 g) y polvo de cinc (1,44 g) en metanol (60 ml) y agua (60 ml) se agitó a 80 °C durante 4 horas. Una vez completada la reacción, el disolvente se eliminó al vacío, el residuo se extrajo con EtOAc (4x50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título (5,1 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): C₁₉H₂₈FN₃O requiere 333; encontrado 334 [M+H]⁺.

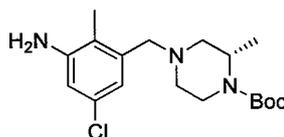
30

Descripción 157**(S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D157)**

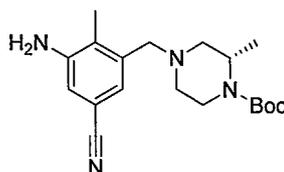
5 A una solución de (S)-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D154**, 2,4 g) en ácido acético (40 ml) se añadió hierro (3,53 g) en porciones con agitación enérgica.. Después de la adición, la mezcla resultante se agitó durante otras 4 horas. El sólido se retiró por filtración y la torta se lavó tres veces con EtOAc (3x10 ml). El filtrado se recogió y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de Na₂CO₃ acuosa y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título (1,8 g). MS (ESI): C₁₉H₂₈ClN₃O requiere 349; encontrado 350 [M+H]⁺.

Descripción 158**(S)-(4-(3-amino-2,5-diclorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D158)**

15 A una solución del compuesto (S)-ciclopentil(4-(2,5-dicloro-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)metanona (**D155**, 122 mg) en DCM (20 ml), cloruro de estaño II dihidrato (492 mg) se añadió y la mezcla se agitó a TA durante 2 días. El valor del pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 8 mediante solución de NaHCO₃. Posteriormente, se extrajo con DCM (2x10 ml), se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se concentró al vacío para dar el compuesto del título (91 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₁₈H₂₅Cl₂N₃O requiere 369; encontrado 370 [M+H]⁺.

Descripción 159**4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D159)**

25 Se añadió hierro (7,54 g) en a una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D150**, 3,7 g) en ácido acético (20 ml) a 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 min y después a TA durante 3 horas. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró para retirar la mayoría del disolvente. El residuo se suspendió en DCM (100 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el pH se ajustó aproximadamente a 8 mediante solución de NaHCO₃ saturada. La mezcla se extrajo con DCM (3x30 ml), la capa orgánica se secó mediante Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. MS (ESI): C₁₈H₂₈ClN₃O₂ requiere 353; encontrado 354 [M+H]⁺.

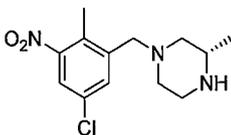
Descripción 160**4-(3-amino-5-ciano-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D160)**

35 A una solución de 4-(5-ciano-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D152**, 1010 mg) en etanol (10 ml) se añadió cloruro de estaño II dihidrato (2587 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El valor del pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 8 mediante solución de NaHCO₃. El precipitado de color blanco se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró, y después se extrajo con EtOAc

(2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml). La fase orgánica resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título (630 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{19}H_{28}N_4O_2$ requiere 344; encontrado 345 $[M+H]^+$.

Descripción 161

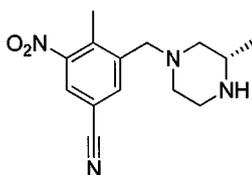
5 (S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (D161)



A una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D150**, 10 g) en DCM (20 ml), se añadió TFA (16 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (40 ml), se neutralizó con una solución de Na_2CO_3 saturada hasta un pH = 10, después se añadió NaOH 2 M hasta pH = 11. Extraído, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml) de nuevo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (7,96 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): $C_{13}H_{18}ClN_3O_2$ requiere 283; encontrado 284 $[M+H]^+$.

Descripción 162

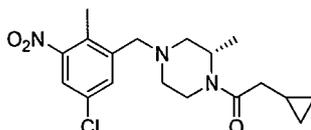
15 (S)-4-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitrobenzonitrilo (D162)



Una mezcla de 4-(5-ciano-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D152**, 1,0 g) en metanol (10 ml) se añadió HCl (4 M en dioxano, 6,68 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con DCM (40 ml), se neutralizó con una solución de Na_2CO_3 saturada a pH = 10. Extraído, la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml) de nuevo. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (724 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): $C_{14}H_{18}N_4O_2$ requiere 274; encontrado 275 $[M+H]^+$.

Descripción 163

(S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona (D163)



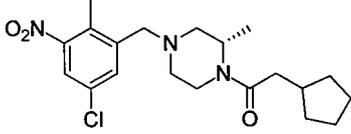
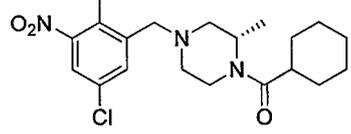
Se disolvieron ácido 2-ciclopropilacético (2,84 ml) y DIPEA (10,80 ml) en DMF (10 ml), a esta solución, se añadió gradualmente HATU (12,54 g). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Después, se añadió a la mezcla (S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (**D161**, 6,5 g) en DMF (2 ml), que se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (2x20 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el compuesto del título (8 g) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{18}H_{24}ClN_3O_3$ requiere 365; encontrado 366 $[M+H]^+$.

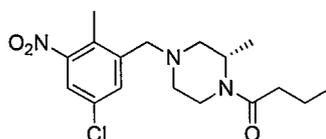
Descripciones 164-165

Las descripciones 164 y 165 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **D163**.

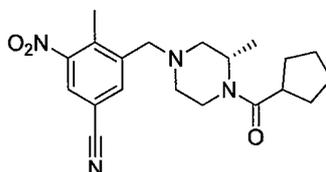
D164 (S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopentiletanona

35 **D165** (S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona

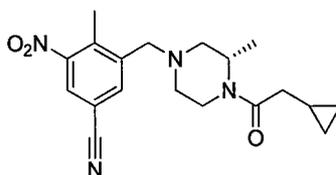
D164		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ requiere 393; encontrado 394 [M+H] ⁺ .
D165		MS (ESI): C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ requiere 393, encontrado 394 [M+H] ⁺

Descripción 166**(S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazin-1-il) butan-1-ona (D166)**

5 A una solución de (S)-1-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-3-metilpiperazina (**D161**, 1 g) y DIPEA (0,911 g) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de butirilo (0,563 g). La reacción se agitó a TA durante la noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 ml), se extrajo con DCM (2x20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₁₇H₂₄ClN₃O₃ requiere 353; encontrado 354 [M+H]⁺.

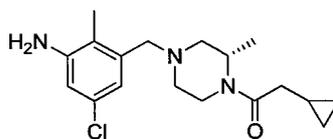
10 **Descripción 167****(S)-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metil-5-nitrobenzonitrilo (D167)**

15 A la mezcla de (S)-4-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitrobenzonitrilo (**D162**, 0,5 g) y trietilamina (0,922 g) en DCM (6 ml), se añadió gota a gota cloruro de ciclopentanocarbonilo (0,242 g). La mezcla se agitó a 23 °C durante 30 minutos. La mezcla se lavó con salmuera (10 ml), y la capa orgánica se secó y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,5 g). MS (ESI): C₂₀H₂₆N₄O₃ requiere 370; encontrado 371 [M+H]⁺.

Descripción 168**(S)-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metil-5-nitrobenzonitrilo (D168)**

20 Se disolvieron ácido 2-ciclopropilacético (281 mg), DIPEA (0,979 ml) y HATU (1421 mg) en DMF (2 ml). A esta solución, se añadió (S)-4-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-nitrobenzonitrilo (**D162**, 512 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió EtOAc (20 ml) y agua (10 ml), se extrajo, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:0 a 1:1,5) para proporcionar el compuesto del título (320 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₁₉H₂₄N₄O₃ requiere 356, encontrado 357 [M+H]⁺.

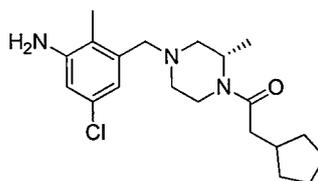
Descripción 169**(S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbenzil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropilacetona (D169)**



- 5 A una solución de (S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona (**D163**, 600 mg) en metanol (50 ml), se añadió níquel Raney (96 mg) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 50 °C, se añadió hidrazina hidrato (0,257 ml, 6,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (500 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): $C_{18}H_{26}ClN_3O$ requiere 335, encontrado 336 $[M+H]^+$.

Descripción 170

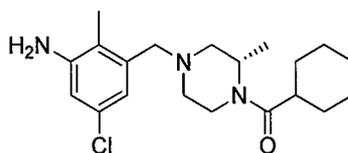
(S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopentiletanona (D170)



- 10 A una solución del compuesto (S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopentiletanona (**D162**, 980 mg) en etanol (10 ml), se añadió cloruro de estaño II dihidrato (2386 mg) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. El valor del pH de la mezcla se ajustó a aproximadamente 8 mediante solución de $NaHCO_3$. El precipitado de color blanco se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró, y después se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x10 ml). La fase orgánica resultante se concentró al vacío para dar el compuesto del título (730 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{20}H_{30}ClN_3O$ requiere 363, encontrado 364 $[M+H]^+$.

Descripción 171

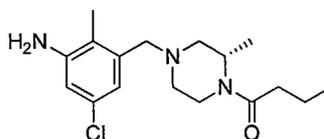
(S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona (D171)



- 20 **D171** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **D170**. MS (ESI): $C_{20}H_{30}ClN_3O$ requiere 363, encontrado 364 $[M+H]^+$.

Descripción 172

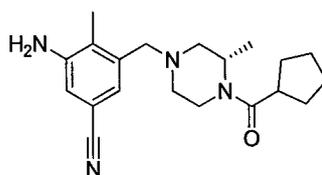
(S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona (D172)



- 25 A una mezcla de (S)-1-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-metilpiperazin-1-il)butan-1-ona (**D166**, 1 g) y hierro (1,578 g) en MeOH (50 ml) se añadió una solución de NH_4Cl (1,512 g) en agua (5 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y se disolvió con EtOAc (200 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó Na_2SO_4 y se concentró para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): $C_{17}H_{26}ClN_3O$ requiere 323; encontrado 324 $[M+H]^+$.

Descripción 173

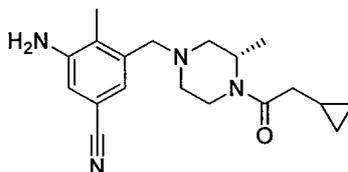
(S)-3-amino-5-((4-(ciclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metilbenzonitrilo (D173)



5 La mezcla de (S)-3-((4-(2-ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metil-5-nitrobenzonitrilo (**D167**, 0,4 g) y Pd/C (20 mg, 10 %) en MeOH (30 ml) se agitó a 28 °C durante 4 horas en atmósfera de hidrógeno (1atm). Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,35 g) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI): C₂₀H₂₈N₄O requiere 340; encontrado 341 [M+H]⁺

Descripción 174

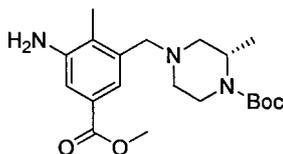
(S)-3-amino-5-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metilbenzonitrilo (D174)



10 **D174** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **D173**. MS (ESI): C₁₉H₂₆N₄O requiere 326, encontrado 327 [M+H]⁺.

Descripción 175

4-(3-amino-5-(metoxicarbonil)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D175)

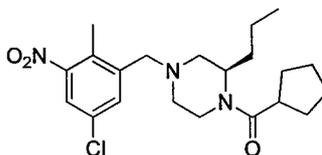


15 La mezcla de (S)-terc-butyl-4-(5-bromo-2-metil-3-nitrobenzil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (**D151**, 16 g), DPPP (1,541 g), diacetoxipaladio (0,419 g) y trietilamina (10,41 ml) en DMF (10 ml) y metanol (200 ml) se calentó a 120 °C durante 12 horas en atmósfera de CO (10 atm). La mezcla se filtró, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc (20 ml) y después se lavó con salmuera (50 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (13 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₂₀H₃₁N₃O₄ requiere 377, encontrado 378 [M+H]⁺.

20

Descripción 176

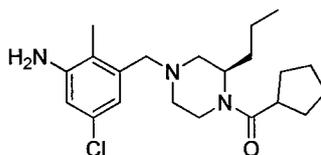
(R)-(4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobenzil)-2-propilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D176)



25 La mezcla de (R)-ciclopentil(2-propilpiperazin-1-il)metanona (**D106**, 150 mg) y 5-cloro-1-(clorometil)-2-metil-3-nitrobenzilo (**D141**, 147 mg) en DMF (6 ml) se calentó a 60 °C durante 2 horas, y después se enfrió a TA. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto como un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 20:1) para proporcionar el compuesto del título (101 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS (ESI): C₂₁H₃₀ClN₃O₃ requiere 407; encontrado 408 [M+H]⁺.

Descripción 177

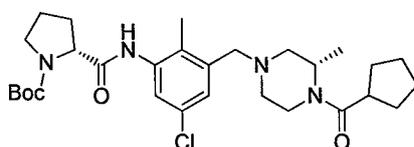
(S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-propilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D177)



5 A una solución de (R)-4-(5-cloro-2-metil-3-nitrobencil)-2-propilpiperazin-1-il) (ciclopentil)metanona (**D176**, 100 mg) en MeOH (10 ml) se añadió Raney Ni (46,0 mg) en porciones. La mezcla se calentó a 50 °C y se añadió lentamente hidrazina monohidrato (0,084 ml) durante 10 min. Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 5 min. La mezcla se filtró a través de una lámina fina de Celite y se concentró para proporcionar el compuesto del título (90 mg) como un sólido de color naranja pálido. MS (ESI): C₂₁H₃₂ClN₃O requiere 377; encontrado 378 [M+H]⁺.

Descripción 178

(S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida (**D178**)



10 A la solución de ácido (R)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (176 mg) y (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 260 mg) en DCM (18 ml) se añadió HATU (424 mg) a TA. Después de agitar a TA durante 10 min, a la mezcla se añadió DIPEA (0,260 ml). A continuación se agitó la mezcla a 45 °C durante 2 días. La mezcla se lavó con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secó con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (310 mg) en forma de un aceite. MS (ESI): C₂₉H₄₃ClN₄O₄ requiere 546; encontrado 547 [M+H]⁺.

Descripciones 179-201

20 Las descripciones 179-201 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para D178, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

D179 2-(2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

D180 3-(2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

25 **D181** 4-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

D182 3-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

30 **D183** 3-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)piperidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo

D184 2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

35 **D185** 4-(2-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

D186 (3-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-3-oxoetil)(metil)carbamoilato de (S)-*tert*-butilo

D187 3-(2-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)azetidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo, sal de ácido trifluoroacético

40 **D188** (4-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-4-oxoetil)(metil)carbamoilato de (S)-*tert*-butilo

D189 2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoil)morfolina-4-carboxilato de *tert*-butilo

45 **D190** 3-(2-((3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo

D191 ((1S,3r)-3-((3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)ciclobutil)carbamoilato de *tert*-butilo

D192 ((1R,3s)-3-((3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)ciclobutil)carbamoilato de *tert*-butilo

50 **D193** 3-((3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)azetidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo

D194 (2-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-

oxoetil)(metil)carbamato de (S)-terc-butilo

D195 2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)ciclopropanocarboxilato de metilo

D196 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-2-il)acetamida

D197 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-3-il)acetamida

D198 S-(2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)ciclobutil)etanotioato

D199 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilito)ciclobutanocarboxamida

D200 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-oxociclohexil)acetamida

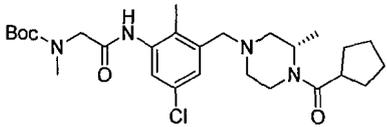
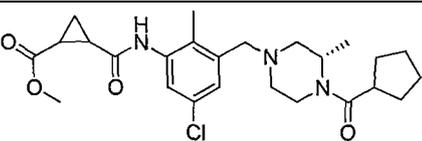
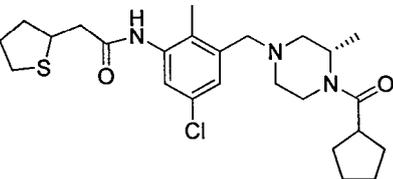
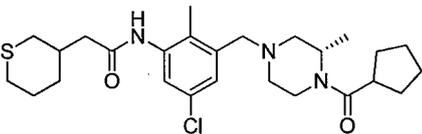
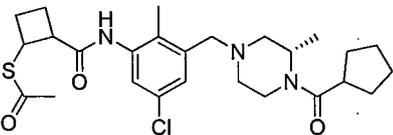
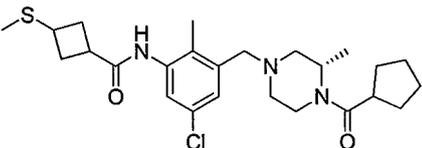
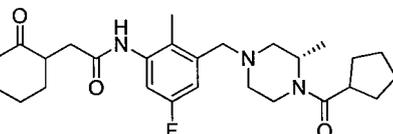
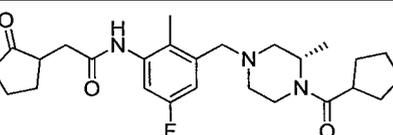
D201 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-oxociclopentil)acetamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D179		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 560; encontrado 561 [M+H] ⁺ .
D180		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₁ H ₄₇ ClN ₄ O ₄ requiere 574; encontrado 575 [M+H] ⁺ .
D181		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 560; encontrado 561 [M+H] ⁺ .
D182		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 560; encontrado 561 [M+H] ⁺ .
D183		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 560; encontrado 561 [M+H] ⁺ .
D184		DIPEA/DCM	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ ClN ₄ O ₄ requiere 546; encontrado 547 [M+H] ⁺ .

(continuación)

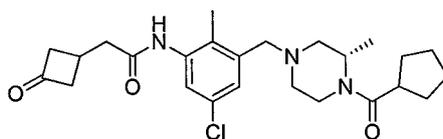
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D185		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₁ H ₄₇ ClN ₄ O ₄ requiere 574; encontrado 575 [M+H] ⁺ .
D186		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₈ H ₄₃ ClN ₄ O ₄ requiere 534; encontrado 535 [M+H] ⁺ .
D187		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ ClN ₄ O ₄ requiere 546; encontrado 547 [M+H] ⁺ .
D188		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 548; encontrado 549 [M+H] ⁺ .
D189		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ ClN ₄ O ₅ requiere 562; encontrado 563 [M+H] ⁺ .
D190		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ FN ₄ O ₄ requiere 544; encontrado 545 [M+H] ⁺ .
D191		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ FN ₄ O ₄ requiere 530; encontrado 531 [M+H] ⁺ .
D192		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ FN ₄ O ₄ requiere 530; encontrado 531 [M+H] ⁺ .
D193		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₈ H ₄₁ FN ₄ O ₄ requiere 516; encontrado 517 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D194		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₇ H ₄₁ ClN ₄ O ₄ requiere 520; encontrado 521 [M+H] ⁺ .
D195		TEA/DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₄ ClN ₃ O ₄ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
D196		Sin base/DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₂ S requiere 477; encontrado 478 [M+H] ⁺ .
D197		TEA/DCM	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₂ S requiere 491; encontrado 492 [M-H] ⁻ .
D198		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₆ ClN ₃ O ₃ S requiere 505; encontrado 506 [M+H] ⁺ .
D199		TEA/DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₂ S requiere 477; encontrado 478 [M+H] ⁺ .
D200		Sin base/DMF	MS (ESI): C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₃ requiere 471; encontrado 472 [M+H] ⁺ .
D201		Sin base/DMF	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 457; encontrado 458 [M+H] ⁺ .

Descripción 202

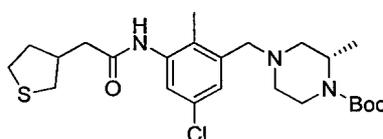
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-oxociclobutil)acetamida (D202)



5 A una solución de ácido 2-(3-oxociclobutil)acético (**D100**, 360 mg) en DCM (5 ml) se añadió (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D157**, 1475 mg), EDC (1077 mg), HOBt (861 mg) y DIPEA (1,472 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (420 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): $C_{25}H_{34}ClN_3O_3$ requiere 459; encontrado 460 $[M+H]^+$.

Descripción 203

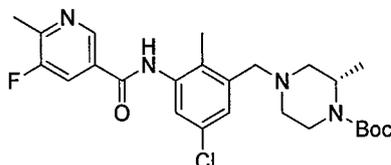
(2S)-terc-butil 4-(5-cloro-2-metil-3-(2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (D203)



10 A una suspensión de (S)-terc-butil 4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (**D159**, 146 mg) en DCM (4 ml) se añadieron HATU (157 mg), ácido 2-(tetrahidrotiofen-3-il)acético (**D60**, 100 mg) y trietilamina (83 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se lavó con salmuera, se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró para dar el compuesto del título (320 mg) como una goma amarilla. MS (ESI): $C_{24}H_{36}ClN_3O_3S$ requiere 481; encontrado 482 $[M+H]^+$.

Descripción 204

4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D204)



20 Una solución de 4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D159**, 913 mg), ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (**D113**, 400 mg), HATU (980 mg) y DIPEA (0,450 ml) en DCM (100 ml) se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,2 g) como aceite de color rojo que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): $C_{25}H_{32}ClFN_4O_3$ requiere 490, encontrado 491 $[M+H]^+$.

Descripciones 205-211

Las descripciones 205-211 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la Descripción 204, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

D205 4-(5-cloro-3-(4-ciano-4-metilpentanamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

D206 4-(5-cloro-3-(2-(4-hidroxiciclohexil)acetamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

30 **D207** 4-(5-cloro-2-metil-3-(3-(metilsulfonyl)propanamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

D208 4-(3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

D209 4-(5-cloro-3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

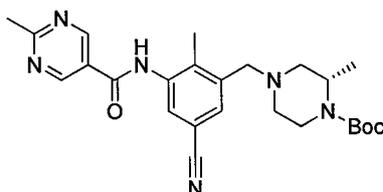
D210 4-(5-ciano-3-(6-metoxinicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

35 **D211** 4-(3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-5-(metoxicarbonil)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo

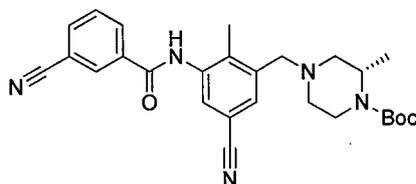
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D205		TEA/DCM	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 476; encontrado 477 [M+H] ⁺ .
D206		Sin base/DMF	MS (ESI): C ₂₆ H ₄₀ ClN ₃ O ₄ requiere 493; encontrado 494 [M+H] ⁺ .
D207		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₂ H ₃₄ ClN ₃ O ₅ S requiere 487; encontrado 488 [M+H] ⁺ .
D208		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₂ ClFN ₄ O ₃ requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .
D209		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ O ₃ requiere 506; encontrado 507 [M+H] ⁺ .
D210		DIPEA/DMF	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₄ requiere 479; encontrado 480 [M+H] ⁺ .
D211		TEA/DMF	MS (ESI): C ₂₇ H ₃₅ ClN ₄ O ₅ requiere 530; encontrado 531 [M+H] ⁺ .

Descripción 212

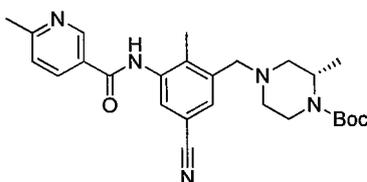
4-(5-ciano-2-metil-3-(2-metilpirimidina-5-carboxamido)encil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D212)



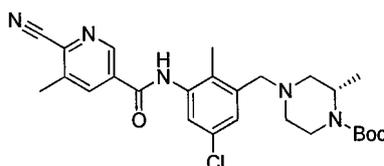
- 5 A una solución de 4-(3-amino-5-ciano-2-metilencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D160**, 600 mg), ácido 2-metilpirimidina-5-carboxílico (300 mg) y DMAP (316 mg) en DCM (15 ml) se añadió DCC (530 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Filtrado, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₂₅H₃₂N₆O₃ requiere 464; encontrado 465 [M+H]⁺.
- 10

Descripción 213**4-(5-ciano-3-(3-cianobenzamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D213)**

5 A una suspensión de ácido 3-cianobenzoico (431 mg) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,288 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, y después se concentró. El residuo se re-disolvió en piridina (1 ml), y después se añadió a una solución de (S)-terc-butil 4-(3-amino-5-ciano-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (**D160**, 630 mg) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc (20 ml), y después se lavó con salmuera (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:0 a 2,5:1) para proporcionar el compuesto del título (915 mg). MS (ESI): C₂₇H₃₁N₅O₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H]⁺.

