

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 205**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 413/12	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 491/107	(2006.01)		
A61K 31/433	(2006.01)		
A61K 31/501	(2006.01)		
A61K 31/496	(2006.01)		
A61K 31/5377	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.02.2016 PCT/GB2016/050267**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.08.2016 WO16124938**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.02.2016 E 16703835 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 3253748**

54 Título: **Inhibidores de autotaxina**

30 Prioridad:

04.02.2015 GB 201501870
18.02.2015 GB 201502716

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2019

73 Titular/es:

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD
(100.0%)
Angel Building, 407 St John Street
London, Greater London EC1V 4AD, GB

72 Inventor/es:

BLUM, FRANCESCA;
CARR, JAMES LINDSAY;
SHAH, PRITOM;
DEL MAR JIMENEZ QUESADA, MARIA y
FARRE GUTIERREZ, IRENE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 733 205 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

Inhibidores de autotaxina

5 Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a ciertos compuestos que funcionan como inhibidores de la actividad de la enzima autotaxina (ATX). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, y a dichos compuestos para su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como cáncer, así como también otras enfermedades o afecciones (por ejemplo, fibrosis) en la cual la actividad de ATX está implicada.

Antecedentes de la invención

15 La autotaxina (ATX), también conocida como miembro de la familia de ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 (ENPP2), es una lisofosfolipasa D (lisoPLD) secretada que escinde colina de lisofosfatidilcolina (LPC) formando el ácido lisofosfátidico (LPA), un mitógeno potente y factor motil que se ha implicado en la patofisiología del cáncer (Liu y otros, 2009) (Houben y Moolenaar, 2011) (Leblanc y Peyruchaud, 2014) y en muchos otros procesos biológicos tales como desarrollo vascular, localización de linfocitos e inflamación (ver, por ejemplo, Van Meeteren y otros, 2007) (Moolenaar y otros, 2013) (Knowlden y Georas, 2014). El LPA consiste de una sola cadena de ácido graso, una cadena principal de glicerol y un grupo fosfato libre. La gran variedad de acciones celulares y biológicas de LPA se explica por el hecho que los seis receptores conocidos de LPA muestran amplia expresión en los tejidos y pueden acoplarse a al menos seis proteínas G distintas, que, a su vez, alimentan múltiples sistemas efectores (Choi y otros, 2010).

25 La ATX se procesa a lo largo de la vía clásica de exportación y se secreta como una glicoproteína catalíticamente activa. El sustrato lipídico principal de ATX, LPC, se secreta por el hígado y está abundantemente presente en el plasma y los fluidos intersticiales.

30 Como se indicó previamente, la ATX está implicada en el cáncer y otros numerosos estados de enfermedad. El papel de la ATX en el cáncer y otros diversos estados de enfermedad se resumen a continuación.

ATX y Cáncer

35 La ATX se expresa ampliamente, con niveles altos de ARNm detectados en ganglios linfáticos, el cerebro, los riñones, los testículos, el páncreas, los pulmones y el hígado. La ATX se encuentra sobreexpresada en varios cánceres humanos comunes, mientras que muchas líneas celulares de tumor establecidas expresan ATX a varios niveles (ver las referencias arriba). La expresión también se detecta en células estromales, que incluyen macrófagos, fibroblastos y células endoteliales.

40 La ATX es una diana atractiva para el tratamiento del cáncer debido a que actúa extracelularmente y estimula la cascada metastásica a múltiples niveles. Además, la ATX se ha implicado en procesos inflamatorios al regular la localización tisular del linfocito (Kanda y otros, 2008; Zhang y otros, 2012; Knowlden y Georas, 2014).

45 Se piensa que la ATX actúa de una manera autocrina/paracrina para promover la progresión del tumor, es decir, al proporcionar un microambiente invasivo y angiogénico para las células malignas. Un número creciente de estudios respaldan un vínculo causal entre el eje ATX-LPA y el cáncer (para una revisión, ver Van Meeteren y otros, 2007; Houben AJ, Moolenaar WH (2011). Cancer Metastasis Rev. 30:557-65.) (Leblanc y Peyruchaud, 2015).