Descripción 214**4-(5-ciano-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (D214) de (S)-terc-butilo**

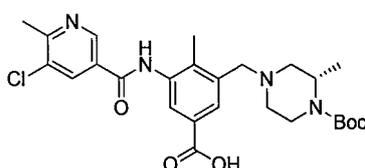
15 La descripción 214 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para D213. MS (ESI): C₂₆H₃₃N₅O₃ requiere 463; encontrado 464 [M+H]⁺.

Descripción 215**4-(5-cloro-3-(6-ciano-5-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D215)**

20 Se disolvió ácido 6-ciano-5-metilnicotínico (**D134**, 160 mg) en dicloruro sulfuroso (235 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60 °C. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida, y el residuo se redisolvió en DCM (10 ml) se añadió lentamente a la mezcla de 4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D159**, 349 mg) y DIPEA (383 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₂₆H₃₂ClN₅O₃ requiere 497; encontrado 498 [M+H]⁺.

Descripción 216

30 **Ácido (S)-3-((4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-4-metilbenzoico (D216)**

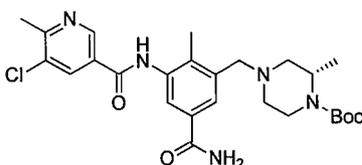


A una solución de 4-(3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-5-(metoxicarbonil)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D211**, 1,1 g) en la mezcla disolventes de etanol (10 ml) y agua (10 ml), se añadió hidróxido de litio

(0,099 g). La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a 40 °C. Después de la eliminación del disolvente orgánico al vacío, la capa acuosa se acidificó a pH~3 con HCl 1 M (ac.) y se extrajo con EtOAc (30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (1 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido. MS (ESI): C₂₆H₃₃ClN₄O₅ requiere 516; encontrado 517 [M+H]⁺.

5 Descripción 217

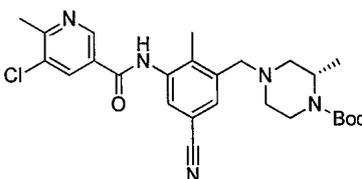
4-(5-carbamoyl-3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D217)



10 A una suspensión de ácido (S)-3-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-4-metilbenzoico (D216, 320 mg) en DMF (2 ml), se añadió HATU (282 mg) y NH₄HCO₃ (489 mg). La mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (370 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₂₆H₃₄ClN₅O₄ requiere 515; encontrado 516 [M+H]⁺

Descripción 218

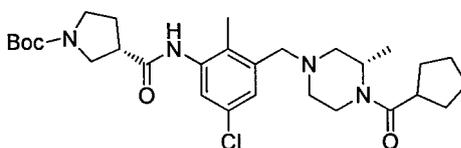
15 4-(3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-5-ciano-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D218)



20 A una solución de 4-(5-carbamoyl-3-(5-cloro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D217, 270 mg) en DCM (3 ml) se añadió trietilamina (106 mg) y 2,2,2-anhídrido trifluoroacético (330 mg). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a 13 °C. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₂₆H₃₂ClN₅O₃ requiere 497; encontrado 498 [M+H]⁺.

Descripción 219

25 3-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D219)



30 El ácido (S)-1-(*Terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico (50 mg) se disolvió en DCM (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió, gota a gota, cloruro de oxalilo (0,024 ml) en una atmósfera de nitrógeno, seguido de unas gotas de DMF. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 1 h. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida, y el residuo se redisolvió en DCM (20 ml) se añadió lentamente a la mezcla de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (D157, 81 mg) y DIPEA (0,081 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (15 ml), la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un aceite de color amarillo. MS (ESI): C₂₉H₄₃ClN₄O₄ requiere 546; encontrado 547 [M+H]⁺.

35 Descripciones 220-222

Las descripciones 220-222 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la Descripción 219, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

D220 3-(2-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo

40 D221 3-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)pirrolidina-1-

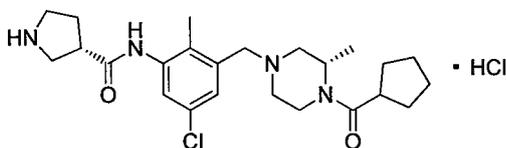
carboxilato de (R)-tercbutilo

D222 (S)-6-ciano-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)nicotinamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D220		DIPEA/DCM	MS (ESI): C ₃₀ H ₄₅ ClN ₄ O ₄ requiere 560; encontrado 561 [M+H] ⁺ .
D221		TEA/DCM	MS (ESI): C ₂₉ H ₄₃ ClN ₄ O ₄ requiere 546; encontrado 547 [M+H] ⁺ .
D222		K ₂ CO ₃ /CH ₃ CN	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O ₂ requiere 463; encontrado 464 [M+H] ⁺ .

Descripción 223

5 **(S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida, sal ácida de clorhidrato (D223)**



10 La mezcla de 3-((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D219**, 200 mg) en MeOH (20 ml) se añadió HCl (0,022 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (300 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₂₄H₃₅ClN₄O₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H]⁺.

Descripciones 224-242

Las descripciones 224-242 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la Descripción 223, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

15 **D224** (R)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D225 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato

20 **D226** (R)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D227 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-4-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D228 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

25 **D229** (R)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D230 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D231 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-4-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato

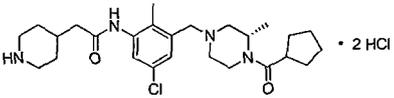
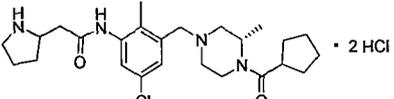
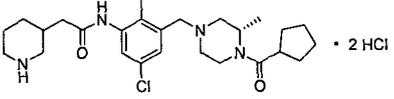
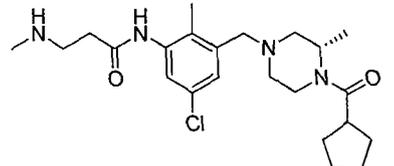
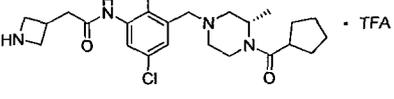
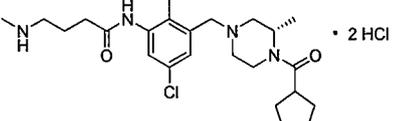
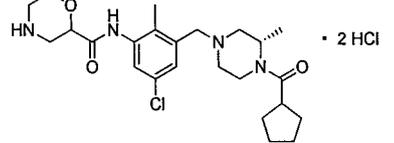
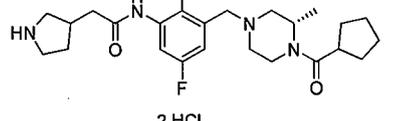
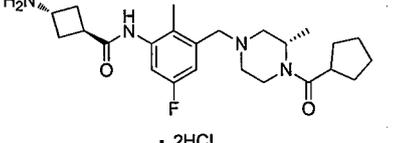
30 **D232** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-2-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato

D233 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato

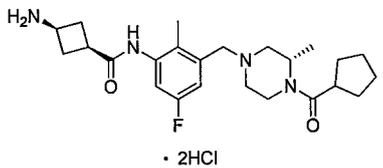
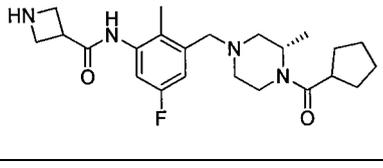
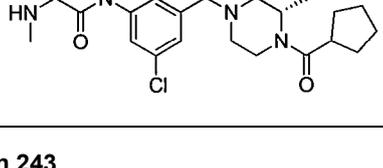
- D234** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilamino)propanamida
D235 (S)-2-(azetidín-3-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
D236 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(metilamino)butanamida, 2 sal ácida de clorhidrato
D237 N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)morfolina-2-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato
D238 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-3-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato
D239 (1r,3S)-3-amino-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclobutanocarboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato
D240 (1s,3R)-3-amino-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclobutanocarboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato
D241 (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)azetidina-3-carboxamida
D242 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(metilamino)acetamida

	Estructura	Ácido/Disolvente	Caracterización
D224		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H] ⁺ .
D225		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
D226		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H] ⁺ .
D227		HCl/THF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
D228		HCl/THF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
D229		HCl/THF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
D230		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Ácido/Disolvente	Caracterización
D231	 • 2 HCl	HCl/EtOH	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₉ ClN ₄ O ₂ requiere 474; encontrado 473 [M-H] ⁻ .
D232	 • 2 HCl	HCl/THF	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
D233	 • 2 HCl	HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₆ H ₃₉ ClN ₄ O ₂ requiere 474; encontrado 475 [M+H] ⁺ .
D234	 • 2 HCl	HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₃ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 434; encontrado 435 [M+H] ⁺ .
D235	 • TFA	TFA/DCM	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H] ⁺ .
D236	 • 2 HCl	HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 448; encontrado 449 [M+H] ⁺ .
D237	 • 2 HCl	HCl/EtOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ requiere 462; encontrado 463 [M+H] ⁺ .
D238	 • 2 HCl	HCl/iPrOH	MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ FN ₄ O ₂ requiere 444; encontrado 445 [M+H] ⁺ .
D239	 • 2 HCl	HCl/EtOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 430; encontrado 431 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Ácido/Disolvente	Caracterización
D240		HCl/EtOH	MS (ESI): C ₂₄ H ₃₅ FN ₄ O ₂ requiere 430; encontrado 431 [M+H] ⁺ .
D241		HCl/iPrOH	MS (ESI): C ₂₃ H ₃₃ FN ₄ O ₂ requiere 416; encontrado 417 [M+H] ⁺ .
D242		HCl/EtOH	MS (ESI): C ₂₂ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ requiere 420; encontrado 421 [M+H] ⁺ .

Descripción 243

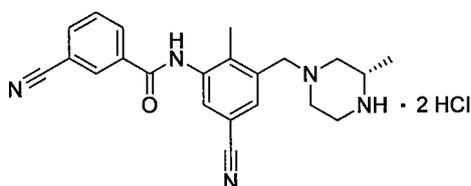
(S)-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-metilpirimidina-5-carboxamida, 2 sal ácida de clorhidrato (D243)



- 5 A una solución de (S)-terc-butil 4-(5-ciano-2-metil-3-(2-metil pirimidina-5-carboxamido)encil)-2-metil-piperazina-1-carboxilato (**D212**, 800 mg) en metanol (4 ml) y DCM (10 ml) se añadió hidrógeno cloruro en dioxano (4 M, 4,31 ml). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min, después se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI): C₂₀H₂₄N₆O requiere 364; encontrado 365 [M+H]⁺.

10 **Descripción 244**

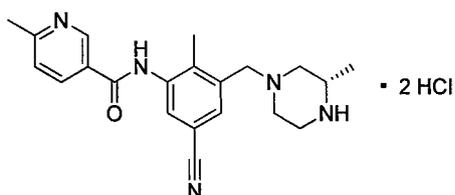
(S)-3-ciano-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)benzamida, diclorhidrato, 2 sal ácida de clorhidrato (D244)



- 15 4-(5-ciano-3-(3-cianobenzamido)-2-metilencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D213**, 915 mg) se añadió a una solución acuosa de HCl (5 M, 3,48 ml) en isopropanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (750 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₂₂H₂₃N₅O requiere 373; encontrado 374 [M+H]⁺.

Descripción 245

- 20 **(S)-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, 2 sal ácida de clorhidrato (D245)**



5 A una solución de 4-(5-ciano-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (D214, 150 mg) en THF (2 ml) se añadió HCl en dioxano (0,809 ml). La mezcla se agitó a TA durante 18 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título (130 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS (ESI): C₂₁H₂₅N₅O requiere 363; encontrado 364 [M+H]⁺.

Descripciones 246-253

Las descripciones 246-253 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para la Descripción 245, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

- 10 **D246** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-4-ciano-4-metilpentanamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- D247** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(4-hidroxiclohexil)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- D248** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- 15 **D249** (S)-5-cloro-N-(5-fluoro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- D250** (S)-5-cloro-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- D251** (S)-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metoxinicotinamida, sal de ácido trifluoroacético
- D252** (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida, 2 sal ácida de clorhidrato
- 20 **D253** (S)-5-cloro-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida, 2 sal ácida de clorhidrato

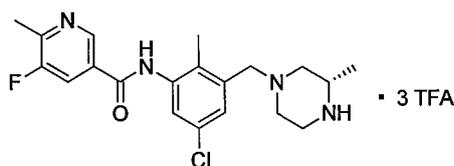
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D246		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₀ H ₂₉ ClN ₄ O requiere 376; encontrado 377 [M+H] ⁺ .
D247		HCl/1,4-Dioxano	MS (ESI): C ₂₁ H ₃₂ ClN ₃ O ₂ requiere 393; encontrado 394 [M+H] ⁺ .
D248		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₁₇ H ₂₆ ClN ₃ O ₃ S requiere 387; encontrado 388 [M+H] ⁺ .
D249		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₀ H ₂₄ ClFN ₄ O requiere 390; encontrado 391 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
D250		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ O requiere 406; encontrado 407 [M+H] ⁺ .
D251		TFA/DCM	MS (ESI): C ₂₁ H ₂₅ N ₅ O ₂ requiere 379; encontrado 380 [M+H] ⁺ .
D252		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O requiere 397; encontrado 398 [M+H] ⁺ .
D253		HCl/MeOH	MS (ESI): C ₂₁ H ₂₄ ClN ₅ O requiere 397; encontrado 398 [M+H] ⁺ .

Descripción 254

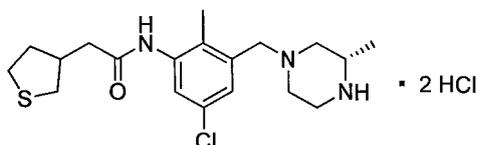
(S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, 3 sal de ácido trifluoroacético (D254)



- 5 4-(5-cloro-3-(5-fluoro-6-metilnicotinamido)-2-metilbencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (**D204**, 6,5 g) se añadió a una solución de HCl (30 ml, 4 M en 1,4-Dioxano). La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se lavó con DCM/MeOH = 10:1 (2x2 ml) para proporcionar el compuesto del título (7 g) en forma de un sólido de color amarillo. MS (ESI) C₂₀H₂₄ClFN₄O requiere: 390, encontrado 391 [M+H]⁺.

Descripción 255

N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida, 2 sal ácida de clorhidrato (D255)

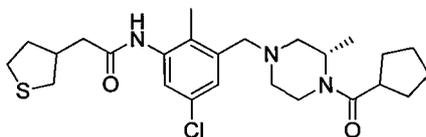


- 15 A una solución de 4-(5-cloro-2-metil-3-(2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamido)bencil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de (2S)-terc-butilo (**D203**, 48 mg) en MeOH (1 ml), se añadió una solución de hidrógeno cloruro en dioxano (4 M, 1 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a 50 °C. El disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título (210 mg)

como una goma amarilla. MS (ESI): C₁₉H₂₈ClN₃OS requiere 381; encontrado 382 [M+H]⁺.

Descripción 256

N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (D256)



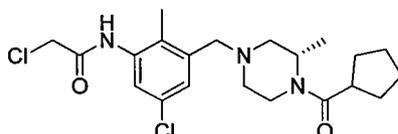
5

A una solución de N-(5-cloro-2-metil-3-(((S)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (**D255**, 39 mg) en DCM anhidro (2 ml) se añadió trietilamina (20,66 mg) y ciclopentanocarbonilo cloruro (20,31 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 18 °C. La mezcla se lavó con salmuera, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título (220 mg) como goma amarilla. MS (ESI): C₂₅H₃₆ClN₃O₂S requiere 477; encontrado 478 [M+H]⁺.

10

Descripción 257

(S)-2-cloro-N-(5-cloro-3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida (D257)



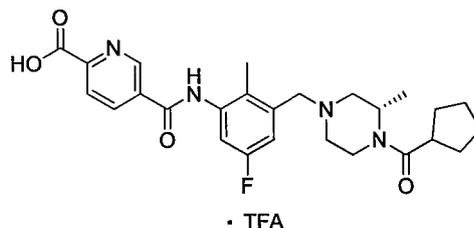
15

Lentamente se añadió una solución de cloruro de 2-cloroacetilo (97 mg) en DCM (10 ml) a la mezcla de (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 240 mg) y TEA (0,159 ml) en DCM (20 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 5:1) para proporcionar el compuesto del título (240 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₂₁H₂₉Cl₂N₃O₂ requiere 425; encontrado 426 [M+H]⁺.

20

Descripción 258

Ácido (S)-5-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)picolínico, sal de ácido trifluoroacético (D258)



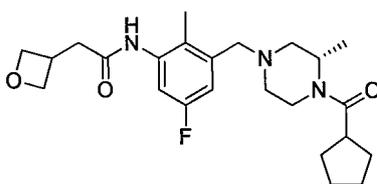
25

A una suspensión de (S)-6-ciano-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)nicotinamida (**D222**, 120 mg) en etanol (5 ml), se añadió gota a gota una solución de NaOH 3 M (2,2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 horas. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, se añadió HCl 3 M (ac.) a pH = 5. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) después se lavó con salmuera (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C18 columna, 0-35 % CH₃CN en H₂O con 0,05 % de TFA) para proporcionar el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI): C₂₆H₃₁FN₄O₄ requiere 482; encontrado 483 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 1

(S)-N-(3-(((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(oxetan-3-il)acetamida (E1)



Se disolvieron ácido 2-(oxetan-3-il)acético (0,035 ml) y DIPEA (0,157 ml) en DMF (3 ml). A esta solución, se añadió gradualmente HATU (182 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. A continuación, se añadió (S)-4-(3-amino-5-fluoro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (**D156**, 100 mg) en DMF (2 ml) a la mezcla, que se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad, y el residuo se purificó por MADP para obtener el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,45 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 7,5, 6,2 Hz, 2H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,35 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,19 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,0 Hz, 0,5H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,18 (t, *J* = 12,3 Hz, 0,5H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 2,5H), 2,72 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11-1,44 (m, 10H), 1,28-1,04 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -117,9. MS (ESI): C₂₄H₃₄FN₃O₃ requiere 431; encontrado 432 [M+H]⁺.

Ejemplos 2-42

Los ejemplos 2-42 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el ejemplo 1, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

E2 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-3-(tetrahidrofuran-2-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético

E3 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(trahidrofuran-3-il)acetamida

E4 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E5 (S)-N-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

E6 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E7 cis N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiciclopentil)acetamida

E8 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiciclopentil)acetamida

E9 N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(hexahidrofuro[2,3-*b*]furan-3-il)acetamida

E10 (S)-N-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-metiloxazol-4-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E11 (S)-N-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida

E12 (S)-N-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)acetamida

E13 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E14 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metiltetrahidrofuran-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E15 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E16 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E17 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-morfolinoacetamida, sal de ácido trifluoroacético

E18 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-hidroxiciclohexanocarboxamida

E19 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(5-metiltetrahidrofuran-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E20 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahydro-2H-piran-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E21 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida

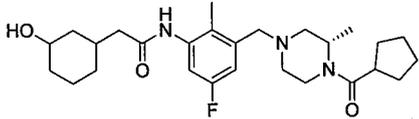
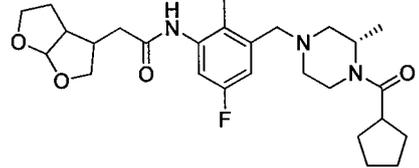
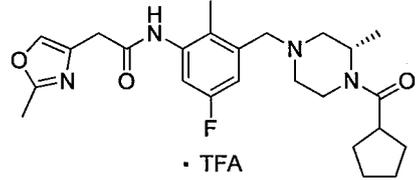
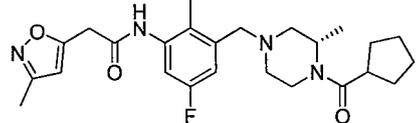
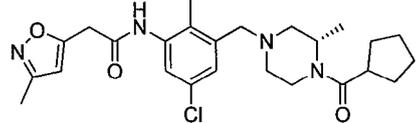
E22 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-metiltetrahidrofuran-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

E23 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

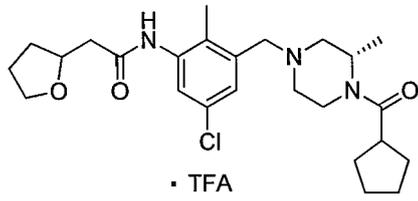
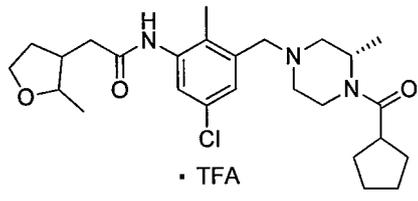
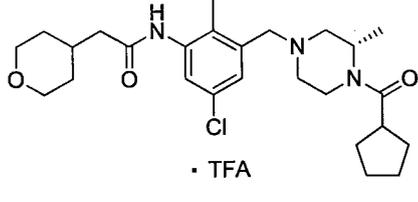
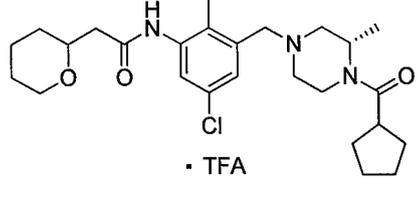
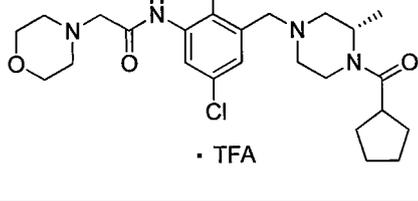
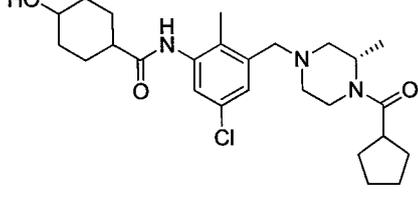
- E24** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-2-il)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E25** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)propanamida
- 5 **E26** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-metoxibutanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E27** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-metoxietoxi)acetamida
- E28** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
- 10 **E29** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-oxooxazolidin-3-il)acetamida
- E30** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida
- E31** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-metoxibutanamida
- E32** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofuran-3-il)acetamida
- 15 **E33** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(1-cianociclopropil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E34** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(difluorometoxi)acetamida
- E35** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-ciano-4-metilpentanamida
- 20 **E36** 1,1-dióxido de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)tetrahydro-2H-tiopiran-4-carboxamida
- E37** 1,1-dióxido de N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)tetrahydro-2H-tiopiran-3-carboxamida
- E38** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dióxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)acetamida
- 25 **E39** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(difluorometoxi)propanamida, sal de ácido trifluoroacético
- E40** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-oxomorfolino)acetamida
- E41** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-hidroxi-2-metilpropanamida
- 30 **E42** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-hidroxi-3-metilbutanamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E2		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,34 (s, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,12 (s a, 1H), 3,84-3,65 (m, 2,5H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,41 (s a, 2H), 3,30 (s a, 2,5H), 2,99-2,55 (m, 3,5H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,05-1,37 (m, 14H), 1,33-0,96 (m, 3H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): -74,4, -117,6. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ FN ₃ O ₃ requiere 459; encontrado 460 [M+H] ⁺ .
E3		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,37 (s, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, <i>J</i> = 9,4, 2,4 Hz, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,19 (s a, 1H), 3,87-3,58 (m, 3,5H), 3,45-3,31 (m, 3H), 3,25-3,12 (m, 0,5H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,85-2,52 (m, 3,5H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-1,40 (m, 11H), 1,30-1,04 (m, 3H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): -73,4, -118,0. MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ FN ₃ O ₃ requiere 445; encontrado 446 [M+H] ⁺ .

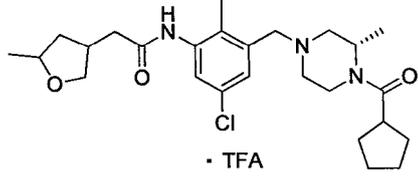
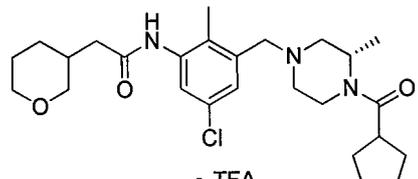
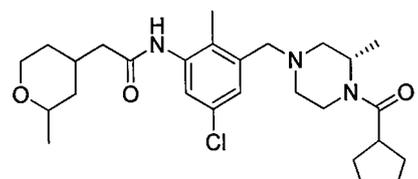
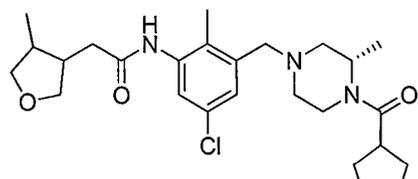
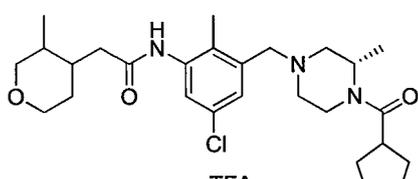
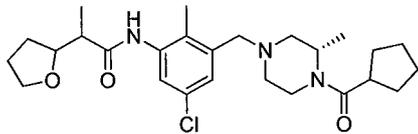
(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E8		Sin base/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,33 (s, 1H), 7,22-7,17 (dd, <i>J</i> = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,36-4,19 (m, 2H), 3,85 (s a, 1H), 3,77-3,71 (m, 0,5H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 0,5H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 1,5H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,15 (s a, 3H), 2,08-1,34 (m, 16H), 1,28-0,98 (m, 6H), MS (ESI): C ₂₇ H ₄₀ FN ₃ O ₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H] ⁺ .
E9		Sin base/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,44 (s, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 8,5 Hz, 1H), 5,61 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,25-4,14 (m, 1H), 3,88 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 2,5H), 3,46-3,35 (m, 3H), 3,19 (t, <i>J</i> = 12,6 Hz, 0,5H), 2,96-2,69 (m, 3,5H), 2,68-2,52 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,14-1,45 (m, 13H), 1,30-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₈ FN ₃ O ₄ requiere 487; encontrado 488 [M+H] ⁺ .
E10		Sin base/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,67 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,26 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 1H), 4,80 (s a, 0,5H), 4,57-4,20 (m, 3H), 4,05 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 0,5H), 3,62 (s, 2H), 3,44-2,85 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,86-1,43 (m, 8H), 1,37-1,10 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₃ FN ₄ O ₃ requiere 456; encontrado 457 [M+H] ⁺ .
E11		TEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,75 (s, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 10,4, 2,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> = 11,8 Hz, 0,5H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 12,2 Hz, 0,5H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1,5H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15-1,45 (m, 10H), 1,29-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₃ FN ₄ O ₃ requiere 456; encontrado 457 [M+H] ⁺ .
E12		TEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,78 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,25-4,15 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 0,5H), 3,42 (s a, 2H), 3,23-3,13 (m, 0,5H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 1,5H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15-1,45 (m, 10H), 1,29-1,03 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₃ ClN ₄ O ₃ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .

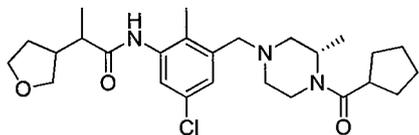
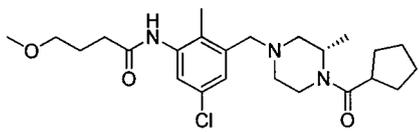
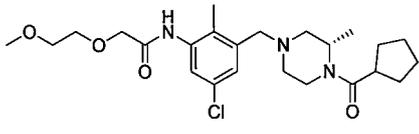
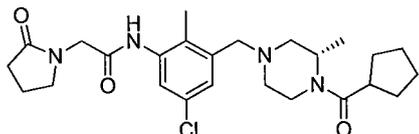
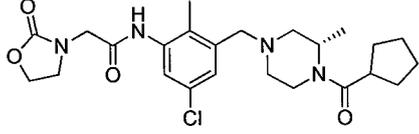
(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E13	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,59 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,60 (s a, 1H), 4,41-4,07 (m, 3,5H), 3,94 (c, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 3,88-3,70 (m, 1H), 3,64-3,34 (m, 2,5H), 3,25-2,91 (m, 3,5H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,21-1,51 (m, 12H), 1,48-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₃ requiere 461; encontrado 462 [M+H] ⁺ .
E14	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,51 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,19 (d, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 0,5H), 3,86-3,46 (m, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,17 (t, <i>J</i> = 11,9 Hz, 0,5H), 3,01-2,52 (m, 4H), 2,47-2,21 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,40 (m, 12,5H), 1,30-0,98 (m, 6H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E15	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,42 (s, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,19 (d, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 3,91-3,65 (m, 2,5H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,31-3,07 (m, 2,5H), 2,99-2,82 (m, 1H), 2,81-2,55 (m, 2,5H), 2,29 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12-1,41 (m, 13H), 1,36-0,97 (m, 5H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E16	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,52-9,06 (m, 1 H), 7,78-6,95 (m, 2 H), 4,89-4,02 (m, 3 H), 3,86 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 2 H), 3,51-3,11 (m, 5 H), 3,05-2,58 (m, 3 H), 2,46-2,07 (m, 4 H), 1,90-0,99 (m, 18 H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E17	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,67 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 4,58 (s a, 0,5H), 4,38-3,86 (m, 8,5H), 3,64-3,35 (m, 5H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 0,5 H), 3,18-2,91 (m, 2,5H), 2,33 (s, 3H), 2,03-1,17 (m, 12H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 476; encontrado 477 [M+H] ⁺ .
E18		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,27 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 4,74-4,52 (m, 1H), 4,38-4,20 (m, 1H), 4,01-3,73 (m, 1H), 3,64-3,33 (m, 2,5H), 3,12-2,60 (m, 3,5H), 2,55-2,31 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,20-1,53 (m, 17H), 1,47-1,08 (m, 4H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .

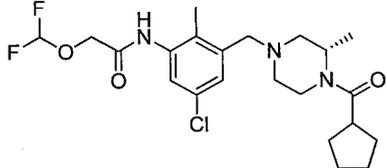
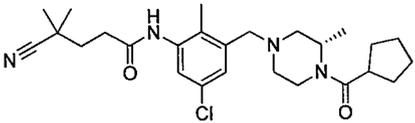
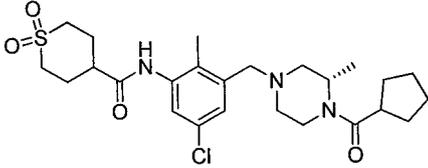
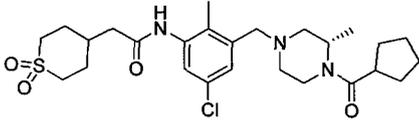
(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E19	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,36 (s, 2H), 4,47 (s a, 1H), 4,24-3,75 (m, 5H), 3,56-3,30 (m, 2H), 3,20-3,12 (m, 0,5H), 3,05-2,81 (m, 2,5H), 2,75-2,60 (m, 1,5H), 2,53-2,36 (m, 2H), 2,28-2,12 (m, 3,5H), 1,91-1,42 (m, 10H), 1,40-1,03 (m, 7H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E20	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,50 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,62 (s a, 0,5H), 4,36 (s a, 2H), 4,17 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 0,5H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,65-3,34 (m, 3,5H), 3,29-2,86 (m, 4,5H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,22-1,56 (m, 13H), 1,49-1,16 (m, 4H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E21	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,32 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,65 (s a, 0,5H), 4,40-4,18 (m, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> = 11,5, 3,7 Hz, 1H), 3,89-3,66 (m, 1H), 3,55-3,32 (m, 4H), 3,07-2,41 (m, 4H), 2,34 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1,5H), 2,25 (s, 3H), 2,22-1,50 (m, 13H), 1,50-0,94 (m, 8H). MS (ESI): C ₂₇ H ₄₀ ClN ₃ O ₃ requiere 489; encontrado 488 [M-H] ⁻ .
E22	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,46-7,35 (m, 2H), 4,54 (s a, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,17-3,80 (m, 2,5H), 3,58-3,23 (m, 5H), 3,18-2,83 (m, 3,5H), 2,70-2,49 (m, 2H), 2,44-2,25 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,88-1,06 (m, 11H), 1,05-0,88 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E23	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,51 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,04-4,93 (m, 0,5H), 4,63 (s a, 1H), 4,49-4,28 (m, 2H), 4,18 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,98-3,77 (m, 1H), 3,74-3,53 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 3H), 3,26-2,67 (m, 4H), 2,51-2,16 (m, 6H), 2,01-1,17 (m, 15H), 1,12-0,86 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₄₀ ClN ₃ O ₃ requiere 489; encontrado 490 [M+H] ⁺ .
E24	 <p>• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,81 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,16 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 5,02-4,98 (m, 2H), 4,66-4,62 (m, 1,5H), 4,28-4,17 (m, 2,5H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 0,5H), 3,60-3,54 (m, 1,5H), 2,26-2,20 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 2H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 4H), 1,83-1,60 (m, 7H), 1,38-1,34 (m, 3H), 1,02-0,97 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E25		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,46 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,52-4,50 (m, 0,5H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 2,5H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,50-3,42 (m, 3H), 3,25-3,20 (m, 0,5H), 2,94-2,90 (m, 1H), 2,80-2,61 (m, 2,5H), 2,50-2,30 (m, 2H), 2,19-2,16 (m, 3H), 2,15-1,80 (m, 3H), 1,80-1,45 (m, 9H), 1,30-1,00 (m, 6H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H] ⁺ .
E26	 <p style="text-align: center;">• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,51 (s, 2H), 4,65 (s a, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 4,19 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 0,5H), 3,65-3,38 (m, 5H), 3,35 (s, 3H), 3,29-2,97 (m, 3,5H), 2,52 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,97 (quin, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 1,92-1,56 (m, 8H), 1,49-1,19 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₆ ClN ₃ O ₃ requiere 449; encontrado 450 [M+H] ⁺ .
E27		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,22 (s, 1H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,20 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,75 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 0,5H), 3,70 (dd, <i>J</i> = 5,5, 3,8 Hz, 2H), 3,53 (dd, <i>J</i> = 5,5, 3,8 Hz, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 0,5H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 1,5H), 2,61 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15-1,45 (m, 10H), 1,27-1,03 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ requiere 465; encontrado 466 [M+H] ⁺ .
E28	 <p style="text-align: center;">• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,57 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 4,65 (s a, 1H), 4,50-4,35 (m, 2H), 4,20 (s a, 2,5H), 3,60 (t, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 3,51-3,37 (m, 2,5H), 3,29-2,96 (m, 3,5H), 2,45 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (quin, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,97-1,57 (m, 8H), 1,49-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₃ requiere 474; encontrado 475 [M+H] ⁺ .
E29		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,37 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,72-4,50 (m, 0,5H), 4,43 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 4,36-4,23 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,83 (d, <i>J</i> = 13,7 Hz, 0,5H), 3,77 (t, <i>J</i> = 8,1 Hz, 2H), 3,60-3,40 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 0,5H), 3,07-2,89 (m, 1,5H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,8 Hz, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 10,4 Hz, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,09-1,54 (m, 9H), 1,40-1,16 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₃ ClN ₄ O ₄ requiere 476; encontrado 477 [M+H] ⁺ .

(continuación)

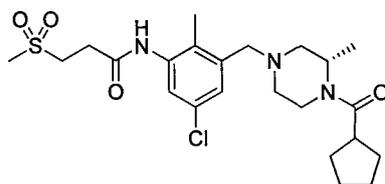
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E34		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,97 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,43 (t, <i>J</i> = 72,8 Hz, 1H), 4,78 (s a, 0,5H), 4,54 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 0,5H), 4,15 (s a, 0,5H), 3,70-3,65 (m, 0,5H), 3,49-3,30 (m, 2,5H), 2,87-2,63 (m, 3,5H), 2,25 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 1H), 1,85-1,64 (m, 5H), 1,67-1,51 (m, 3H), 1,31-1,22 (m, 3H). ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃): -85,0, -85,2. MS (ESI): C ₂₂ H ₃₀ CF ₂ N ₃ O ₃ requiere 457; encontrado 458 [M+H] ⁺ .
E35		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,54 (s, 1H), 7,42 (s a, 1H), 7,16 (s a, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 0,5H), 3,42 (s, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 3H), 1,72-1,51 (m, 8H), 1,34 (s, 6H), 1,23-1,10 (m, 3H), MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₂ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .
E36		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,42-7,14 (m, 2H), 4,67 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 3,86 (s a, 1H), 3,49 (s a, 3H), 3,22 (s a, 3H), 3,10-2,63 (m, 5H), 2,50-1,55 (m, 16H), 1,49-1,12 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ S requiere 509, encontrado 510 [M+H] ⁺ .
E37		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,32 (s, 1H), 7,22 (s a, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,37-4,19 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 0,5H), 3,46 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,29-2,87 (m, 6H), 2,87-2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,46 (m, 14H), 1,41-1,14 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ S requiere 509; encontrado 510 [M+H] ⁺ .
E38		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,46 (s, 1H), 7,42 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,77-3,74 (m, 0,5H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,21-3,15 (m, 2,5H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1,5H), 2,61-2,59 (m, 1H), 2,37 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 5H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,75-1,48 (m, 9H), 1,23-1,10 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₄ S requiere 523; encontrado 524 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E39		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,49 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 2H), 6,41 (t, <i>J</i> = 75,2 Hz, 1H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,29-4,20 (m, 4,5H), 4,23 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 3,57-3,50 (m, 0,5H), 3,39-3,36 (m, 1,5H), 3,14-3,01 (m, 3H), 2,78 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,84-1,64 (m, 8H), 1,41-1,27 (m, 3H). ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -85,6, -85,4. MS (ESI): C ₂₃ H ₃₂ ClF ₂ N ₃ O ₃ requiere 471; encontrado 472 [M+H] ⁺ .
E40		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,48 (s a, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 4,77 (s a, 1H), 4,40 (d, <i>J</i> = 12,2 Hz, 0,5H), 4,27 (s, 2H), 4,23-4,07 (m, 2,5H), 3,95 (t, <i>J</i> = 4,8 Hz, 2H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,51-3,23 (m, 3H), 2,98-2,68 (m, 2,5H), 2,64 (d, <i>J</i> = 11,5 Hz, 1H), 2,28-2,10 (m, 4H), 1,98 (t, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1H), 1,92-1,46 (m, 8H), 1,38-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₄ requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .
E41		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,65 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,59 (s a, 0,5H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 12,7 Hz, 0,5H), 3,56-3,40 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 0,5H), 3,08-2,89 (m, 1,5H), 2,82 (d, <i>J</i> = 10,5 Hz, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,09-1,54 (m, 9H), 1,47 (s, 6H), 1,39-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₃ H ₃₄ ClN ₃ O ₃ requiere 435, encontrado 436 [M+H] ⁺ .
E42		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,59 (d, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 7,17 (d, <i>J</i> = 1,0 Hz, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,37-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 13,9 Hz, 0,5H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,08-2,89 (m, 1,5H), 2,81 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,56 (s, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,08-1,56 (m, 9H), 1,42-1,16 (m, 9H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₆ ClN ₃ O ₃ requiere 449, encontrado 450 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 43

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida (E43)

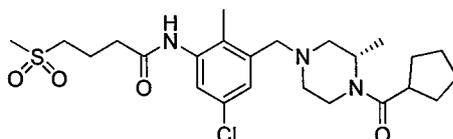


5 Se disolvieron ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (65,2 mg) y DIPEA (0,15 ml) en DMF (3 ml). A esta solución, se

añadió gradualmente HATU (217 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, después se añadió (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 100 mg) en DMF (2 ml) a la mezcla, que se agitó a TA durante 2 días. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 12,8 Hz, 0,5H), 3,42 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,33-3,24 (m, 0,5H), 2,93 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 3,5H), 2,72 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,44 (m, 10H), 1,28-1,07 (m, 3H). MS (ESI): C₂₃H₃₄ClN₃O₄S requiere 483; encontrado 484 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 44**

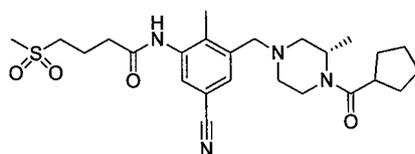
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(metilsulfonil)butanamida (E44)



A una solución de ácido 4-(metilsulfonil)butanoico (**D43**, 73,1 mg) y (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 140 mg) en DCM (100 ml) se añadió HATU (228 mg) a 0 °C, después se agitó a TA durante 10 min. Se añadió DIPEA (0,105 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad al vacío para obtener el producto bruto, que se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,76 (s, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,10 (s, 1H), 4,75 (s a, 0,5H), 4,39 (d, *J* = 13,3 Hz, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 3,66 (d, *J* = 13,1 Hz, 0,5H), 3,48-3,25 (m, 2,5H), 3,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,91-2,79 (m, 1,5H), 2,78-2,66 (m, 3H), 2,62 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,32 (quin, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,04-1,66 (m, 7H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,35-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₄H₃₆ClN₃O₄S requiere 497; encontrado 498 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 45**

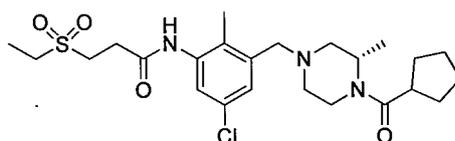
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(metilsulfonil)butanamida (E45)



El ejemplo 45 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E44**, con DIPEA/DMF como la base/disolvente. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,61 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,24-4,14 (m, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,1 Hz, 0,5H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2,5H), 2,99 (s, 3H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 1,5H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,16-1,44 (m, 12H), 1,27-1,03 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₆N₄O₄S requiere 488; encontrado 489 [M+H]⁺.

35 **Ejemplo 46**

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonil)propanamida (E46)

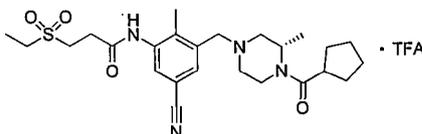


Se disolvieron ácido 3-(etilsulfonil)propanoico (71,2 mg) y DIPEA (0,150 ml) en DMF (3 ml). A esta solución, se añadió gradualmente HATU (217 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 minutos, después se añadió (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 100 mg) a la mezcla, que se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,68 (s a, 0,5H), 4,38-4,24 (m, 1H), 3,85 (d, *J* = 13,3 Hz, 0,5H), 3,57-3,36 (m,

4,5H), 3,17 (c, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,09-2,89 (m, 3,5H), 2,84 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 2,77-2,68 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-1,54 (m, 10H), 1,40 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,37-1,21 (m, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{36}ClN_3O_4S$ requiere 497; encontrado 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

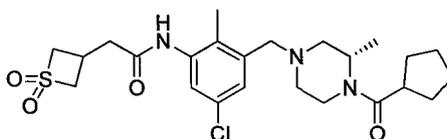
- 5 **(S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(etilsulfonil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético (E47)**



El ejemplo 47 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E46**, RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,90 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,24-4,13 (m, 0,5H), 3,52 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,42-3,37 (m, 2H), 3,24-2,80 (m, 8,5H), 2,44 (s, 3H), 1,96-1,56 (m, 8H), 1,48-1,22 (m, 6H). MS (ESI): $C_{25}H_{36}N_4O_4S$ requiere 488; encontrado 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo 48

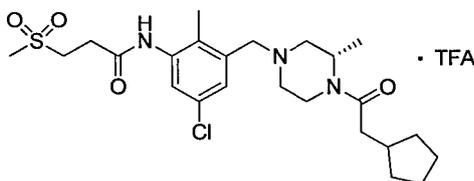
- (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dióxidotietan-3-il)acetamida (E48)**



Se añadieron ácido 2-(1,1-dióxidotietan-3-il)acético (D50, 40 mg) y HATU (93 mg) en la solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (**D157**, 85 mg) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a TA. Se añadió agua (20 ml), se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 9,57 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 0,5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 0,5H), 2,95-2,68 (m, 5,5H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11-1,45 (m, 10H), 1,26-1,05 (m, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{34}ClN_3O_4S$ requiere 495; encontrado 496 $[M+H]^+$.

Ejemplo 49

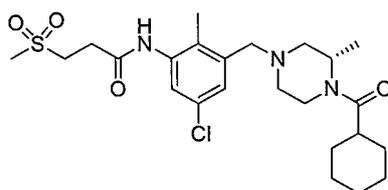
- 25 **(S)-N-(5-cloro-3-((4-2-(ciclopentilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida, sal de ácido trifluoroacético (E49)**



El ácido 3-(metilsulfonil)propanoico (62,7 mg), DIPEA (0,144 ml) y HATU (209 mg) se disolvieron en DMF (2 ml). A esta solución, se añadió (S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopentiletanona (**D170**, 100 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadieron EtOAc (20 ml) y agua (10 ml) en la mezcla de reacción. Después de 10 min de agitación, la capa de EtOAc se separó y se condensó. El residuo se purificó por MDAP (elución ácida) para obtener el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,57 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 4,62 (s a, 1 H), 4,52-4,35 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,67-3,35 (m, 5H), 3,23-3,08 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,99 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,57-2,35 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,08 (m, 1H), 1,84 (s a, 2H), 1,74-1,07 (m, 10H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): -78,9. MS (ESI): $C_{24}H_{36}ClN_3O_4S$ requiere 497; encontrado 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo 50

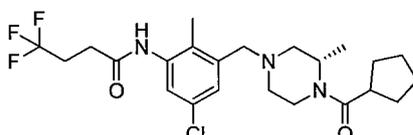
- (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclohexanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)propanamida (E50)**



A una solución de ácido 3-(metilsulfonyl)propanoico (62,7 mg), HATU (209 mg) y DIPEA (0,144 ml) en DMF (10 ml), se añadió (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclohexil)metanona (**D171**, 100 mg) a la mezcla, que se agitó a TA durante 2 días. Después de la extracción con EtOAc/H₂O, secar y condensar, el residuo se purificó por MDAP (elución básica) para obtener el producto requerido (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclohexanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida (7 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,39 (s, 1H), 7,23 (s a, 1H), 4,67 (s a, 0,5H), 4,38-4,16 (m, 1H), 3,80 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 3,63-3,35 (m, 4,5H), 3,05 (s, 3H), 3,03-2,89 (m, 2,5H), 2,87-2,51 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24-1,94 (m, 2H), 1,87-1,12 (m, 13H). MS (ESI): C₂₄H₃₆ClN₃O₄S requiere 497, encontrado 498 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 51**

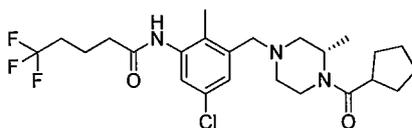
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4,4,4-trifluorobutanamida (E51)



A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 138,2 mg) y ácido 4,4,4-trifluorobutanico (74,5 mg) en DMF anhidra (5 ml), se añadieron HATU (302,4 mg) y DIPEA (0,207 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a TA. Se diluyó con DCM (10 ml), se lavó con agua dos veces (2x 20 ml), la capa orgánica se separó y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se purificó con MDAP para proporcionar el compuesto del título (90,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,33 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,72-4,53 (m, 1,5H), 4,36-4,22 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,4 Hz, 0,5H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 0,5H), 3,07-2,90 (m, 1,5H), 2,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,66-2,52 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,10-1,53 (m, 9H), 1,39-1,16 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -68,2. MS (ESI): C₂₃H₃₁ClF₃N₃O₂ requiere: 473, encontrado 474 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 52**

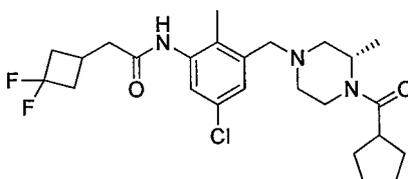
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5,5,5-trifluoropentanamida (E52)



E52 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E51**. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,37-4,21 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H), 3,53-3,40 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 0,5H), 2,90-3,07 (m, 1,5H), 2,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,54 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,36-2,11 (m, 6H), 2,09-1,53 (m, 11H), 1,39-1,15 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -67,9. MS (ESI): C₂₄H₃₃CF₃N₃O₂ requiere 487; encontrado 488 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 53**

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida (E53)

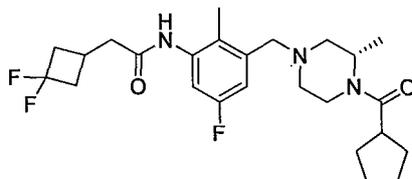


A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 117 mg) y

ácido 2-(3,3-difluorociclobutil)acético (**D16**, 50 mg) en DMF (10 ml), se añadió HATU (127 mg) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Se añadió agua (20 ml), se extrajo con DCM (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó con MDAP para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,45 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,6 Hz, 0,5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 0,5H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 3,5H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,45 (m, 11H), 1,27-1,04 (m, 3H). MS (ESI) C₂₅H₃₄ClF₂N₃O₂ requiere 481; encontrado 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 54

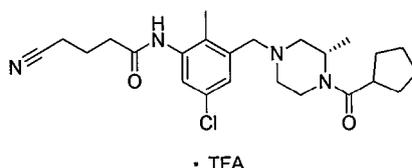
(S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(3,3-difluorociclobutil)acetamida (E54)



E54 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E53**. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,42 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,19 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,74 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 11,7 Hz, 0,5H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 3,5H), 2,66-2,56 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,10-1,45 (m, 11H), 1,30-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₄F₃N₃O₂ requiere 465; encontrado 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 55

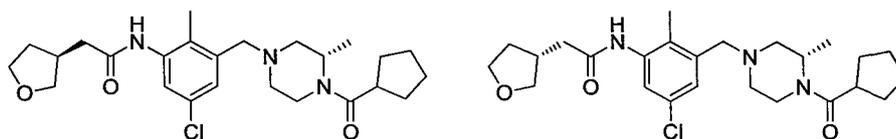
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-cianobutanamida, sal de ácido trifluoroacético (E55)



A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (**D157**, 99,1 mg) y ácido 4-cianobutanoico (37,1 mg) en DMF anhidra (6 ml), se añadió HATU (162 mg) y DIPEA (0,15 ml), la mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla se envió a MDAP para la purificación para proporcionar el compuesto del título (73,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,52 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,61 (s a, 1H), 4,30 (s a, 2H), 4,15 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,5H), 3,60-3,45 (m, 0,5H), 3,45-3,34 (m, 2H), 3,26-2,83 (m, 3,5H), 2,69-2,53 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,04 (quin, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,98-1,56 (m, 8H), 1,50-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C₂₄H₃₃ClN₄O₂ requiere 444; encontrado 445 [M+H]⁺.

Ejemplos 56 y 57

N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida & N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida (E56 y E57)

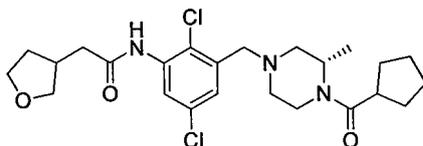


A una solución de ácido 2-(tetrahidrofurano-3-il)acético (130 mg) y (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (**D157**, 350 mg) en DMF (20 ml), se añadieron HATU (456 mg) y DIPEA (0,349 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró, y el producto en bruto se purificó por MDAP para proporcionar N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida (240 mg), que se separó mediante SFC quiral preparativa para proporcionar los compuestos del título (70 mg y 78 mg) en forma de un sólido de color blanco. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,45 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 8,0, 7,0 Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 1,5H), 3,65 (c, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 13,1 Hz, 0,5H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 1,5H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,44 (m, 12H),

1,27-1,05 (m, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{36}ClN_3O_3$ requiere 461; encontrado 462 $[M+H]^+$. Isómero 2: RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6): 9,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,19 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 8,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 1,5H), 3,65 (c, $J = 7,7$ Hz, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,17 (t, $J = 11,9$ Hz, 0,5H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1,5H), 2,65-2,53 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,45 (m, 12H), 1,27-1,05 (m, 3H). MS (ESI): $C_{25}H_{36}ClN_3O_3$ requiere 461; encontrado 462 $[M+H]^+$.

Ejemplo 58

N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida (E58)

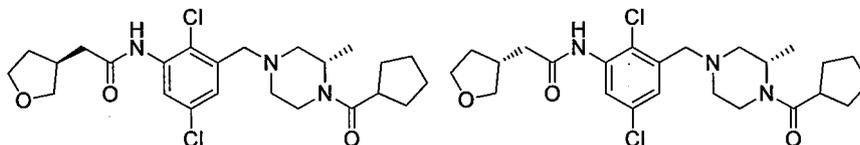


10 A una suspensión de ácido 2-(tetrahidrofurano-3-il)acético (39,4 mg) en DCM (10 ml), cloruro de oxalilo (0,030 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 30 min. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, después se redisolvió con DCM (1 ml), se añadió a una solución de (S)-4-(3-amino-2,5-diclorobencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D158**, 70 mg) en piridina (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con salmuera (10 ml). La

15 capa de DCM se separó y se concentró. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,71 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,33-4,17 (m, 1H), 3,90-3,51 (m, 5,5H), 3,45-3,27 (m, 1,5H), 3,01-2,67 (m, 3,5H), 2,67-2,41 (m, 3,5H), 2,27 (s a, 1H), 2,14-1,99 (m, 1,5H), 1,84-1,43 (m, 10H), 1,35-1,13 (m, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_3$ requiere 481; encontrado 482 $[M+H]^+$.

Ejemplos 59 y 60

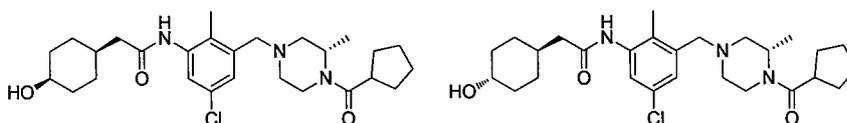
N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-((S)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida & N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-((R)-tetrahidrofurano-3-il)acetamida (E59 y E60)



25 N-(2,5-dicloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(tetrahidrofurano-3-il)acetamida (**E58**) (20 mg) se separó mediante SFC quiral para proporcionar los dos compuestos del título (6 mg y 7 mg). Isómero 1: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,78 (s a, 0,5H), 4,44 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,5H), 4,14 (s a, 0,5H), 3,98 (dd, $J = 8,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,79 (c, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 3,58-3,46 (m, 3H), 3,39 (t, $J = 12,2$ Hz, 0,5H), 3,07-2,92 (m, 0,5H), 2,90-2,73 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,97-1,61 (m, 9H), 1,41-1,22 (m, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_3$ requiere 481; encontrado 482 $[M+H]^+$. Isómero 2: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,39 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,78 (s a, 0,5H), 4,44 (d, $J = 13,6$ Hz, 0,5H), 4,14 (s a, 0,5H), 3,98 (dd, $J = 8,7, 6,9$ Hz, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,79 (c, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 13,3$ Hz, 0,5H), 3,58-3,45 (m, 3H), 3,39 (t, $J = 13,1$ Hz, 0,5H), 3,05-2,92 (m, 0,5H), 2,90-2,73 (m, 3H), 2,67 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,55 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,10 (t, $J = 11,9$ Hz, 1H), 1,97-1,63 (m, 9H), 1,41-1,26 (m, 3H). MS (ESI): $C_{24}H_{33}Cl_2N_3O_3$ requiere 481; encontrado 482 $[M+H]^+$.

Ejemplos 61 y 62

N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1s,4R)-4-hidroxiciclohexil)acetamida y N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1r,4S)-4-hidroxiciclohexil)acetamida (E61 y E62)



40 Ácido 2-(4-hidroxiciclohexil)acético (**D3**, 150 mg) y HATU (361 mg) se añadieron a la solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 332 mg) en DMF (20 ml), la mezcla de reacción se continuó agitando durante 6 horas a TA. Se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml), la capa

orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar los dos compuestos (48 mg y 18 mg) en forma de un sólido de color blanco. Isómero 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,35 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,19 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 12,9 Hz, 0,5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,17 (t, *J* = 12,1 Hz, 0,5H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 1,5H), 2,60 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14-1,45 (m, 15H), 1,29-0,95 (m, 7H). MS (ESI): C₂₇H₄₀ClN₃O₃ requiere 489; encontrado 490 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): 9,37 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,30 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 1,5H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,18 (t, *J* = 11,7 Hz, 0,5H), 2,91 (quin, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,81-2,68 (m, 1,5H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,26 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13-1,38 (m, 19H), 1,27-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₄₀ClN₃O₃ requiere 489; encontrado 490 [M+H]⁺.

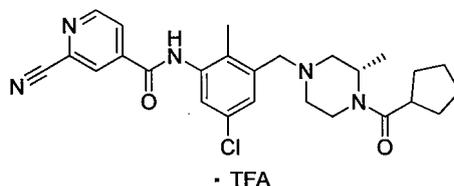
Ejemplos 63-70

Ejemplos 63-70 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para E61 y E62, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

- E63:** N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-((1*r*,4*S*)-4-hidroxiciclohexil)acetamida
- E64:** N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-((1*s*,4*R*)-4-hidroxiciclohexil)acetamida
- E65:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-metil-5-oxipirrolidin-3-il)acetamida
- E66:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-metil-5-oxipirrolidin-3-il)acetamida
- E67:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-etil-5-oxipirrolidin-3-il)acetamida
- E68:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-etil-5-oxipirrolidin-3-il)acetamida
- E69:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((R)-1-metil-2-oxipirrolidin-3-il)acetamida
- E70:** N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((S)-1-metil-2-oxipirrolidin-3-il)acetamida

	Estructura	Base/ Disolvente	Caracterización
E63 y E64		Sin base/DMF	<p>Isómero 1: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9,32 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,47 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 11,7 Hz, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 0,5H), 3,45-3,36 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,19 (t, <i>J</i> = 11,7 Hz, 0,5H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,82-2,69 (m, 1,5H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,21 (d, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08 - 1,46 (m, 15H), 1,31 - 0,97 (m, 7H). MS (ESI): C₂₇H₄₀FN₃O₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): 9,34 (s, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,30 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 4,19 (d, <i>J</i> = 10,7 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 1,5H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 12,8 Hz, 0,5H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,83-2,68 (m, 1,5H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,27 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,08-1,37 (m, 19H), 1,27-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₄₀FN₃O₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H]⁺.</p>

30

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E71)

5 A una solución de (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 115,5 mg) y ácido 2-cianoisonicotínico (56,6 mg) en DMF anhidra (5 ml), HATU (194,0 mg) y DIPEA (0,173 ml se añadieron a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. Se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (10 ml), la capa orgánica se separó y se retiró el disolvente al vacío. El residuo se purificó con MDAP para proporcionar el compuesto del título (73,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,93 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (dd, *J* = 5,1, 1,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 2H), 4,63 (s a, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,18 (d, *J* = 14,9 Hz, 0,5H), 3,65-3,48 (m, 0,5H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,25-2,84 (m, 3,5H), 2,35 (s, 3H), 1,99-1,55 (m, 8H), 1,52-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₀ClN₅O₂ requiere 479; encontrado 480 [M+H]⁺.

Ejemplos 72-76

Las ejemplos 72 a 76 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E71**, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

15 **E72** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-cianoisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E73 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

E74 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

20 **E75** (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilisonicotinamida

E76 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

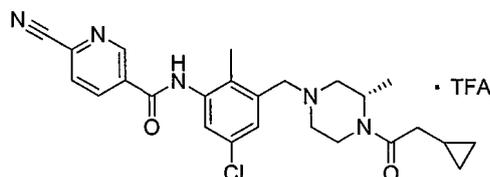
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E72	<p style="text-align: center;">• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,93 (dd, <i>J</i> = 5,1, 0,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,15 (dd, <i>J</i> = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,58 (s a, 2H), 4,62 (s a, 0,5H), 4,55-4,43 (m, 0,5H), 4,35 (s a, 2H), 4,03 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 0,5H), 3,66-3,50 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 2H), 3,26-2,85 (m, 2,5H), 2,56-2,24 (m, 5H), 1,49-1,22 (m, 3H), 1,08-0,93 (m, 1H), 0,63-0,48 (m, 2H), 0,25-0,14 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₅ H ₂₈ ClN ₅ O ₂ requiere 465; encontrado 466 [M+H] ⁺ .
E73	<p style="text-align: center;">• TFA</p>	DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,21 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,30 (s a, 2H), 4,21-4,08 (m, 1H), 3,53 (t, <i>J</i> = 12,6 Hz, 1H), 3,38 (d, <i>J</i> = 14,4 Hz, 2H), 3,21-2,88 (m, 3,5H), 2,84 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,99-1,55 (m, 8H), 1,50-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₂ ClN ₅ O ₂ requiere 493; encontrado 494 [M+H] ⁺ .
E74		TEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,23 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,21 (dd, <i>J</i> = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,21 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 0,5H), 3,59-3,43 (m, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 12,4 Hz, 0,5H), 2,92 (quin, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 2,83-2,70 (m, 1,5H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,23-1,45 (m, 10H), 1,30-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ requiere 459; encontrado 460 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E75		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,52 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,58 (s a, 0,5H), 4,29-4,14 (m, 1H), 3,75 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 0,5H), 3,00-2,83 (m, 1,5H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,21-1,43 (m, 10H), 1,30-1,06 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ requiere 459; encontrado 460 [M+H] ⁺ .
E76		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,95 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 0,6 Hz, 1H), 7,38-7,32 (d, <i>J</i> = 22 Hz, 2H), 4,73-4,67 (m, 0,5H), 4,36-4,33 (d, 0,5H), 4,16-4,15 (m, 0,5H), 3,75-3,72 (d, 0,5H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 0,5H), 3,01-2,95 (m, 0,5H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 4H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 4H), 2,27-2,20 (m, 3H), 1,37-1,25 (m, 3H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,56-0,54 (m, 2H), 0,21-0,20 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 77

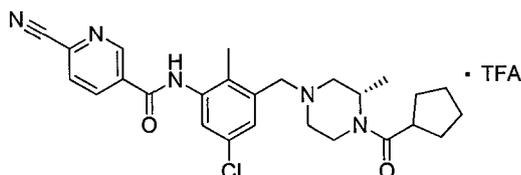
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-cianonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E77)



- 5 A una solución de (S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona (**D169**, 122,8 mg) en DCM (5 ml), se añadieron ácido 6-cianonicotínico (61,9 mg), DMAP (4,9 mg) y EDC (165,5 mg) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. Se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con MDAP para proporcionar el compuesto del título (100,9 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,23 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,57-4,41 (m, 2,5H), 4,07 (s a, 0,5H), 3,76-3,41 (m, 3H), 3,27-2,98 (m, 2H), 2,51-2,26 (m, 5H), 1,35 (s a, 3H), 1,07-0,93 (m, 1H), 0,63-0,48 (m, 2H), 0,25-0,11 (m, 2H). MS (ESI): C₂₅H₂₈ClN₅O₂ requiere 465; encontrado 466 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

- 15 **(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-(metilsulfonil)cianoisonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E78)**



- 20 A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 115,5 mg) y ácido 6-cianoisonicotínico (57,2 mg) en DMF anhidra (5 ml), se añadieron HATU (255,3 mg) y DIPEA (0,173 ml) a TA. La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche. Se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se separó y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con MDAP para proporcionar el compuesto del título (90,4 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,23 (d, *J* =

1,5 Hz, 1H), 8,52 (dd, $J = 8,1, 2,2$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J = 8,2, 0,6$ Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 4,67 (s a, 1H), 4,54-4,38 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 14,4$ Hz, 0,5H), 3,65-3,40 (m, 2,5H), 3,29-2,99 (m, 3,5H), 2,36 (s, 3H), 2,00-1,56 (m, 8H), 1,52-1,21 (m, 3H). MS (ESI): $C_{26}H_{30}ClN_5O_2$ requiere 479; encontrado 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 79

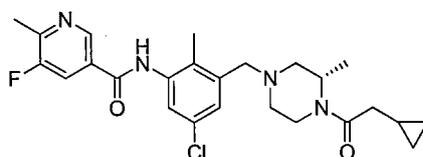
- 5 **(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E79)**



- 10 A una solución de (S)-1-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)-2-ciclopropiletanona (**D169**, 120,9 mg) en DMF anhidra (5 ml), se añadieron ácido 5-ciano-6-metilnicotínico (**D117**, 62,8 mg), HATU (274 mg) y DIPEA (0,126 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Después de la reacción, la mezcla se envió a MDAP para purificar (condición ácida), para dar el compuesto del título (62,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 9,21 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,55 (s, 2H), 4,63 (s a, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,29 (s a, 2H), 4,11-3,92 (m, 1H), 3,65-3,46 (m, 1H), 3,20-2,90 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,54-2,21 (m, 5H), 1,50-1,22 (m, 3H), 1,01 (s a, 1H), 0,56 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,19 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H). RMN ^{19}F (376 MHz, MeOD- d_4): - 77,2. MS (ESI): $C_{26}H_{30}ClN_5O_2$ requiere 479, encontrado 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo 80

- (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E80)**



- 20 La mezcla de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, 2 sal de ácido clorhídrico (**D254**, 3000 mg), ácido 2-ciclopropilacético (777 mg), HATU (3689 mg) y DIPEA (3344 mg) en DCM (20 ml) se agitó durante una noche. Una vez completada la reacción, se añadió agua (100 ml), se extrajo con DCM dos veces (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 . Filtrado, el filtrado se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante MDAP para obtener el compuesto del título (1802 mg). RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 8,87 (s, 1H), 8,08 (dd, $J = 10,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,67-4,70 (m, 0,5H), 4,33 (d, $J = 12,8$ Hz, 0,5H), 4,15 (m, 0,5H), 3,74 (d, $J = 13,2$ Hz, 0,5H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 0,5H), 3,00-2,93 (m, 0,5H), 2,83-2,86 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 2,8$ Hz, 3H), 2,47-2,42 (m, 0,5H), 2,31 (s, 3H), 2,26-2,15 (m, 2,5H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,35-1,24 (m, 3H), 1,04-0,96 (m, 1H), 0,53-0,55 (m, 2H), 0,17-0,20 (m, 2H). MS (ESI): $C_{25}H_{30}ClFN_4O_2$ requiere 472; encontrado 473 $[M+H]^+$.

Ejemplos 81-90

Los ejemplos 81-90 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para E80, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

E81 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidina-5-carboxamida

E82 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

- 35 **E83** (S)-N-(5-ciano-2-metil-3-((3-metil-4-(spiro[2.3]hexano-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-6-metilnicotinamida

E84 N-(3-(((3S)-4-(biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-ciano-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E85 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metoxinicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

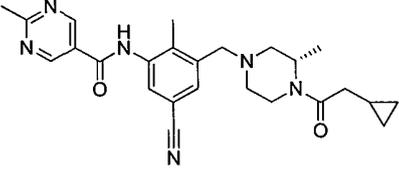
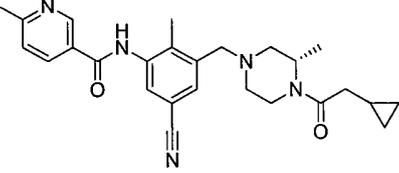
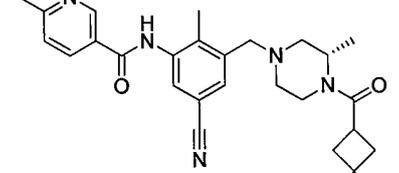
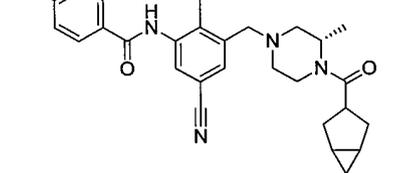
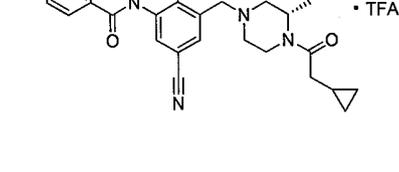
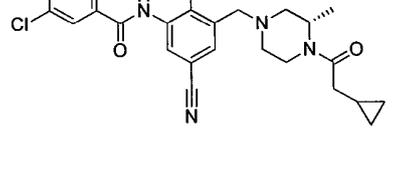
- 40 **E86** (S)-5-cloro-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E87 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

E88 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-ciano-4-metilpentanamida

E89 (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metil-4-(spiro[2.3]hexano-5-carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida

- 45 **E90** N-(3-(((3S)-4-(biciclo[3.1.0]hexano-3-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida

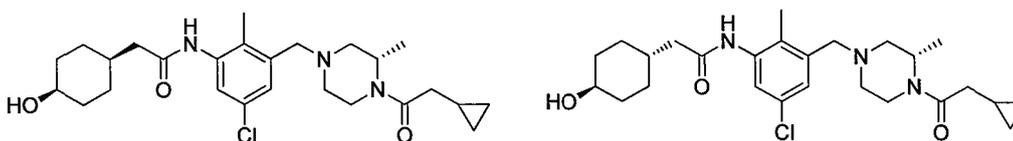
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E81		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,40 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 4,52-4,50 (m, 0,5H), 4,25-4,00 (m, 1H), 3,60-3,55 (m, 0,5H), 3,52-3,48 (m, 2H), 3,30-3,10 (m, 0,5H), 3,00-2,95 (m, 0,5H), 2,73 (s, 3H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-1,91 (m, 4H), 1,23-1,05 (m, 3H), 0,95 (s a, 1H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,15-0,07 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ N ₆ O ₂ requiere 446; encontrado 447 [M+H] ⁺ .
E82		TEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 10,23 (s, 1H), 9,04 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (dd, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 4,55-4,49 (m, 0,5H), 4,25-4,00 (m, 1H), 3,56-3,52 (m, 0,5H), 3,52-3,47 (m, 2H), 2,80-2,64 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,25-1,92 (m, 4H), 1,23-1,18 (m, 3H), 0,95 (s a, 1H), 0,50-0,40 (m, 2H), 0,17-0,05 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ requiere 445; encontrado 446 [M+H] ⁺ .
E83		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,02 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 2H), 7,97 (s a, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,41-4,38 (m, 0,5H), 3,92-3,86 (m, 0,5H), 3,51-3,37 (m, 4H), 2,92-2,90 (m, 0,5H), 2,71-2,67 (m, 0,5H), 2,67 (s, 3H), 2,58-2,53 (m, 2,5H), 2,41 (s, 3H), 2,21-2,12 (m, 3H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,29 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 1,22 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 0,47-0,38 (m, 4H). MS (ESI): C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ requiere 471; encontrado 472 [M+H] ⁺ .
E84		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,32 (s a, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,35 (s a, 4H), 2,27-1,76 (m, 8H), 1,64-1,04 (m, 6H), 0,45-0,15 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₃ ClN ₄ O ₂ requiere 480; encontrado 481 [M+H] ⁺ .
E85		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,82 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,89-7,71 (m, 2H), 6,93 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 4,56 (s a, 1H), 4,41 (s a, 0,5H), 4,23 (s a, 2H), 4,01 (s, 3,5H), 3,63-3,41 (m, 1H), 3,25-2,63 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,34 (s a, 2H), 1,50-1,21 (m, 3H), 1,10-0,93 (m, 1H), 0,56 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 0,19 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -77,4. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₃ requiere 461; encontrado 462 [M+H] ⁺ .
E86		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 10,35 (s a, 1H), 8,96 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,27-4,22 (m, 0,5H), 4,10-4,01 (m, 0,5H), 3,61-3,55 (m, 0,5H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,30-3,22 (m, 0,5H), 2,80-2,70 (m, 1,5H), 2,67-2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,25-1,82 (m, 4H), 1,21-1,11 (m, 3H), 0,93 (s a, 1H), 0,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 0,11 (s a, 2H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ ClN ₅ O ₂ requiere 479; encontrado 480 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E87		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz): 8,90 (s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 4,65 (s a, 0,5H), 4,49 (s a, 0,5H), 4,31-4,27 (m, 0,5H), 4,08-4,05 (m, 0,5H), 3,53 (s, 3H), 3,49-3,42 (m, 0,5H), 3,17-3,13 (m, 0,5H), 2,93-2,86 (m, 1H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,62-2,61 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,05 (m, 4H), 1,43-1,30 (m, 3H), 1,09-1,05 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₄ H ₂₈ ClF ₃ N ₄ O ₂ requiere 496; encontrado 497 [M+H] ⁺ .
E88		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,62 (s, 1H), 9,23 (s a, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,42 (s a, 3H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,27-2,95 (m, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 4H), 1,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 1,35-1,30 (m, 8H), 1,20-1,19 (m, 2H), 0,95 (s a, 1H), 0,45 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 0,11-0,08 (m, 2H). ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -73,6, -75,5. MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ ClN ₄ O ₂ requiere 458; encontrado 459 [M+H] ⁺ .
E89		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,66 (s a, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 4,75 (s a, 0,5H), 4,40-4,35 (m, 0,5H), 3,87 (m, 0,5H), 3,51 (t, <i>J</i> = 75,2 Hz, 2H), 3,44-3,35 (m, 4H), 3,25-3,30 (m, 5H), 2,91-2,83 (m, 0,5H), 2,72-2,54 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,19-2,12 (m, 3H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,28-1,21 (m, 3H), 0,49-0,38 (m, 4H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₄ ClN ₃ O ₄ S requiere 495; encontrado 496 [M+H] ⁺ .
E90		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (500 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,38 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 4,60 (s a, 0,5H), 4,23-4,15 (m, 1H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 4,5H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (t, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,71-2,69 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-1,82 (m, 6,5H), 1,34-1,30 (m, 3,5H), 1,21 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 0,45-0,40 (m, 1H), 0,40-0,24 (m, 1H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₄ ClN ₃ O ₄ S requiere 495; encontrado 496 [M+H] ⁺ .

Ejemplos 91 y 92

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)acetamida y (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)acetamida (E91 y E92)



5

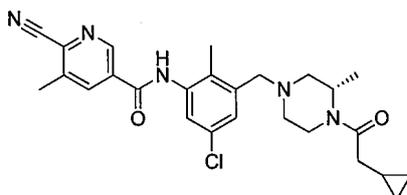
10

El ácido 2-ciclopropilacético (50,8 mg) y HATU (92 mg) se añadió en la solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-2-(4-hidroxiciclohexil)acetamida (**D247**, 100 mg) en DMF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 40 °C. La mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 1:1) después MDAP para dar los compuestos del título (10 mg y 15 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Isómero 1: RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7,31 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,69 (s a, 0,5H), 4,39-4,32 (m, 0,5H), 4,18 (s a, 0,5H), 3,94 (s a, 1H), 3,73-3,71 (m, 0,5H), 3,52-3,26 (m, 3H), 2,97-2,90 (m, 0,5H), 2,86-2,81 (m, 1H), 2,72 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,38-2,18 (m, 8H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 5,5H), 1,35 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,5H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 1,5H), 1,01 (s a, 1H),

0,58-0,54 (m, 2H), 0,20 (s a, 2H). MS (ESI): $C_{26}H_{38}ClN_3O_3$ requiere 475; encontrado $[M + H]^+$. Isómero 2: RMN 1H (400 MHz, MeOD- d_4): 7,31 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,35-4,32 (m, 0,5H), 4,15 (s a, 0,5H), 3,73-3,70 (s a, 0,5H), 3,55-3,35 (m, 4H), 3,00-2,95 (m, 0,5H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,72 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,47-2,43 (m, 0,5H), 2,32-2,17 (m, 8H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 3H), 1,35-1,13 (m, 7H), 1,00 (s a, 1H), 0,57-0,53 (m, 1,5H), 0,20 (s a, 1,5H). MS (ESI): $C_{26}H_{38}ClN_3O_3$ requiere 475; encontrado $[M + H]^+$.

Ejemplo 93

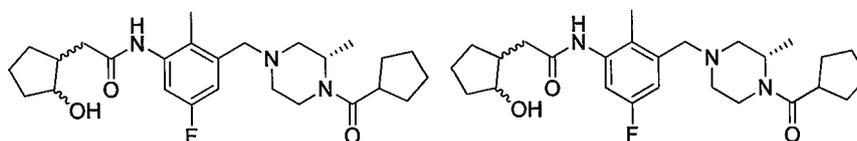
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida (E93)



10 A una solución de (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-6-ciano-5-metilnicotinamida (**D252**, 50 mg) en DCM (10 ml) se añadió ácido 2-ciclopropilacético (12,58 mg), HATU (57,3 mg) y DIPEA (0,066 ml). Después de agitar durante 8 horas, la mezcla se concentró, el residuo se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,09-9,06 (s a, 1H), 8,61 (s a, 0,5H), 8,45 (m, 0,5H), 8,27 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 4,63 (s a, 0,5H), 4,23-4,14 (m, 0,5H), 3,98 (s a, 0,5H), 3,58-3,26 (m, 3H), 2,83-2,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,60-2,50 (m, 1H), 2,40-2,31 (m, 0,5H), 2,27 (s, 3H), 2,25-2,00 (m, 3H), 1,90-1,80 (m, 0,5H), 1,34-1,08 (m, 3,5H), 1,00 (s a, 1H), 0,55 (s a, 2H), 0,19-0,11 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H). MS (ESI): $C_{26}H_{30}ClN_5O_2$ requiere 479; encontrado 480 $[M+H]^+$.

Ejemplos 94 y 95

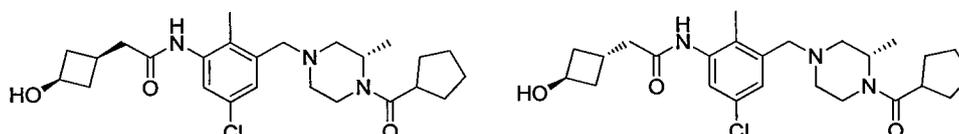
20 **cis N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxociclopentil)acetamida y trans N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxociclopentil)acetamida (E94 y E95)**



25 A una solución de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metil piperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)- 2-(2-oxociclopentil)acetamida (**D201**, 150 mg) en etanol (30 ml) se añadió $NaBH_4$ (196 mg) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y al residuo se añadió agua (20 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa y después HPLC quiral para obtener dos isómeros (10 mg y 40 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Isómero 1: RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 9,34 (s, 1H), 7,23 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,47-4,45 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,78-3,72 (m, 0,5H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 0,5H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,77-2,70 (m, 1,5H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 1H), 2,20-1,92 (m, 6H), 1,90-1,37 (m, 13H), 1,35-1,09 (m, 5H). MS (ESI): $C_{26}H_{38}FN_3O_3$ requiere 459; encontrado 460 $[M+H]^+$. Isómero 2: RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6): 9,37 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,78-3,65 (m, 1,5H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 0,5H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1,5H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,22-1,39 (m, 20H), 1,30-1,07 (m, 5H). MS (ESI): $C_{26}H_{38}FN_3O_3$ requiere 459; encontrado 460 $[M+H]^+$.

Ejemplos 96 y 97

Cis (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-hidroxociclobutil)acetamida y trans (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-hidroxociclobutil)acetamida (E96 y E97)

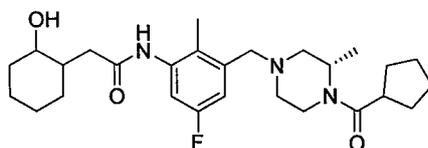


40

A una solución enfriada con hielo de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(3-oxociclobutil)acetamida (**D202**, 320 mg) en MeOH (2 ml) se añadió NaBH₄ (26,3 mg). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. La mezcla se evaporó al vacío para dar el producto bruto, que se purificó por HPLC preparativa y HPLC quiral para proporcionar los compuestos del título (10 mg y 10 mg) en forma de sólidos de color blanco. Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,70 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,69 (s a, 1H), 4,33 (d, *J* = 12,8 Hz, 0,5H), 4,19-4,11 (m, 1H), 4,08-4,03 (m, 0,5H), 3,59 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,39-3,20 (m, 3H), 2,86-2,64 (m, 2H), 2,56 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,47 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 1,93-1,67 (m, 8H), 1,50 (s a, 2H), 1,25-1,05 (m, 5H). MS (ESI): C₂₅H₃₆ClN₃O₃ requiere 461; encontrado 462 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,38 (s a, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,95 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,28-4,18 (m, 1,5H), 3,76-3,73 (m, 0,5H), 3,30 (s a, 3H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,80-2,67 (m, 1,5H), 2,65-2,57 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13-1,94 (m, 5H), 1,90-1,45 (m, 7H), 1,24-1,09 (m, 5H). MS (ESI): C₂₅H₃₆ClN₃O₃ requiere 461; encontrado 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

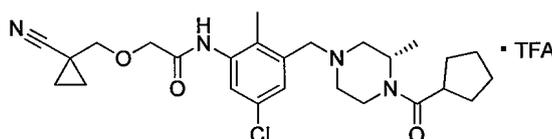
N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiciclohexil)acetamida (E98)



A una solución de N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metil piperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)- 2-(2-oxociclohexil)acetamida (**D200**, 100 mg) en etanol (30 ml) se añadió NaBH₄ (127 mg). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y al residuo se añadió agua (20 ml), después se extrajo con EtOAc (10 ml). La capa orgánica se secó y se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (8 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,33 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,42-4,19 (m, 1,5H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 0,5H), 3,45-3,37 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 0,5H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,89-2,71 (m, 1,5H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,35-2,08 (m, 6H), 2,06-1,75 (m, 2,5H), 1,75-1,30 (m, 14H), 1,28-1,00 (m, 5H). MS (ESI): C₂₇H₄₀FN₃O₃ requiere 473; encontrado 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-((1-cianociclopropil)metoxi)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (E99)



A una solución de 1-(hidroximetil)ciclopropanocarbonitrilo (**D86**, 47,8 mg) en THF anhidro (3 ml) se añadió yoduro sódico (59,1 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 hora a 0 °C, seguido de adición de (S)-2-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida (**D257**, 140 mg) y yoduro sódico (59,1 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 18 °C. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/EtOAc = 3/1) y MDAP para proporcionar el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,68 (s, 1 H), 7,35 (s, 1H), 4,45 (s a, 1 H), 4,18 (s, 3H), 4,14-4,10 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,45-3,36 (m, 1H), 3,21 (s a, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,80-1,53 (m, 9,5H), 1,26 (s a, 1,5 H), 1,24 (m, 2H), 1,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,05-1,02 (m, 2H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -74,0. MS (ESI): C₂₆H₃₅ClN₄O₃ requiere 486; encontrado 487 [M+H]⁺.

Ejemplos 100-101

Los ejemplos 100-101 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E99**.

E100 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2,2-difluoroetoxi)acetamida, sal de ácido trifluoroacético

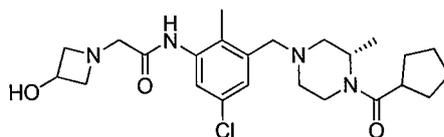
E101 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-ciano-2-metilpropoxi)acetamida

45

	Estructura	Caracterización
E100		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 8,34 (s, 1H), 8,14 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (dt, J = 54,8, 3,2 Hz, 1H), 5,01 (s a, 0,5H), 4,67 (s a, 0,5H), 4,40-4,20 (m, 4H), 3,90 (dt, J = 14, 3,6 Hz, 2,5H), 3,80-3,60 (m, 1,5H), 3,31 (s a, 1H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,86-1,72 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 2H), 1,25-1,15 (m, 3H). ¹⁹ F (376 MHz, CDCl ₃): -125,9, -126,1. MS (ESI): C ₂₃ H ₃₂ ClF ₂ N ₃ O ₃ requiere 471; encontrado 472 [M+H] ⁺ .
E101		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): 9,25 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,225-4,20 (m, 3H), 3,76-3,74 (m, 0,5H), 3,59 (s, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 0,5H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10-1,50 (m, 10,5H), 1,34 (s, 6H), 1,22-1,09 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 102

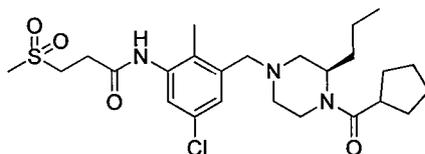
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)-2-(3-hidroxiacetidin-1-il)acetamida (E102)



- 5 La solución de (S)-2-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)acetamida (D257, 50 mg), K₂CO₃ (32,4 mg) y azetidin-3-ol (17,14 mg) en DMF (5 ml) se agitó en nitrógeno a TA durante una noche. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (28,0 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,07 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,80 (s a, 0,5H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,44-4,41 (s a, 0,5H), 4,13 (s a, 0,5H), 3,85 (dd, J = 8,0, 6,0 Hz, 2H), 3,68-3,62 (m, 0,5H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,36-3,16 (m, 3,5H), 3,24-3,20 (m, 2H), 2,92-2,60 (m, 3,5H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 8H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 1,5H). MS (ESI): C₂₄H₃₅ClN₄O₃ requiere 460; encontrado 461 [M+H]⁺.

Ejemplo 103

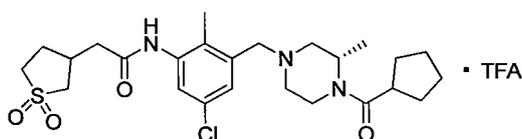
15 **(R)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-propilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonyl)propanamida (E103)**



- La mezcla de ácido 3-(metilsulfonyl)propanoico (72,5 mg) en SOCl₂ (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después, la mezcla se concentró a sequedad a presión reducida para proporcionar el cloruro de acilo bruto. El cloruro de acilo anterior se disolvió en DCM (4 ml) y se añadió lentamente a la mezcla de (R)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-propilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (D177, 90 mg) y TEA (0,033 ml) en DCM (12 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto bruto en forma de un aceite de color pardo, que se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,66-7,59 (m, 2H), 7,15 (s a, 1H), 4,63 (s a, 0,5H), 4,46-4,42 (m, 0,5H), 3,88 (s a, 0,5H), 3,71-3,67 (m, 0,5H), 3,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42-3,31 (m, 3H), 3,04-3,00 (m, 5H), 2,88-2,73 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,16-1,98 (m, 3H), 1,86-1,58 (m, 8H), 1,23-1,21 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₈ClN₃O₄S requiere 511; encontrado 512 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

30 **N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)methyl)-2-metilfenil)-2-(1,1-dióxidotetrahidrotiofen-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (E104)**



- 5 A una solución de N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(tetrahidrotiofen-3-il)acetamida (**D256**, 32 mg) en TFA (1 ml) se añadió 30 % peróxido de hidrógeno (9,11 mg). La mezcla se agitó durante 10 min, que se diluyó con metanol (2 ml) y se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (34 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,50 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,62 (s a, 1H), 4,30-4,10 (m, 3H), 3,67-3,65 (m, 0,5H), 3,55-3,45 (m, 1H), 3,20-3,15 (m, 1H), 3,15-3,00 (m, 4H), 3,00-2,80 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 2,5H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,97-1,55 (m, 10H), 1,38-1,26 (m, 3H). ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -77,2. MS (ESI): C₂₅H₃₆ClN₃O₄S requiere 509; encontrado 510 [M+H]⁺.

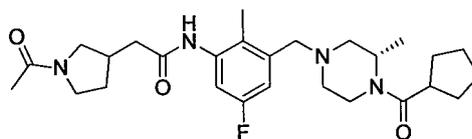
Ejemplos 105-108

- 10 Los ejemplos 105-108 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E104**.
E105 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dióxidotetrahidrotiofen-2-il)acetamida
E106 N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1,1-dióxidotetrahidro-2H-tiopiran-3-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético
15 **E107** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(metilsulfonil)ciclobutanocarboxamida
E108 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(metilsulfonil)ciclobutanocarboxamida

	Estructura	Caracterización
E105		RMN ¹ H (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,63 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,55 (s a, 0,5H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,76-3,74 (m, 0,5H), 3,44-3,40 (m, 3H), 3,19-3,14 (m, 1,5H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 3,5H), 1,69-1,49 (m, 10H), 1,24-1,10 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ S requiere 509; encontrado 510 [M+H] ⁺ .
E106		RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,47 (m, 2H), 4,62 (s a, 0,5H), 4,32 (s a, 2H), 4,18-4,14 (m, 0,5H), 3,2-3,46 (m, 0,5H), 3,38-3,32 (m, 2H), 3,14-3,10 (m, 2,5H), 3,02-2,93 (m, 5H), 2,60-2,45 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,00-1,55 (m, 11H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,24-1,21 (m, 2H). ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -77,2. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₈ ClN ₃ O ₄ S requiere 523; encontrado 524 [M+H] ⁺ .
E107		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,91-7,87 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 4,79 (s a, 0,5H), 4,45-4,41 (s a, 0,5H), 4,11-4,03 (m, 1,5H), 3,82-3,78 (c, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,65 (s a, 0,5H), 3,43-3,27 (m, 2,5H), 2,92 (s, 3H), 2,90-2,68 (m, 2H), 2,65-2,42 (m, 3H), 2,30-2,22 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,18 (m, 1,5H), 2,00-1,85 (m, 1H), 1,80-1,62 (m, 8H), 1,31-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ S requiere 509; encontrado 510 [M+H] ⁺ .
E108		RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,80 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,78 (s a, 1H), 4,74-4,50 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 0,5H), 4,20-4,09 (m, 0,5H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 0,5H), 3,54-3,28 (m, 3,5H), 3,02-2,91 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,84-2,73 (m, 5H), 2,65 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 2,31-2,15 (m, 4H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,95-1,52 (m, 7H), 1,37-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₆ ClN ₃ O ₄ S requiere 509; encontrado 510 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 109

- 20 **2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)acetamida (E109)**



5 N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-3-il)acetamida, se disolvieron 2 sal de ácido clorhídrico (**D238**, 100 mg) y TEA (0,054 ml) en DMF (10 ml). A esta solución, se añadió acetilo cloruro (0,017 ml) gradualmente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 horas. Se añadió agua
 10 (10 ml), se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml) de nuevo. Las capas de DCM combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (td, *J* = 10,6, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (s a, 0,5H), 4,26 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,81 (d, *J* = 13,0 Hz, 0,5H), 3,70 (dd, *J* = 10,0, 7,2 Hz, 0,5H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,54-3,43 (m, 3H), 3,32-3,13 (m, 1,5H), 3,05-2,93 (m, 1,5H), 2,89-2,76 (m, 1,5H), 2,74-2,62 (m, 1,5H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,22 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,96-1,50 (m, 10H), 1,37-1,13 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -117,9. MS (ESI): C₂₇H₃₉FN₄O₃ requiere 486; encontrado 487 [M+H]⁺.

Ejemplos 110-126

15 Los ejemplos 110-126 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para E109, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

E110 (1*r*,3*S*)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclobutanocarboxamida, sal de ácido trifluoroacético

E111 (1*s*,3*R*)-3-acetamido-N-(3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)ciclobutanocarboxamida, sal de ácido trifluoroacético

20 **E112** (S)-1-acetil-N-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)azetidina-3-carboxamida

E113 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(1-propionilazetidina-3-il)acetamida

25 **E114** (R)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida

E115 (S)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-3-carboxamida

E116 (R)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida

30 **E117** (S)-1-acetil-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-4-carboxamida

E118 (S)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida

35 **E119** (R)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piperidina-3-carboxamida

E120 (S)-1-acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)pirrolidina-2-carboxamida

E121 (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-1-propionilpirrolidina-2-carboxamida

40 **E122** (S)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-1-isobutirilpirrolidina-2-carboxamida

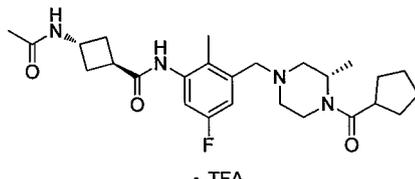
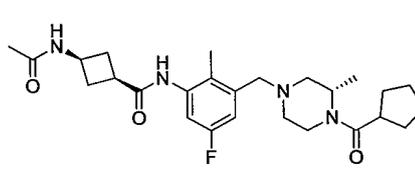
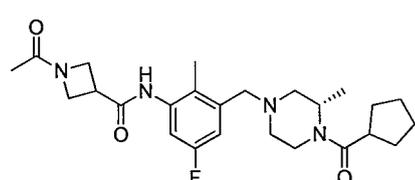
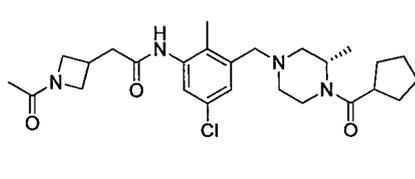
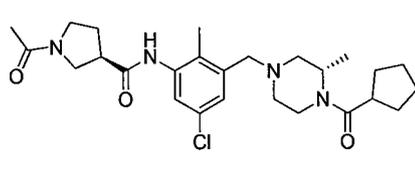
E123 (S)-2-(1-acetilpiperidin-4-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida

45 **E124** (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(N-metilacetamido)propanamida

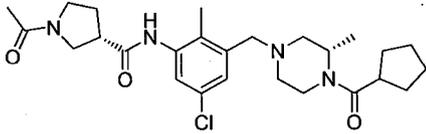
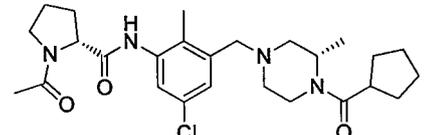
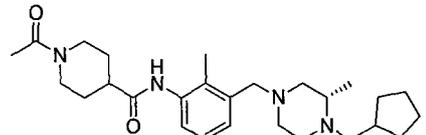
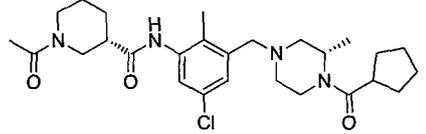
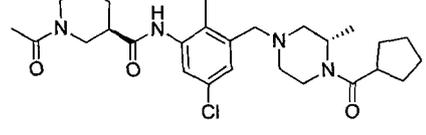
E125 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-(N-metilacetamido)butanamida

E126 4-Acetil-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)morfolina-2-carboxamida, sal de ácido trifluoroacético

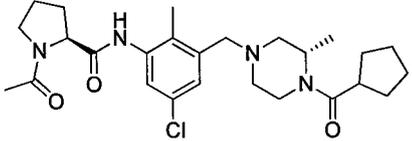
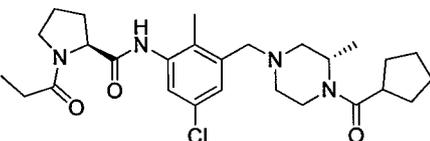
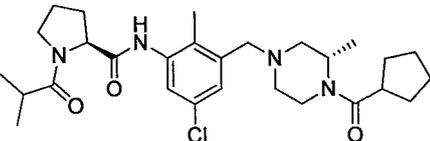
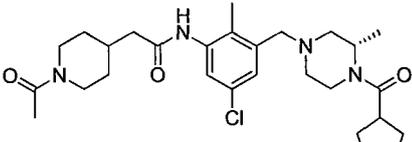
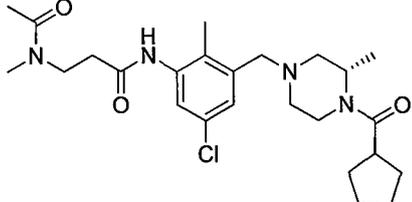
50

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E110	 <p>• TFA</p>	Piridina/THF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,29 (dd, <i>J</i> = 9,6, 2,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 5,10-4,91 (m, 1,5H), 4,63 (s a, 1H), 4,50 (quin, <i>J</i> = 15,7 Hz, 1H), 4,39 (s a, 2H), 4,19 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 0,5H), 3,64-3,34 (m, 3,5H), 3,29-2,94 (m, 4,5H), 2,71-2,57 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,90-1,56 (m, 8H), 1,46-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ FN ₄ O ₃ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .
E111	 <p>• TFA</p>	Piridina/THF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,31 (dd, <i>J</i> = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,08-4,90 (m, 1,5H), 4,64 (s a, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,34-4,10 (m, 1,5H), 3,63-3,34 (m, 2,5H), 3,27-2,95 (m, 4,5H), 2,58 (cd, <i>J</i> = 8,1, 2,7 Hz, 2H), 2,31-2,16 (m, 5H), 1,92 (s, 3H), 1,90-1,55 (m, 8H), 1,51-1,19 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ FN ₄ O ₃ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .
E112		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 9,50 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 4,47 (s a, 0,5H), 4,29-4,04 (m, 3H), 4,00-3,79 (m, 2H), 3,68 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,59-3,46 (m, 1H), 3,41-3,30 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 0,5H), 2,91-2,79 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 1,5H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04-1,72 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,67-1,37 (m, 8H), 1,23-0,98 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₅ FN ₄ O ₃ requiere 458; encontrado 459 [M+H] ⁺ .
E113		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,35 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,23 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,67 (s a, 0,5H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 4,18 (t, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, <i>J</i> = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 3,87 (d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 0,5H), 3,77 (dd, <i>J</i> = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,54-3,42 (m, 2H), 3,42-3,31 (m, 0,5H), 3,14-2,91 (m, 2,5H), 2,88-2,66 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,23-1,91 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,84-1,53 (m, 8H), 1,40-1,16 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E114		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,73 (s a, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,43-4,37 (m, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 3,94-3,61 (m, 3,5H), 3,60-3,26 (m, 4H), 3,22-3,05 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1,5H), 2,78-2,70 (s a, 1H), 2,65-2,60 (d, <i>J</i> = 9,8 Hz, 1H), 2,47-2,40 (m, 0,5H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,22 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 2,20-2,14 (m, 1H), 2,09 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 2,03-1,80 (m, 2,5H), 1,80-1,68 (m, 5H), 1,31-1,17 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E115		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,71 (s a, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 4,75 (s a, 0,5H), 4,40-4,37 (m, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 3,96-3,60 (m, 4H), 3,58-3,28 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 0,5H), 3,12-3,07 (m, 0,5H), 2,90-2,80 (m, 1,5H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,48-2,41 (m, 0,5H), 2,35-2,25 (m, 1H), 2,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,21-2,17 (m, 1H), 2,08 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,96-1,65 (m, 5,5H), 1,57-1,50 (m, 3H), 1,32-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E116		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,46 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 4,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,77 (s a, 0,5H), 4,42-4,38 (m, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 3,62-3,50 (m, 1,5H), 3,49-3,45 (m, 1,5H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,91-2,63 (m, 4,5H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 5H), 2,10-1,81 (m, 6H), 1,79-1,76 (m, 5H), 1,31-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E117		Sin base/THF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,75 (s a, 1H), 7,18-7,10 (m, 2H), 4,80-4,64 (m, 1,5H), 4,45-4,38 (m, 0,5H), 4,13 (s a, 0,5H), 3,98-3,88 (m, 1H), 3,70-3,63 (m, 0,5H), 3,43-3,30 (m, 2,5H), 3,20-3,15 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 1,5H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,20-12,17 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 3H), 1,90-1,61 (m, 8H), 1,60-1,56 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .
E118		Sin base/THF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,98-7,96 (m, 1H), 7,77 (s a, 0,2H), 7,61 (s a, 0,8H), 7,13 (s, 1H), 4,83 (s a, 0,5H), 4,46-4,41 (m, 0,5H), 4,20-4,08 (m, 1,5H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 3,5H), 2,96-2,77 (m, 3H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,15 (m, 4H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,60-1,58 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .
E119		Sin base/THF	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 7,96 (s a, 0,6H), 7,77 (s a, 0,3H), 7,61 (s, 1H), 7,13 (s a, 1,5H), 4,78 (s a, 0,5H), 4,50-4,42 (m, 0,5H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,50-3,30 (m, 3,5H), 2,90-2,58 (m, 4,5H), 2,25 (s a, 3H), 2,20-2,16 (m, 4H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 8H), 1,30-1,20 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .

(continuación)

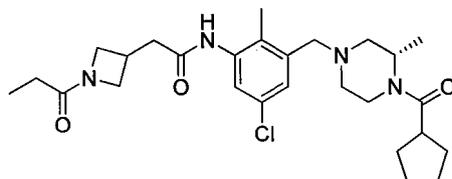
	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E120		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,46 (s, 1H), 8,02 (s a, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,38-4,12 (m, 0,5H), 4,11 (s a, 0,5H), 3,62-3,57 (m, 1,5H), 3,51-3,46 (m, 1,5H), 3,37-3,30 (m, 2H), 2,90-2,64 (m, 4,5H), 2,25 (s, 3H), 2,15-2,13 (m, 5H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 8,5H), 1,66-1,50 (m, 2,5H), 1,31-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 488; encontrado 489 [M+H] ⁺ .
E121		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,48 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 8,02 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,42-4,38 (m, 0,5H), 4,11 (s a, 0,5H), 3,66-3,32 (m, 5H), 2,92-2,75 (m, 2,5H), 2,65-2,63 (m, 2H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,19-1,96 (m, 4H), 1,85-1,75 (m, 7H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,30 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 1,22-1,18 (m, 4,5H). MS (ESI): C ₂₇ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H] ⁺ .
E122		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,48 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 4,87 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,42-4,38 (m, 0,5H), 4,10 (s a, 0,5H), 3,63-3,60 (m, 1,5H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,43-3,30 (m, 2,5H), 2,91-2,72 (m, 3,5H), 2,65-2,60 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,09 (m, 3H), 1,98-1,62 (m, 8H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,28 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1,5H), 1,21-1,15 (m, 7,5H). MS (ESI): C ₂₈ H ₄₁ ClN ₄ O ₃ requiere 516; encontrado 517 [M+H] ⁺ .
E123		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,35 (s a, 1H), 7,25 (s a, H), 4,69 (s a, 0,5H), 4,55 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 4,03-3,76 (m, 1,5H), 3,50 (s a, 2H), 3,39 (d, <i>J</i> = 12,3 Hz, 0,5H), 3,16 (t, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 3,10-2,58 (m, 4,5H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 3H), 2,23-2,00 (m, 6H), 1,98-1,50 (m, 10H), 1,43-1,12 (m, 5H). MS (ESI): C ₂₈ H ₄₁ ClN ₄ O ₃ requiere 516; encontrado 517 [M+H] ⁺ .
E124		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,32 (d, <i>J</i> = 12,0 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,31 (d, <i>J</i> = 14,3 Hz, 1H), 3,89-3,63 (m, 2,5H), 3,56-3,36 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,05-2,88 (m, 2,5H), 2,86-2,54 (m, 4H), 2,36-1,98 (m, 8H), 1,96-1,47 (m, 8H), 1,43-1,12 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₇ ClN ₄ O ₃ requiere 476; encontrado 477 [M+H] ⁺ .

(continuación)

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E125		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,36 (d, <i>J</i> = 3,4 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,41-4,18 (m, 1H), 3,83 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 0,5H), 3,52-3,34 (m, 4,5H), 3,15-2,85 (m, 4,5H), 2,82 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,71 (t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H), 2,53-2,35 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22-1,50 (m, 15H), 1,43-1,08 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₉ ClN ₄ O ₃ requiere 490; encontrado 491 [M+H] ⁺ .
E126		TEA/THF	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 7,66 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 4,81-4,59 (m, 1,5H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,38-3,99 (m, 3,5H), 3,92-3,36 (m, 5H), 3,30-2,95 (m, 4H), 2,93-2,78 (m, 1H), 2,31 (s a, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,99-1,54 (m, 8H), 1,53-1,08 (m, 3H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): - 77,3. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₇ ClN ₄ O ₄ requiere 504; encontrado 505 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 127

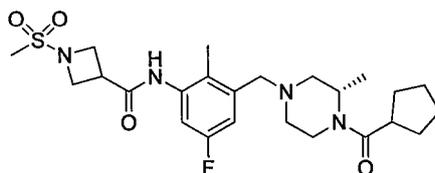
(S)-2-(1-acetilazetidín-3-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida (E127)



- 5 A una solución de (S)-2-(azetidín-3-il)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (**D235**, 54,9 mg) en acetonitrilo (2 ml), se añadió Et₃N (41 µl) con pipeta, seguido de propionilo cloruro (15 µl). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. La mezcla se envió a MDAP para purificar (eluyente básico), que da el compuesto del título (21,6 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 7,32 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,38 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,16 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,9 Hz, 0,5H), 3,75 (dd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 3,40-3,53 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 0,5H), 3,14-2,90 (m, 2,5H), 2,88-2,75 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,50 (m, 12H), 1,40-1,15 (m, 3H), 1,09 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₉ClN₄O₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 128

- 15 **(S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-1-(metilsulfonyl)azetidina-3-carboxamida (E128)**

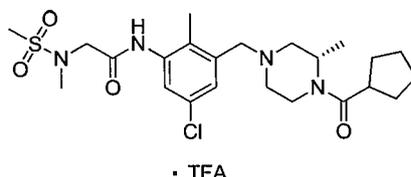


- (S)-N-(3-((4-(ciclopentanocarboxil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)azetidina-3-carboxamida (**D241**, 100 mg) y TEA (0,05 ml) se disolvieron en DCM (10 ml). A esta solución, se añadió MsCl (0,022 ml) gradualmente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción para inactivar la reacción. Se separó la capa de DCM y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml) de nuevo. La capa de DCM combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (53 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 9,51 (s, 1H), 7,21 (dd, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (s a, 0,5H), 4,20-4,07 (m, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,68 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,5H), 3,56 (quin, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,12 (t, *J* = 12,0 Hz, 0,5H), 2,96

(s, 3H), 2,85 (quin, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,77-2,49 (m, 2,5H), 2,09 (s, 3H), 2,05-1,37 (m, 10H), 1,23-0,99 (m, 3H). RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): -117,8. MS (ESI): $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{FN}_4\text{O}_4\text{S}$ requiere 494; encontrado 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 129

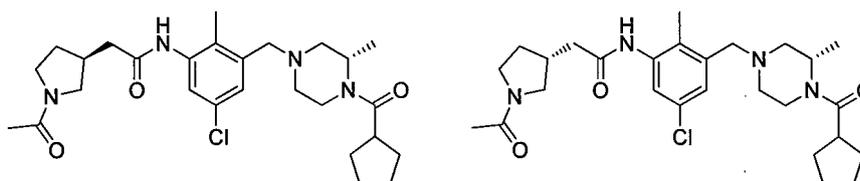
5 **(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(N-metilmetilsulfonamido)acetamida, sal de ácido trifluoroacético**



10 **E129** se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E128**. RMN ^1H (400 MHz, $\text{MeOD-}d_4$): 7,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,88 (s a, 0,5H), 4,52 (s a, 1H), 4,26 (s a, 2H), 4,13-3,98 (m, 2,5H), 3,51-3,23 (m, 3H), 3,18-2,78 (m, 10H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,46 (m, 8H), 1,40-1,08 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ requiere 498; encontrado 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos 130 y 131

2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida y 2-(1-acetilpirrolidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida (E130 y E131)



15 A una solución de N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(pirrolidin-3-il)acetamida (**D225**, 120 mg) en DCM (10 ml) se añadieron cloruro de acetilo (20,43 mg) y trietilamina (79 mg). Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se concentró para dar un sólido de color blanco, que se purificó por HPLC preparativa quiral (OZ-H (columna de 5 μm , 4,6x250 mm) a una temperatura de la columna de 40 $^\circ\text{C}$ con tampón DEA 10 mM/n-hexano y tampón DEA 10 mM /EtOH como fase móvil con un caudal de 60 g /min) para dar los compuestos del título (10 mg y 12 mg). Isómero 1: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,77-7,73 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,45-4,36 (m, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 1,5H), 3,50-3,26 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 1H), 2,93-2,70 (m, 3,5H), 2,64-2,40 (m, 3H), 2,35-2,26 (m, 0,5H), 2,22 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96-2,02 (m, 2H), 1,90-1,68 (m, 7H), 1,31-1,20 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_3$ requiere 502, encontrado 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Isómero 2: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,77-7,71 (m, 1H), 7,23-7,14 (s a, 1H), 7,10 (s a, 1H), 4,76 (s a, 0,5H), 4,12 (s a, 0,5H), 4,06-3,97 (m, 0,5H), 3,83-3,76 (m, 1H), 3,70-3,54 (m, 1,5H), 3,50-3,26 (m, 4H), 3,22-3,11 (m, 1H), 2,94-2,70 (m, 3,5H), 2,64-2,42 (m, 3H), 2,35-2,27 (m, 0,5H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,02-1,94 (m, 2H), 1,90-1,66 (m, 7H), 1,33-1,19 (m, 3H). MS (ESI): $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{ClN}_4\text{O}_3$ requiere 502, encontrado 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplos 132-135

Los ejemplos 132-135 se prepararon usando a procedimiento similar al descrito para **E130** y **E131**, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

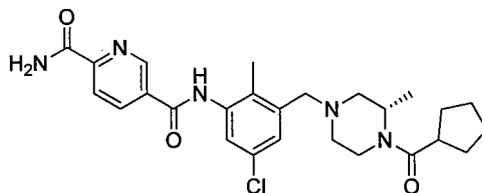
35 **E132 y E133**: 2-((R)-1-acetilpirrolidin-2-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida & 2-((S)-1-acetilpirrolidin-2-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida

E134 y E135 2-((S)-1-acetilpiperidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida & 2-((R)-1-acetilpiperidin-3-il)-N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)acetamida

	Estructura	Base/ Disolvente	Caracterización
E132 y E133		Sin base/THF	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,86-8,82 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,80 (s a, 0,5H), 4,45-4,34 (m, 1,5H), 4,13 (s a, 0,5H), 3,68-3,55 (m, 2H), 3,50-3,33 (m, 4H), 2,93-2,70 (m, 4H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 1,5H), 2,11-2,08 (m, 5H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,80-1,72 (m, 5H), 1,32-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₉ClN₄O₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,80 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,07 (s a, 1H), 4,87 (s a, 0,5H), 4,45-4,34 (m, 1,5H), 4,17 (s a, 0,5H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,50-3,33 (m, 4H), 2,99-2,75 (m, 4H), 2,65-2,60 (s a, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 1,5H), 2,15-2,05 (m, 5H), 2,00-1,83 (m, 4H), 1,80-1,58 (m, 5H), 1,32-1,22 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₉ClN₄O₃ requiere 502; encontrado 503 [M+H]⁺.</p>
E134 y E135		TEA/DCM	<p>Isómero 1: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s a, 1H), 7,73-7,64 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 4,77 (s a, 0,5H), 4,43-4,38 (m, 0,5H), 4,26-4,13 (m, 0,5H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1,5H), 3,46-3,32 (m, 4H), 2,91-2,75 (m, 3,5H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,51-2,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 3,5H), 1,99-1,58 (m, 12H), 1,34-1,21 (m, 3H). MS (ESI): C₂₈H₄₁ClN₄O₃ requiere 516; encontrado 517 [M+H]⁺.</p> <p>Isómero 2: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 8,46 (s a, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,11 (s a, 1H), 4,78 (s a, 0,5H), 4,43-4,38 (m, 0,5H), 4,25-4,14 (m, 0,5H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1,5H), 3,47-3,30 (m, 4H), 2,98-2,85 (m, 3,5H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,47-2,37 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,21-2,18 (m, 3,5H), 2,00-1,48 (m, 12H), 1,34-1,23 (m, 3H). MS (ESI): C₂₈H₄₁ClN₄O₃ requiere 516; encontrado 517 [M+H]⁺.</p>

Ejemplo 136

(S)-N⁵-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida (E136)



- 5 Se disolvieron ácido 6-carbamoilnicotínico (**D122**, 100 mg) y DIPEA (0,150 ml) en DMF (3 ml). A esta solución, se añadió gradualmente HATU (217 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora, después se añadió (S)-(4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il)(ciclopentil)metanona (**D157**, 100 mg) a la mezcla, que se agitó a TA durante 2 días. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el
- 10 compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,32 (s, 1H), 9,14 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 8,48 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 8,27 (s a, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 12,5 Hz, 0,5H), 3,53-3,41 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 11,6 Hz, 0,5H), 2,92 (quin, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,84-2,70 (m, 1,5H), 2,64 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18-1,42 (m, 10H), 1,30-1,04 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₂ClN₅O₃ requiere 497; encontrado 496 [M-H]⁻.

Ejemplos 137-138

Los ejemplos 137-138 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E136**.

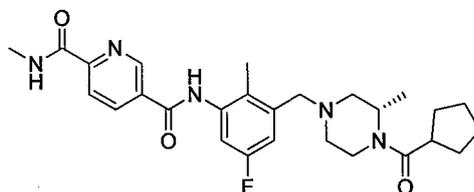
E137 (S)-N⁵-(3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida

E138 (S)-N⁵-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)piridin-2,5-dicarboxamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E137		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,58 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,54 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,19 (dd, <i>J</i> = 10,0 Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,78-3,74 (m, 0,5H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,77-2,74 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17-1,49 (m, 11H), 1,26-1,04 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₃ requiere 481; encontrado 482 [M+H] ⁺ .
E138		DIPEA/DMF	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,33 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,48 (dd, <i>J</i> = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 8,29 (s a, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,20 (d, <i>J</i> = 12,5 Hz, 0,5H), 4,06 (s a, 0,5H), 3,63 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 0,5H), 3,53 - 3,41 (m, 2H), 3,19 (t, <i>J</i> = 11,8 Hz, 0,5H), 2,83-2,69 (m, 1,5H), 2,63 (d, <i>J</i> = 11,0 Hz, 1H), 2,41-1,83 (m, 7H), 1,29-1,06 (m, 3H), 1,01-0,87 (m, 1H), 0,49-0,37 (m, 2H), 0,16-0,03 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClN ₅ O ₃ requiere 483; encontrado 484 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 139

(S)-N⁵-(3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-N²-metilpiridin-2,5-dicarboxamida, sal de ácido trifluoroacético (E139)

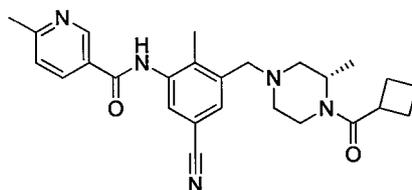


• TFA

- 5 Ácido (S)-5-((3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)carbamoil)picolínico, se disolvieron sal de ácido trifluoroacético (**D258**, 80 mg) y DIPEA (0,070 ml) en DMF (3 ml). A esta solución, se añadió gradualmente HATU (82 mg). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 10 min. Después se añadió metanamina, sal de ácido clorhídrico (14,49 mg) a la mezcla, que se agitó a TA durante una noche. Se añadió agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (2x10 ml), la capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄. Filtrado, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 9,17 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 7,41 - 7,33 (m, 2H), 4,98 (s a, 0,5H), 4,67 (s a, 1H), 4,45 (s a, 2H), 4,20 (d, *J* = 13,1 Hz, 0,5H), 3,66-3,37 (m, 2,5H), 3,29-3,01 (m, 3,5H), 3,00 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03-1,55 (m, 8H), 1,50-1,20 (m, 3H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -77,2, -116,9. MS (ESI): C₂₇H₃₄FN₅O₃ requiere 495; encontrado 496 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

(S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonyl)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida (E140)



- 20 A una solución de (S)-4-(5-ciano-2-metil-3-(6-metilnicotinamido)encil)-2-metilpiperazin-1-ilo, se añadió 2 sal de ácido clorhídrico (**D245**, 50 mg) y trietilamina (55,5 mg) en DCM (4 ml), cloruro de ciclobutanocarbonylo (32,5 mg) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. El disolvente se retiró al vacío, el producto en bruto se purificó por

MDAP para proporcionar el compuesto del título (26,3 mg). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,22 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,51 (s a, 0,5H), 4,16 (d, *J* = 12,3 Hz, 0,5H), 3,91 (s a, 0,5H), 3,56-3,40 (m, 2,5H), 3,11 (t, *J* = 12,8 Hz, 0,5H), 2,84-2,58 (m, 3,5H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,25-1,65 (m, 8H), 1,24-1,07 (m, 3H). MS (ESI): C₂₆H₃₁N₅O₂ requiere 445; encontrado 446 [M+H]⁺.

5 Ejemplos 141-145

Los ejemplos 141-145 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E140**, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

E141 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-metilpirimidin-5-carboxamida

10 **E142** (S)-3-ciano-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)benzamida

E143 (S)-5-cloro-N-(5-fluoro-3-((4-isobutil-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

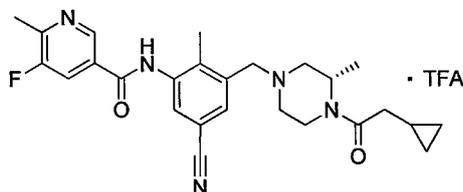
E144 (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-cloro-6-metilnicotinamida

E145 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E141		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,39 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), 7,81 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,23-4,20 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 0,5H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,25-3,15 (m, 0,5H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,85-2,62 (m, 5,5H), 2,35 (s, 3H), 2,25-1,45 (m, 10H), 1,25-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₆ H ₃₂ N ₆ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
E142		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,25 (s, 1H), 8,18 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,71-7,57 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 4,64-4,52 (m, 0,5H), 4,30-4,09 (m, 1H), 3,76 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 0,5H), 3,59-3,38 (m, 2H), 3,33-3,24 (s a, 0,5H), 3,02-2,50 (m, 3,5H), 2,32 (s, 3H), 2,21-1,41 (m, 10H), 1,31-1,09 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ requiere 469; encontrado 470 [M+H] ⁺ .
E143		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,94 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,69 (s, 0,5H), 4,36-4,26 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 0,5H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 0,5H), 3,01-2,86 (m, 2,5H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,28-1,99 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 3H), 1,19-0,91 (m, 6H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
E144		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,94 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,69 (s a, 0,5H), 4,36-4,20 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 0,5H), 3,56-3,50 (m, 2H), 3,44-3,39 (m, 0,5H), 3,01-2,94 (m, 0,5H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 4H), 2,50-2,32 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28-1,99 (m, 3H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 3H), 1,01-0,91 (m, 3H). MS (ESI): C ₂₄ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .
E145		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,95 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,32 (dd, <i>J</i> = 19,2, 2,0 Hz, 2H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,54 (s a, 0,5H), 4,29-4,10 (m, 1H), 3,56-3,50 (m, 2,5H), 3,04-2,97 (m, 0,5H), 2,87 (a, 1H), 2,80-2,71 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,21-1,95 (m, 3H), 1,39-1,24 (m, 3H), 0,89-0,81 (m, 4H). MS (ESI): C ₂₄ H ₂₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ requiere 474; encontrado 475 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 146

(S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-difluorobutaniloil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, sal de ácido trifluoroacético (E146)



- 5 A una suspensión de ácido 5-fluoro-6-metilnicotínico (**D113**, 57,0 mg) en DCM (10 ml), se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,048 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se retiró mediante evaporación rotatoria, después se redisolvió con DCM (1 ml), se añadió a una solución de (S)-3-amino-5-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metilbenzonitrilo (**D174**, 80 mg) y DIPEA (0,128 ml) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante una noche. Se diluyó con DCM (20 ml) después se lavó con salmuera (20 ml). La capa de DCM se separó, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó por MADP para proporcionar el compuesto del título (51 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,88 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 9,7, 1,7 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,31 (s a, 2H), 3,99 (s a, 1H), 3,71-3,32 (m, 2H), 3,23-2,68 (m, 3H), 2,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,53-2,15 (m, 5H), 1,48-1,22 (m, 3H), 1,07-0,93 (m, 1H), 0,60-0,49 (m, 2H), 0,23-0,13 (m, 2H). RMN ¹⁹F (376 MHz, MeOD-*d*₄): -77,4, -125,2. MS (ESI): C₂₆H₃₀FN₅O₂ requiere 463; encontrado 464 [M+H]⁺.

Ejemplos 147-148

Los ejemplos 147-148 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E146**.

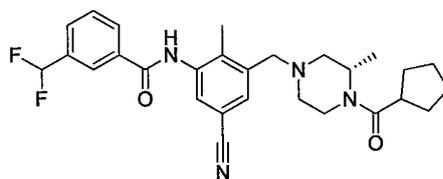
E147 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-(fluorometil)nicotinamida, sal de ácido trifluoroacético

20 **E148** (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E147		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 9,13 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, <i>J</i> = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 46,8 Hz, 2H), 5,10-4,91 (m, 0,5 H), 4,75-4,41 (m, 1H), 4,32 (s a, 2H), 3,99 (s a, 0,5H), 3,55 (s a, 0,5H), 3,36 (s a, 1H), 3,23-2,65 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (s a, 2H), 1,54-1,21 (m, 3H), 1,11-0,87 (m, 1H), 0,64-0,41 (m, 2H), 0,28-0,11 (m, 2H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -78,9. MS (ESI): C ₂₆ H ₃₀ FN ₅ O ₂ requiere 463; encontrado 464 [M+H] ⁺ .
E148		DIPEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,88 (s, 1H), 8,10-8,07 (dd, <i>J</i> = 9,6, 1,6 Hz, 1H), 7,38-7,32 (dd, <i>J</i> = 20, 2,4 Hz, 2H), 4,69 (m, 0,5H), 4,35-4,19 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 0,5H), 3,56-3,48 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 0,5H), 2,99-2,93 (m, 0,5H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,62-2,61 (m, 3H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29-1,99 (m, 2H), 1,70-1,64 (m, 2H), 1,36-1,24 (m, 3H), 1,00-0,96 (m, 3H). RMN ¹⁹ F (376 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): -127,2. MS (ESI): C ₂₄ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ requiere 460; encontrado 461 [M+H] ⁺ .

Ejemplo 149

(S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-3-(difluorometil)benzamida (E149)



A una solución de (S)-3-amino-5-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-4-metilbenzonitrilo (**D173**, 330 mg) y trietilamina (98 mg) en DCM anhidro (3 ml) se añadió la solución de 3-(difluorometil)benzoilo cloruro (**D127**, 185 mg) en DCM anhidro (3 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a TA. Una vez completada la reacción, la mezcla se lavó con salmuera, y la capa orgánica se concentró para dar el producto en bruto que se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (260 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 10,30 (s, 1 H), 8,19-8,16 (m, 2 H), 7,82 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,16 (t, *J* = 55,6 Hz, 1H), 4,56 (s a, 0,5H), 4,20 (s a, 1H), 3,80-3,70 (m, 0,5H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,20-3,15 (m, 0,5H), 2,95-2,90 (m, 1 H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,66-2,60 (m, 1,5 H), 2,33 (s, 3 H), 2,27-1,80 (m, 2H), 1,75-1,48 (m, 8H), 1,26-1,15 (m, 3H); RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -109,9, -110,1. MS (ESI): C₂₈H₃₂CF₂N₄O₂ requiere 494; encontrado 495 [M+H]⁺.

Ejemplos 150-151

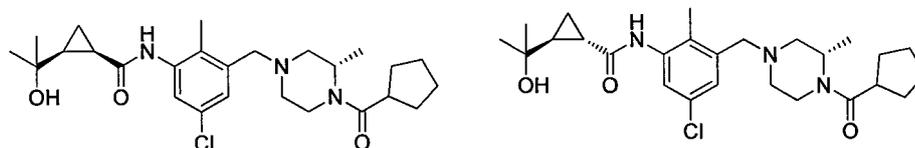
Los ejemplos 150-151 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para **E149**, con la base de reacción especificada o el disolvente enumerado en la tabla.

E150 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(difluorometil)isonicotinamida, sal de ácido trifluoroacético
E151 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida

	Estructura	Base/Disolvente	Caracterización
E150		TEA/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 10,64 (s a, 1H), 8,94 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1H), 8,00-7,80 (m, 2H), 7,11 (t, <i>J</i> = 54,8 Hz, 1H), 4,80-4,15 (s a, 1,5H), 3,60-3,10 (s a, 3H), 3,00-2,51 (m, 3,5H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,02 (m, 1,5H), 1,82-1,50 (m, 8,5H), 1,30-1,16 (m, 3H); RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): -74,3, -115,8, -115,9. MS (ESI): C ₂₇ H ₃₁ CF ₂ N ₅ O ₂ requiere 495; encontrado 496 [M+H] ⁺ .
E151		DMAP/DCM	RMN ¹ H (400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄): 8,94 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,14-7,07 (m, 2H), 4,69 (m, 0,5H), 4,33 (d, <i>J</i> = 14 Hz, 0,5H), 4,15 (s a, 0,5H), 3,74 (s a, 0,5H), 3,65-3,48 (m, 2H), 3,44-3,33 (m, 0,5H), 2,96-2,98 (m, 0,5H), 2,88-2,90 (m, 0,5H), 2,75 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,73-2,70 (m, 3,5H), 2,47-2,42 (m, 0,5H), 2,32-2,18 (m, 5,5H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 3H), 1,02-0,99 (m, 1H), 0,53-0,55 (m, 2H), 0,17-0,20 (m, 2H). MS (ESI): C ₂₅ H ₃₀ ClFN ₄ O ₂ requiere 472; encontrado 473 [M+H] ⁺ .

Ejemplos 152 y 153

(*cis*) N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida y (*trans*) N-(5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclopropanocarboxamida (**E152** y **E153**)

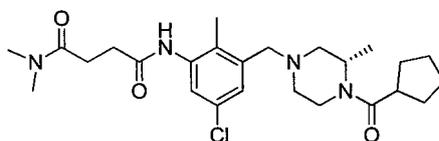


A la mezcla de 2-(((5-cloro-3-(((S)-4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)carbamoyl)ciclopropanocarboxilato de metilo (**D195**, 100 mg) en THF (20 ml) se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M en éter, 0,210 ml) durante 20 minutos a -50 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se

agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 ml) y después se filtró. El filtrado se concentró para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (200-300 malla, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc 1:1) para proporcionar un sólido de color amarillo, que se purificó por preparativa quiral para dar los compuestos del título (10 mg y 7 mg). Isómero 1: RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7,34 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,68 (s a, 0,5H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 0,5H), 3,52-3,44 (m, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,85-2,81 (m, 1H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,52 (m, 11H), 1,36-1,18 (m, 10H), 1,10-1,02 (m, 1H). MS (ESI): C₂₆H₃₈ClN₃O₃ requiere 475; encontrado 476 [M+H]⁺. Isómero 2: RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,68 (s a, 0,5H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 0,5H), 3,52-3,44 (m, 2H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,05-2,00 (m, 1H), 1,92-1,61 (m, 9H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 11H), 1,10-1,02 (m, 2H). MS (ESI): C₂₆H₃₈ClN₃O₃, requiere 475; encontrado 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 154

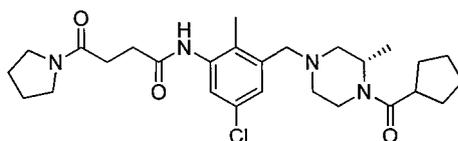
(S)-N'-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-N⁴-dimetilsuccinamida (E154)



A una solución de (S)-4-(3-amino-5-cloro-2-metilbencil)-2-metilpiperazin-1-il(ciclopentil)metanona (**D157**, 400 mg) en DCM (10 ml), se añadieron anhídrido succínico (129,1 mg) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (13,97 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días. La mezcla se lavó con agua (5 ml), y la capa orgánica se concentró a sequedad, dando el ácido (S)-4-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-4-oxobutanoico (490,3 mg). A una solución de ácido (S)-4-((5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)amino)-4-oxobutanoico (153,9 mg) en DMF anhidra (5 ml), dimetilamina, se añadió sal de ácido clorhídrico (84,3 mg) y HATU (227,9 mg), seguido de DIPEA (0,25 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante la noche a TA. La mezcla se envió a MDAP para purificar (elución básica), que da el compuesto del título (100,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7,38 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,36-4,21 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 0,5H), 3,09 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 1,5H), 2,95 (s, 3H), 2,82 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,78-2,67 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,92-1,54 (m, 8H), 1,39-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₅H₃₇ClN₄O₃ requiere 476; encontrado 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

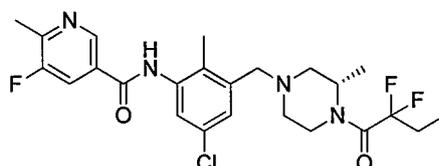
(S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-4-oxo-4-(pirrolidin-1-il)butanamida (E155)



E155 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para **E154**. RMN ¹H (500 MHz, MeOD-*d*₄): 7,38 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,66 (s a, 0,5H), 4,37-4,20 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 0,5H), 3,54 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,50-3,36 (m, 4,5H), 3,07-2,90 (m, 1,5 H), 2,82 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,78-2,64 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,08-1,55 (m, 13H), 1,39-1,15 (m, 3H). MS (ESI): C₂₇H₃₉ClN₄O₃ requiere 501; encontrado 503 [M+H]⁺.

Ejemplo 156

(S)-N-(5-cloro-3-((2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (E156)



A una mezcla de ácido 2,2-difluorobutanoico (50 mg), HATU (229 mg), y DIPEA (104 mg) en DMF (5 ml) se añadió (S)-N-(5-cloro-2-metil-3-((3-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida (**D254**, 173 mg). La mezcla se agitó a 45 °C durante 15 horas. La reacción se interrumpió con agua, se extrajo con EtOAc (2x50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por MDAP para proporcionar el compuesto del título (14 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄): 8,89 (s, 1H), 8,09 (dd, *J* = 9,9, 1,6 Hz, 1H), 7,44-7,27 (m, 2H), 4,65 (s a, 0,5H), 4,49 (s a, 0,5H), 4,29 (d, *J* = 13,6 Hz, 0,5H), 4,07 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 3,53 (s, 2H), 3,51-3,41 (m, 0,5H), 3,14 (t, *J* = 12,3 Hz, 0,5H), 2,94-2,83 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,59 (s a, 3H), 2,37-2,30 (m, 3H), 2,29-2,02 (m, 4H), 1,50-1,21 (m, 3H), 1,07 (td, *J* = 7,4, 2,8 Hz, 3H). MS (ESI): C₂₄H₂₈ClF₃N₄O₂ requiere 496; encontrado 497 [M+H]⁺.

10 Datos biológicos

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de acuerdo con la Fórmula I son moduladores de ROR γ y son útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ . Las actividades biológicas de los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se pueden determinar utilizando cualquier ensayo adecuado para determinar la actividad de un compuesto candidato como un modulador de ROR γ , así como tejido y modelos *in vivo*.

15 Ensayo de transferencia de fluorescencia (FRET)

Los ensayos se realizaron en un tampón de ensayo que consiste en NaF 50 mM, ácido 3- (N-morfolino) propanosulfónico 50 mM, pH 7,5, 50 μ M 3-[(3-colamidopropil)dimetilamonio] -propanosulfonato, 0,1 mg / ml de seroalbúmina bovina y ditiotreitol 10 mM en placas de 384 pocillos (Greiner 784076, Longwood, FL). El volumen total fue de 10 μ l/pocillo. La solución SRC1 marcada con europio se preparó agregando una cantidad apropiada de SRC biotinilada y estreptavidina marcada con europio (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Waltham, MA) en tampón de ensayo, con concentraciones finales de 27 y 3,3 nM, respectivamente. La solución de LBD marcada con alofocianina (APC) se preparó agregando una cantidad apropiada de ROR γ -LBD biotinilada y estreptavidina marcada con APC (CR130-100; PerkinElmer Life and Analytical Sciences) a una concentración final de 33 nM cada uno. Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadió un exceso de 20 veces de biotina para bloquear la estreptavidina libre restante. Volúmenes iguales de SRC marcado con europio y ROR γ -LBD marcado con APC se mezclaron luego con agonista sustituto 0,2 μ M N- (2-cloro-6-fluorobencil)-N-((2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)bencenosulfonamida (Zhang, W., y col., Mol. Pharmacol. 2012, 82, 583-590) y se dispensaron en placas de ensayo de 384 pocillos a 10 μ l de volumen / pocillo. Las placas de ensayo de 384 pocillos tenían 100 nl de compuesto de prueba en DMSO predispensado en cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y luego se leyeron en ViewLux (PerkinElmer Life and Analytical Sciences) en modo LANCE configurado para marcadores de europio-APC. Los datos fueron recolectados y analizados por Activitybase.

Ensayo de transferencia de energía de fluorescencia (FRET) dual

Este ensayo se basa en el conocimiento de que los receptores nucleares interaccionan con los cofactores (factores de transcripción) de una manera dependiente del ligando. ROR γ es un receptor nuclear típico porque tiene un dominio AF2 en el dominio de unión al ligando (LBD) que interacciona con los coactivadores. Los sitios de interacción se han mapeado a los motivos LXXLL en las secuencias coactivadoras SRC1 (2). Las secuencias peptídicas cortas que contienen el motivo LXXLL imitan el comportamiento del coactivador de longitud completa.

El ensayo mide la interacción mediada por el ligando del péptido coactivador con el dominio de unión del ligando ROR γ expresado en bacterias (ROR γ -LBD) para evaluar indirectamente la unión del ligando. ROR γ tiene un nivel basal de interacción con el coactivador SRC1 (2) en ausencia de ligando, por lo tanto, es posible encontrar ligandos que inhiban o mejoran la interacción ROR γ / SRC1 (2).

Materiales

Generación de plásmido de expresión bacteriana ROR γ -LBD

El dominio de unión al ligando ROR γ humano (ROR γ -LBD) se expresó en la cepa BL21 (DE3) de *E. coli* como una proteína de fusión marcada con polihistidina aminoterminal. El ADN que codifica esta proteína recombinante se subclonó en un vector de expresión pET21a modificado (Novagen). Un marcador de polihistidina modificada (MKKHHHHHLLVPRGS) se fusionó en el marco a los residuos 263-518 de la secuencia ROR γ humana.

Purificación de proteínas

Se resuspendieron aproximadamente 50 g de sedimento celular de *E. coli* en 300 ml de tampón de lisis (imidazol 30 mM, pH 7,0 y NaCl 150 mM). Las células se lisaron por ultrasonidos y los restos celulares se eliminaron por centrifugación durante 30 minutos a 20,000 g a 4°C. El sobrenadante aclarado se filtró a través de un filtro de membrana de acetato de celulosa 0,45 μ M. El lisado clarificado se cargó en una columna (XK-26) empaquetada con resina quelante de níquel ProBond (Invitrogen), pre-equilibrado con imidazol 30 mM pH 7,0 y NaCl 150 mM. Después de lavar a la línea base de absorbancia con el tampón de equilibrio, la columna se desarrolló con un gradiente de imidazol de 30 a 500 mM, pH 7,0. Las fracciones de columna que contenían la proteína ROR γ -LBD se agruparon y se concentraron hasta un volumen de 5 ml. La proteína concentrada se cargó en una columna Superdex

200 previamente equilibrada con Tris-Cl 20 mM, pH 7,2 y NaCl 200 mM. Las fracciones que contenían la proteína ROR γ -LBD deseada se agruparon juntas.

Biotinilación de proteínas

5 El ROR γ -LBD purificado se intercambió con tampón mediante diálisis exhaustiva [3 cambios de al menos 20 volúmenes (> 8000x)] contra PBS [fosfato de Na 100 mM, pH 8 y NaCl 150 mM]. La concentración de ROR γ -LBD fue de aproximadamente 30 μ M en PBS. Se añadió un exceso molar de cinco veces de NHS-LC-Biotina (Pierce) en un volumen mínimo de PBS. Esta solución se incubó con una mezcla suave ocasional durante 60 minutos a temperatura ambiente. El ROR γ -LBD modificado se dializó frente a 2 cambios de tampón - TBS pH 8,0 que contenía DTT 5 mM, EDTA 2 mM y sacarosa al 2 %, cada una al menos 20 veces del volumen. La proteína modificada se distribuyó en alícuotas, se congelaron en hielo seco y se almacenaron a -80 ° C. El ROR γ -LBD biotinilado, se sometieron a un análisis espectrométrico de masas para revelar el grado de modificación por el reactivo de biotinilación. En general, aproximadamente el 95 % de la proteína tenía al menos un sitio único de biotinilación y la extensión general de la biotinilación siguió una distribución normal de sitios múltiples que variaba de uno a cinco. Se generó un péptido biotinilado correspondiente al aminoácido 676 a 700 (CPSSHSLTERHKILHRLQLQEGSPS) del coactivador del receptor de esteroides coactivador SRC1 (2) utilizando un procedimiento similar.

Ensayo

Preparación del péptido SRC1 (2) marcado con europio: la solución de SRC1 (2) biotinilada se preparó agregando una cantidad apropiada de SRC1 (2) biotinilado de la solución de reserva 100 μ M a un tampón que contenía DTT 10 mM recién agregado de un sólido para dar una concentración final de 40 nM. Luego, se añadió una cantidad apropiada de estreptavidina marcada con europio a la solución de SRC1 (2) biotinilada en un tubo para obtener una concentración final de 10 nM. El tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió veinte veces el exceso de biotina de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

25 Preparación de APC marcada ROR γ -LBD: la solución de ROR γ -LBD biotinilada se preparó agregando una cantidad apropiada de ROR γ -LBD biotinilado de la solución madre a un tampón que contenía 10 mM de DTT recién agregado de un sólido para dar una concentración final de 40 nM. Luego se agregó una cantidad apropiada de estreptavidina marcada con APC a la solución de ROR γ -LBD biotinilada en un tubo para obtener una concentración final de 20 nM. El tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se añadió veinte veces el exceso de biotina de la solución madre 10 mM y el tubo se invirtió suavemente y se incubó durante 10 minutos a temperatura ambiente.

30 Volúmenes iguales del péptido SRC1 (2) marcado con europio descrito anteriormente y el ROR γ -LBD marcado con APC se mezclaron suavemente entre sí para dar ROR γ -LBD 20 nM, APC 10 nM-estreptavidina, SRC1 (2) 20 nM y europio-estreptavidina 5 nM. Las mezclas de reacción se incubaron durante 5 minutos. Utilizando una unidad apiladora Thermo Combi Multidrop 384, se añadieron 25 μ l de las mezclas de reacción por pocillo a las placas de ensayo de 384 pocillos que contenían 1 μ l del compuesto de ensayo por pocillo en DMSO al 100 %. Las placas se incubaron durante 1 hora y luego se leyeron en ViewLux en modo Lance para EU / APC.

Ensayo de luciferasa de células Jurkat

40 Se sabe que ROR γ se une a un elemento potenciador del SNC (secuencias no codificantes conservadas) en el promotor IL17. En este ensayo, la actividad de ROR γ se evalúa indirectamente utilizando una construcción indicadora de luciferasa que contiene el promotor IL17 humano que tiene el elemento potenciador del SNC específico de ROR γ . La inhibición de la actividad ROR γ por un compuesto dará como resultado una disminución en la actividad luciferasa de las células Jurkat transfectadas con el constructo informador.

Materiales

Línea celular Jurkat

45 Para el plásmido indicador de luciferasa, el promotor IL17 humano de 3 Kb que contiene el elemento potenciador del SNC específico de ROR γ se amplificó por PCR a partir de ADN genómico humano y se clonó en un plásmido informador pGL4-Luc2 / higo secuencialmente como fragmentos XhoI-HindIII (1,1 Kb) y KpnI-XhoI (1,9 Kb). Para el fragmento de 1,1 Kb, se usó la PCR para amplificar la región del promotor proximal de IL17 humana a partir del ADN genómico de las células 293T utilizando los cebadores de la siguiente manera: cebador directo, 5'-CTCGAGTAGAGCAGGACAGGGAGGAA-3' (el sitio XhoI está subrayado) y el cebador inverso, 5'-AAGCTTGGATGGATGAGTTTGTGCCT-3' (el sitio HindIII está subrayado). Las bandas de ADN de 1,1 kb se escindieron, se purificaron y se insertaron en pMD19-T Simple Vector (Takara). Después de la confirmación de la secuenciación de ADN, el ADN de 1,1 kb se digirió con XhoI y HindIII y se insertó en los sitios XhoI / HindIII de pGL4.31 [luc2P / GAL4UAS / Hygro] (Promega) para generar el constructo informador pIL17-1kb-luc. Para el fragmento de 1,9 Kb, se usó la PCR para amplificar la región del promotor de IL17 humana a partir del ADN genómico utilizando los cebadores de la siguiente manera: cebador directo, 5'-GGTACCTGCCCTGCTCTATCCTGAGT-3' (el sitio KpnI está subrayado) y el cebador inverso, 5'-

CTCGAGTGGTGAGTGCTGAGAGATGG-3' (el sitio XhoI está subrayado). Las bandas de ADN resultantes de 1,9 kb se escindieron, el gel se purificó y clonó en un vector simple pMD19-T (Takara). El análisis de secuenciación de ADN reveló que había tres mutaciones puntuales, pero ninguna de las cuales afectaba la unión de ROR γ . El fragmento de ADN de 1,9 kb se liberó por doble digestión con KpnI y XhoI y se insertó en pIL17-1 kb-luc para generar el plásmido informador de luciferasa "pIL17-3kb-CNS-luc". Para sobreexpresar ROR γ t, el ADNc de longitud completa de ROR γ t humano idéntico a la secuencia publicada NM_001001523 se clonó en pcDNA3.1 en los sitios de clonación KpnI-NotI para generar el plásmido de sobreexpresión ROR γ t "CDNA3.1DhROR γ 49-8".

El plásmido indicador de luciferasa y el plásmido de sobreexpresión ROR γ t se transfectaron en la línea celular Jurkat y se identificó un clon estable. El clon estable se cultivó en FBS dializado al 10 % en RPMI (1640) con geneticina a 800 μ g / ml e higromicina a 400 μ g / ml.

Ensayo

Los compuestos se disolvieron en DMSO a tres concentraciones, 10 mM, 400 μ M y 16 μ M, y se dispensaron en una placa de ensayo de 384 pocillos a 40 nl, 12,5 nl, 5 nl respectivamente. El volumen se ajustó con DMSO puro para dar un volumen uniforme final de 40 nl. Las células Jurkat descritas anteriormente se contaron y se centrifugaron. El medio de crecimiento se descartó y las células se resuspendieron con medio de ensayo (RPMI sin rojo de fenol) a 1E-6 / ml. Se añadieron células a cada uno de los compuestos en las placas de ensayo. Las células no se trataron o se trataron con microperlas de CD3 (Miltenyi Biotec) a 1 μ l de perlas por 500.000 células. Las células se cultivaron durante la noche y se realizó un ensayo de luciferasa (Promega). Los datos fueron recolectados por ViewLux (usando el ajuste luciferasa greiner 384).

Ensayo de diferenciación de células Th17

ELISA

Los linfocitos CD4+ de ratón se purificaron utilizando el kit de aislamiento de células T CD4 + T según las instrucciones del fabricante (Miltenyi Biotec). Las placas de 96 pocillos se recubrieron previamente con anticuerpo anti-mCD3. Se usaron pocillos no recubiertos como controles. Los linfocitos CD4+ se resuspendieron en medio completo RPMI 1640 y se agregaron a las placas de 96 pocillos. El cóctel de citocinas y el compuesto se agregaron a los pocillos. Los anticuerpos y citocinas (todos de R&D Systems) utilizados en el ensayo se seleccionaron de entre los siguientes: anti-mCD3; anti-mCD28; anti-mIFN γ ; anti-mIL4; mIL-6; mIL-23; mIL-1 β ; hTGF- β 1. El cultivo se incubó a 37 °C durante 3 días y los sobrenadantes se recogieron para ELISA. Los ELISA de IL-17 se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante (R&D Systems). Los resultados se analizaron utilizando el software Prism con regresión no lineal para determinar pCI₅₀.

Tinción intracelular

El cultivo de diferenciación Th17 descrito anteriormente se mantuvo durante 5 días y las células se analizaron mediante tinción intracelular de IL-17 e IFN- γ según las instrucciones del fabricante (BD Biosciences).

Datos del ensayo

Los datos descritos a continuación representan un valor pCI₅₀ promedio de resultados de múltiples pruebas si la prueba se realizó más de una vez. Se entiende que los datos que se ilustran a continuación pueden tener una variación razonable según las condiciones y los procedimientos específicos utilizados por la persona que realiza la prueba.

Todos los compuestos ejemplificados se probaron en el ensayo FRET descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos probados tenían una pCI₅₀ entre 5 y 8. Se encontró que el ejemplo 80 tiene una pCI₅₀ de aproximadamente 7,3.

Todos los compuestos ejemplificados excepto los ejemplos 4, 25, 37, 39, 47, 48, 50, 54, 58-60, 62, 64, 75, 84, 90, 94, 97-99, 104, 105, 107, 108, 130, 142, 152 y 153 se probaron en el ensayo doble FRET descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos probados tenían una pCI₅₀ entre 6 y 8. Se encontró que el ejemplo 80 tiene una pCI₅₀ de aproximadamente 7,0.

Todos los compuestos ejemplificados excepto los ejemplos 1-7, 9-22, 27-31, 33-39, 41, 45, 47-49, 51-54, 59, 60, 63-68, 71-73, 75, 78, 79, 81-85, 87, 88, 90, 91, 96-98, 100-103, 107, 108, 113, 115-121, 123, 126, 132, 133, 135-145 y 147-156 se probaron en el Ensayo de luciferasa de células Jurkat descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos probados tenían una pCI₅₀ entre 5 y 8. Se encontró que el ejemplo 80 tiene una pCI₅₀ de aproximadamente 8,2.

Todos los compuestos ejemplificados, excepto los Ejemplos 3, 7, 9, 10, 18, 22-24, 30, 31, 36, 38, 39, 41, 47, 66-68, 81, 82, 84, 88, 90, 91, 97, 103, 112, 116, 126, 128, 135, 140, 147, 149 y 153 se probaron en el ensayo de diferenciación de linfocitos Th17 descrito anteriormente. Se encontró que todos los compuestos probados tenían una pCI₅₀ entre 5 y 9. Se encontró que el ejemplo 80 tiene una pCI₅₀ de aproximadamente 8,3.

Estudios de EAE

La encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) es un modelo animal de esclerosis múltiple. La capacidad de un compuesto de prueba para mejorar la EAE se puede medir en los estudios de la EAE. Los ratones de tipo salvaje de la cepa C57BL / 6 (B6) se mantienen en condiciones libres de patógenos. La EAE se induce mediante inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis (Lista de Laboratorios Biológicos) y la inmunización subcutánea con una emulsión compuesta de péptido MOG₃₅₋₅₅ (300 µg / ratón) en PBS y un volumen igual de adyuvante de Freund completo que contiene 5 mg / ml. muertas por calor Mycobacterium tuberculosis H37Ra (Laboratorios Difco) en el día 0, seguido de otras inyecciones intravenosas de 100 ng de toxina pertussis en el día 2 como se describió anteriormente (Wang y col., (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441). Para el tratamiento de la EAE, cada compuesto o vehículo PBS se administra por vía oral desde el día 0 a varias dosis seleccionadas de 3, 10, 30 y 100 mg / kg dos veces al día. Los ratones se clasifican según la gravedad de la enfermedad diariamente utilizando un sistema de puntuación EAE (Wang y col., (2006) J. Clin. Invest. 116: 2434-2441): 0, no hay signos evidentes de enfermedad; 1, cola débil o debilidad en las extremidades posteriores, pero no ambas; 2, cola débil y paraparesia (debilidad, parálisis incompleta de una o dos extremidades posteriores); 3, paraplejia (parálisis completa de dos extremidades posteriores); 4, paraplejia con debilidad en el miembro anterior o parálisis; y 5, estado moribundo o muerte. Los datos de la puntuación clínica se pueden expresar como medios ± S.E.M.

Cultivos de linfocitos T CD4+ de sangre periférica humana y análisis de citocinas

Las muestras biológicas humanas fueron linfocitos T CD4+ humanos crioconservados adquiridos de AllCells, LLC y Stemcell Technologies, Inc. Las células T CD4 + se diferenciaron al subtipo Th17 mediante el cultivo durante 5 días en placas de cultivo de tejidos recubiertas con anticuerpo anti-CD3 (2 µg / ml) en medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM) que contiene 10 % de HI-FBS, 55 µM de 2-mercaptoetanol y anti-CD28 soluble (3 µg / ml) en presencia de un cóctel de sesgo Th17, incluyendo IL-1β (10 ng / ml), IL-6 (30 ng/ml), TGFβ (0,5 ng/ ml), IL-21 (10 ng/ml), IL-23 (10 ng/ml), anti-IFNγ (10 µg/ ml) y anti-IL-4 (10 µg/ ml). Para examinar los efectos compuestos sobre la polarización Th17, las células CD4+ recién descongeladas en IMDM suplementado con todos los componentes del cóctel de polarización Th17 (arriba) se sembraron a baja densidad celular (20.000 células / pocillo) directamente en placas de 96 pocillos de fondo redondo recubiertas con anti-CD3 que ya contienen compuestos diluidos en serie. Las células se incubaron sin ser molestadas durante 5 días a 37 °C. Inmediatamente después de la cultura, el sobrenadante se analizó para determinar la proteína IL-17A e IL-22 secretada mediante ensayos de citocinas electroquimioluminiscentes de MSD (Mesoscale Discovery) y ELISA (Quantikine, R&D Systems), respectivamente. Los tratamientos compuestos se realizaron por triplicado. Los resultados se presentan como la media ± desviación estándar o como el porcentaje medio de inhibición (± desviación estándar) en relación con la respuesta al estímulo solo.

El Ejemplo 80 tal como se probó en este ensayo tenía un pCI50 de IL17A = 7,54 y una actividad de inhibición (ASSYM MAX) = 94.

Estudios percutáneos *in vitro*

El estudio percutáneo *in vitro* tiene como objetivo predecir el nivel de penetración percutánea obtenido para un compuesto en una formulación tópica para la psoriasis. Este ensayo, junto con la potencia intrínseca del compuesto, se utiliza para predecir la probabilidad de éxito de un compuesto para comprometerse con el objetivo. Cuanto mayor sea la relación de la penetración percutánea con la potencia intrínseca, cuanto mayor es la proporción de la concentración local de la piel con respecto a la potencia intrínseca y, por lo tanto, mayor es la posibilidad de que un compuesto se adhiera al objetivo en una formulación tópica.

Los compuestos se pueden fabricar en una crema acuosa modificada a pH = 6.

Composición de crema acuosa

Ingredientes	% en p/p
Alcohol cetosteárico	7,2
Cetomacrogol 1000	1,8
Parafina blanca blanda	15,0
Parafina líquida	6,0
Agua	57,0
Na ₂ HPO ₄	0,6
Ácido cítrico	0,2

(continuación)

Ingredientes	% en p/p
Propilenglicol	10,0
Metilparaben	0,1
Cafeína	0,1
API N.º1	1,0
API N.º 2	1,0
API N.º 3	1,0

El estudio puede llevarse a cabo con piel humana abdominal dermatómica obtenida de tres donantes de piel que utilizan células de difusión de Franz de 2 cm². El fluido receptor consistió en seroalbúmina bovina (4 % p / v) en azida sódica al 0,1 % p / v en solución salina tamponada con fosfato y se puede calentar a 37 ° C para obtener 32 ° C en la superficie de la piel. La formulación de crema se puede aplicar en el lado del donante a una dosis de 10 mg, es decir 5 mg/cm². Las muestras se pueden tomar en los siguientes puntos de tiempo: t = 0, 3, 6, 9 y 24 h. Las muestras del receptor pueden analizarse luego utilizando un procedimiento basado en la precipitación de proteínas con acetonitrilo seguido de un análisis de LC / MS / MS. El flujo percutáneo (en ng / cm² / h) se puede determinar utilizando el API individual (en una composición múltiple) que ha penetrado en el compartimiento del receptor durante 24 horas por cm².

10 **Inflamación de la piel inducida por imiquimod**

Imiquimod es un agente modificador inmune que activa potentemente receptores específicos tipo Toll (por ejemplo, TLR7) e induce irritación / inflamación de la piel que requiere el eje IL23R / ROR γ / IL17 del sistema inmunitario (van der Fits y col., (2009) J Immunol; 182:5836-5845; Gray y col., (2013) Nature Immunol; Jun; 14(6):5 84-92). El modelo de inflamación de la piel inducida por imiquimod puede usarse para evaluar la capacidad de un inhibidor de ROR γ para reducir la inflamación inducida por Th17 en ratones. Para el modelo de inflamación de la piel solo para el oído en el que se midió el grosor del oído con calibradores de ingeniería digital (Mitutoyo PK-0505), se obtuvieron diariamente ratones C57BL / 6NTac de tipo salvaje hembra de Taconic (Hudson, NY) a las 8 a 12 semanas de edad. dosis tópica de 10 mg de crema de imiquimod disponible comercialmente (5 %) (Aldara; Medicis) distribuidos en ambos oídos a aproximadamente las 11:00h durante hasta 4 días consecutivos. Como alternativa, se distribuyeron 72 mg de Aldara en ambos oídos y la piel letrada de ratones afeitada / depilada aproximadamente a las 11:00h durante 3 días consecutivos para examinar la expresión del gen dependiente de ROR γ (ARN aislado de ambos oídos usando Qiazol seguido de limpieza con Protocolo RNeasy (Qiagen, Germantown, MD); Conjuntos de sonda / cebador Taqman para B2M (Mm00437762_m1), IL-17A (Mm00439619_m1), IL-17F (Mm00521423_m1), o IL-22 (Mm00444241_m1) (Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA) y se estimularon *ex vivo* (anti-CD3 (2 ug / ml, clon eBio500A2, eBioscience, San Diego, CA), anti-CD28 (1 ug/ ml, clon 37,51, BD Bioscience, San Jose, CA), IL-1 β recombinante de ratón (20 ng / ml, R&D Systems, Minneapolis, MN), e IL-23 de ratón recombinante (20 ng / ml, R&D Systems, Minneapolis, MN) La expresión de la proteína IL-17A de la sangre completa (Meso Scale Discovery, Rockville, MD). Para el tratamiento de la inflamación de la piel en estos modelos, cada compuesto o vehículo (metilcelulosa en agua, 1 % p / v, Sigma Aldrich, St. Louis, MO) se administró por vía oral por sonda aproximadamente a las 08:00h y a las 16:00 h diariamente a varias dosis seleccionadas de 1,3, 10 y 30 mg/kg.

Como se muestra en la tabla siguiente, E43 a las dosis de 10 y 30 mg / kg resultó en una reducción estadísticamente significativa del engrosamiento del oído inducido por imiquimod (Estudios 1-4). En el estudio B, E43 a 10 mg / kg redujo significativamente los niveles de ARNm de IL17F e IL22 en la piel del oído, mientras que en el estudio C, solo la reducción en los niveles de ARNm de IL17A alcanzó significación estadística. El análisis de sangre total *ex vivo* realizado como parte del estudio A reveló que E43 a 10 mg / kg redujo significativamente la cantidad de proteína IL17A que se expresa después de la estimulación *ex vivo* a pesar de no haber una reducción significativa en los niveles de ARNm de IL17A en la oreja, IL17F o IL22.

	Dosis BID (mg / kg por sonda oral)	Espesor de la oreja después de 4 aplicaciones diarias de 10 mg de Aldara en las orejas (micrómetros ± S.E.M., n = 8 ratones por grupo)				Expresión del gen Th17 en las orejas (número de copias de ARNm por 100 ng de ARN de oreja completa, número medio de copias ± S.E.M., n = 8-10 ratones por grupo)				Expresión de citocinas en un ensayo de sangre total ex vivo del Estudio A (media pg / ml ± S.E.M., n = 8-10 ratones por grupo)
		Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3	Estudio 4	Estudio	IL-17A	IL-17F	IL-22	
Vehículo	0	344,3 ± 27,7	301,0 ± 17,7	352,5 ± 19,5	370,7 ± 14,3	A	21012 ± 1581	59488 ± 5078	8737 ± 945	4189 ± 321
						B	1324 ± 2182	43310 ± 4612	9224	no en estudio
						C	8997 ± 2986	9016 ± 1333	2123 ± 392	no en estudio
E43	10	* 233,3 ± 6,3	* 244,7 ± 10,6	* 296,6 ± 16,1	* 297,8 ± 16,5	A	16811 ± 3028	52579 ± 8614	6547 ± 1239	* 1678 ± 314
						B	7129 ± 1285	† 25610 ± 3623	† 5612 ± 840	no en estudio
						C	† 1883 ± 273	4426 ± 850	978 ± 202	no en estudio
	30	* 264,5 ± 14,6	*248,6 ± 9,0	no en estudio	no en estudio		no en estudio	no en estudio	no en estudio	no en estudio

* Designa una diferencia significativa (ANOVA con el análisis posterior a la prueba de Bonferroni P <0,05)

† Designa una diferencia significativa (prueba t de Student P <0,05)

Procedimientos de uso

- 5 Los compuestos de Fórmula I, la, Fórmula II, y Fórmulas III - IX son todos moduladores de ROR γ y pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades mediadas por ROR γ , particularmente enfermedades autoinmunes o inflamatorias. Ejemplos de enfermedades inflamatorias o autoinmunes de la invención incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal inflamatoria, Síndrome de Sjorgen, neuritis óptica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, diabetes de tipo I, neuromielitis óptica, Miastenia gravis, uveítis, síndrome de Guillain-Barre, artritis psoriásica, enfermedad de Graves y
- 10 alergia. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades autoinmunes e inflamatorias mediadas por ROR γ con una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, la, Fórmula II y Fórmulas III - IX, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Como se usa en el presente documento en esta sección, a menos que se indique lo contrario, un "compuesto de Fórmula I" también se refiere a compuestos de Fórmulas la, II, y fórmulas III-IX.
- 15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes mediadas por ROR γ .

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune mediada por ROR γ .

En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

- 15 En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la espondilitis anquilosante.

- 20 En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

En aún un aspecto adicional, la presente invención se refiere al uso de (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de la psoriasis.

- 25 Otro aspecto es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de psoriasis.

Otro aspecto es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria o autoinmune mediada por ROR γ .

- 30 Como se usa en el presente documento, "tratar", en referencia a un trastorno, significa: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduzcan o sean responsables de la condición o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la condición, o (4) para disminuir la progresión de la condición o una o más de las manifestaciones biológicas de la condición.

- 35 Como se ha indicado anteriormente, "tratamiento" de una afección incluye la prevención de la afección. El experto en la técnica apreciará que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que "prevención" hace referencia a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o gravedad de una afección o manifestación biológica del mismo o para retrasar el inicio de dicha afección o manifestación biológica del mismo.

- 40 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo tanto la administración sistémica como la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, administración parenteral, administración transdérmica, administración rectal y administración por inhalación. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica, o por inhalación, y es típicamente por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, inyección intramuscular y subcutánea o infusión. Inhalación se refiere a la administración en los pulmones humanos, ya sea inhalada a través de la boca o a través de las vías nasales. La administración tópica incluye la aplicación en la piel, así como intraocular, ótica, administración intravaginal e intranasal.

- 45 Los compuestos de la invención pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos variables de tiempo durante un período de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis se pueden administrar una, dos, tres o cuatro veces al día. Las dosis se pueden administrar hasta que se alcanza el efecto terapéutico deseado o indefinidamente para mantener el efecto terapéutico deseado. Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto de la invención dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tal como absorción, distribución y semivida, que puede determinar el experto en la materia. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo la duración de tales regímenes se administran, para un compuesto de la invención depende de la afección que se va a tratar, la gravedad de la afección que se está tratando, la edad y

la condición física del individuo tratado, la historia clínica del individuo a tratar, la naturaleza del tratamiento concurrente, el efecto terapéutico deseado y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del experto en la técnica. Además, los expertos en la técnica entenderán que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir ajustes según la respuesta del individuo de un paciente al régimen de dosificación o en el tiempo a medida que un individuo necesita un cambio.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar en función de la vía de administración concreta escogida. Las dosis diarias típicas para administración oral varían de aproximadamente 0,1 mg a 1.000 mg. Las dosis diarias típicas para administración tópica varían desde aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 10 % en p/p (porcentaje en peso) y, preferentemente, de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1 % p / p.

Además, los compuestos de la invención se pueden administrar como profármacos. Como se usa en el presente documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un individuo, finalmente libera el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención como profármaco puede permitir al experto en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar el inicio del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar un efecto secundario u otra dificultad encontrada con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que son química o enzimáticamente escindidos *in vivo*. Tales modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son bien conocidas de los expertos en la materia.

Composiciones

Los compuestos de la invención normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un individuo. En consecuencia, en otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención y a uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y empaquetar en forma agrupada, en la que se puede extraer una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención, y, después, administrar al individuo con, por ejemplo, polvos o jarabes. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasarse en una forma de dosificación unitaria en la que cada unidad físicamente diferenciada contiene una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se prepara en forma de dosificación unitaria, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente de 0,1 mg a 1000 mg.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de la invención. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de la invención. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de la invención. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente uno o más compuestos adicionales farmacéuticamente activos.

Como se usa en el presente documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacéuticamente aceptable, composición o vehículo involucrado en dar forma o consistencia a la composición farmacéutica. Cada excipiente debe ser compatible con otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezcla de tal forma que las interacciones reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto de la invención cuando se administra a un individuo, y se evitan las interacciones que tengan como resultado composiciones farmacéuticas que no son farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente debe tener una pureza suficientemente elevada como para convertirlo en farmacéuticamente aceptable.

El compuesto de la invención y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al individuo por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen aquellas adaptadas para (1) administración oral, tal como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobres y sellos; (2) administración parenteral, tal como soluciones estériles, suspensiones y polvos para reconstitución; (3) administración transdérmica, tal como parches transdérmicos; (4) administración rectal, tal como supositorios; (5) inhalación, tal como polvos secos, aerosoles, suspensiones y soluciones; y (6) administración tópica, tal como cremas, pomadas, lociones, soluciones, pastas, pulverizadores, espumas y geles.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán en función de la forma de dosificación concreta escogida. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden escogerse para una función concreta para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniformes. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden escogerse por su capacidad para facilitar el porte o transporte del compuesto o compuestos de la invención una vez administrados al individuo desde un órgano o parte del cuerpo, a otro órgano o parte del cuerpo. Se pueden elegir ciertos excipientes

farmacéuticamente aceptables por su capacidad para mejorar el cumplimiento.

5 Excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, sustancias de deslizamiento, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiaglomerantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes que aumentan la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes de tamponamiento. El experto en la técnica apreciará que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas en función de la cantidad del excipiente que está presente en la formulación y de
10 que otros ingredientes están presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen los conocimientos y la experiencia en la técnica que les permite seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades adecuadas para su uso en la invención. Además, existe una serie de recursos disponibles que describen los excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles a la hora de seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Ejemplos
15 incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan utilizando técnicas y procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Algunos de los procedimientos utilizados habitualmente en la técnica se describen en
20 Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

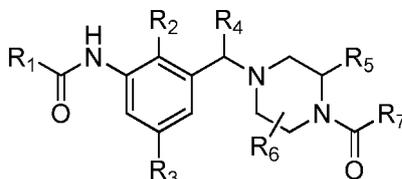
En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de la invención y un diluyente o relleno. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un
25 aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pre-gelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato de almidón de sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede además comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio y talco.
30

La descripción anterior desvela completamente la invención, incluidas las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones desveladas específicamente en el presente documento están dentro
35 del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin abundar en más detalles, se cree que un experto en la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Por tanto, los ejemplos del presente documento deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como limitantes del alcance de la invención de ningún modo. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen del siguiente modo.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



Fórmula I

5

en la que

R₁ es:

- 10 a) un heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: C(O)NHRfRf, CN, CHF₂ y CH₂F, y dicho Rf se selecciona independientemente entre hidrógeno o metilo; o
- b) heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: i) F y metilo, ii) CN y metilo, y iii) Cl y metilo; o
- c) un metilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en:
- 15 i) cicloalquilo C₄-C₆ sustituido con OH o dos F;
- ii) heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido una o más veces con C(O)Ra, OH, CN, oxo o alquilo C₁-C₃, en el que dicho heterocicloalquilo que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre O y N, y dicho Ra es alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con metilo o etilo;
- iii) sulfona monocíclica de 4 a 6 miembros;
- iv) oxazolilo o isooxazolilo sustituido con metilo;
- 20 v) difluorometoxi o difluoroetoxi; y
- vi) NRaSO₂CH₃, en la que Ra es alquilo C₁-C₂;
- d) un alquilo C₂-C₅ sustituido con i) SO₂Rb, ii) CF₃, iii) CN, iv) metoxi, v) OH, vi) C(O)NRbRb, vii) NRbRc, viii) heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 O, ix) ciclopropilo sustituido con CN o x) O-CHF₂, en el que Rb es metilo o etilo, y Rc es C(O)CH₃;
- 25 e) un CH₂-O-Rd, en el que Rd es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con i) metoxi, ii) CN, iii) CHF₂ o iv) ciclopropilo sustituido con CN;
- f) a cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en: i) NHC(O)CH₃, ii) SO₂CH₃, iii) OH, y iv) alquilo C₁-C₃ sustituido con OH;
- 30 g) un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros que contiene 1 heteroátomo N, y opcionalmente un segundo heteroátomo que es oxígeno (O), en el que dicho heterocicloalquilo está sustituido con SO₂CH₃ o C(O)Re, y dicho Re es alquilo C₁-C₃; o
- h) un 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-tiopirano;

- 35 R₂ es alquilo C₁-C₃ o halo;
- R₃ es halo o CN;
- R₄ es H;
- R₅ es alquilo C₁-C₃;
- R₆ es H o metilo; y
- R₇ se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 - cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con metilo;
- metilo sustituido con cicloalquilo C₃-C₅; y
- alquilo C₂-C₃ opcionalmente sustituido con dos F.

2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R₁ es a-heteroarilo de 6 miembros sustituido con dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: i) F y metilo, ii) CN y metilo, y iii) Cl y metilo;

3. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R₁ es piridinilo sustituido con i) F y metilo, o ii) CN y metilo.

4. El compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R₂ es metilo.

5. El compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R₃ es Cl o F.

6. El compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₅ es metilo.

7. El compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₆ es H.
8. El compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R₇ es metilo sustituido con ciclopropilo.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- 5 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopentanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-ciano-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 10 (S)-5-cloro-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-ciano-5-metil-nicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(5-fluoro-3-((4-isobutiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-5-cloro-6-metilnicotinamida;
 15 (S)-5-cloro-N-(5-cloro-3-((4-(ciclopropanocarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida;
 (S)-N-(5-ciano-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metil-nicotinamida;
 (S)-N-(3-((4-butiril-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-cloro-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
 (S)-5-cloro-N-(3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-5-fluoro-2-metilfenil)-6-metilnicotinamida; y
 (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2,2-difluorobutanoil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (S)-N-(5-cloro-3-((4-(2-ciclopropilacetil)-3-metilpiperazin-1-il)metil)-2-metilfenil)-5-fluoro-6-metilnicotinamida, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 12. El compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso en terapia.
13. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes mediadas por ROR γ .
- 30 14. El compuesto o sal farmacéutica mente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que las enfermedades inflamatorias y autoinmunes mediadas por ROR γ se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante y psoriasis.