50 La ATX sobreexpresada promueve la agresividad del tumor, la metástasis y la angiogénesis en ratones (Liu y otros, 2009).

La ATX se sobreexpresa en varios cánceres humanos, que incluyen glioblastoma, cáncer de pulmón y mama, carcinoma de células renales y linfoma de Hodgkin. Además, ATX se regula al alza en las células estromales de pacientes con cáncer. (Ver, por ejemplo, Zhao y otros, 2007).

55 La ATX media el crecimiento inducido por EBV y la supervivencia de las células del linfoma de Hodgkin, mientras que la ATX disminuida reduce el crecimiento y la viabilidad de las células del linfoma. (Ver por ejemplo, Baumforth y otros, 2005).

60 La sobreexpresión inducible de receptores LPA1 en células de carcinoma de mama promueve crecimiento del tumor y metástasis hacia el hueso, mientras que LPA1 disminuido reduce la progresión del tumor (Bouchabara y otros, 2006).

Los receptores de ATX y LPA tienen potencial transformante tanto in vitro como en ratones. (Ver, por ejemplo, Taghavi y otros, 2008. Liu y otros (2009) Cancer Cell. 15:539-50).

65 La inhibición del receptor LPA1 reduce la metástasis y la latencia metastásica en cáncer de mama. (Marshall y otros, 2012).

5 Los niveles de ATX en suero en pacientes con neoplasias de células B, especialmente linfoma folicular (FL), son más altos que en sujetos sanos (ver, por ejemplo, Masuda y otros, 2008). La ATX en suero en pacientes con FL se asoció con la carga tumoral y se modificó en paralelo con los cursos clínicos de los pacientes. Los niveles de LPA en plasma en pacientes con FL se correlacionan bien con los niveles de ATX. Dado que las células tumorales de pacientes con FL expresan ATX, la ATX secretado a partir de células de linfoma probablemente subyace en el aumento de ATX en suero. Por lo tanto, la ATX en suero es un marcador prometedor para el FL.

10 La actividad ATX/lisoPLD también se eleva significativamente en los derrames malignos de pacientes con cáncer de ovario. Además, la actividad de ATX en suero disminuye después de la cirugía de cáncer de próstata y puede reflejar daño postoperatorio o estado nutricional. Ver, por ejemplo, Nakamura y otros, 2007.

Los inhibidores duales del receptor de ATX y pan-LPA inhiben la migración e invasión de células de cáncer de mama y causan la regresión del tumor en el modelo de xenoinjerto de cáncer de mama. (Ver, por ejemplo, Zhang y otros, 2009).

15 La sobreexpresión de receptores de ATX o LPA en el epitelio de cáncer de mama causa la alta frecuencia de carcinomas mamarios de aparición tardía. (Ver, por ejemplo, Liu y otros, 2009).

20 Los ratones para LPA2 tienen incidencia reducida de carcinoma de colon inducido químicamente. (Ver, por ejemplo, Lin y otros, 2009).

ATX e Inflamación

25 La expresión alta de ATX se encuentra en las vénulas endoteliales altas (HEV) de los órganos linfoides y en las vénulas en los sitios de inflamación crónica, donde puede desempeñar un papel en el tráfico de las células T a través de las paredes endoteliales durante la inflamación. (Ver, por ejemplo, Kanda y otros, 2008). La inyección intravenosa de ATX inactiva enzimáticamente atenuó la localización tisular de las células T a tejidos linfoides, probablemente a través de la competencia con ATX endógena. Estos resultados sugieren que la ATX es una diana potencial para la terapia antiinflamatoria.

30 De manera similar, investigadores japoneses demostraron recientemente que la inyección de anticuerpos monoclonales neutralizantes contra ATX en ratones redujo los niveles de LPA en plasma a cero. (Ver, por ejemplo, Nakasaki y otros, 2008). Por lo tanto, parece que el LPA plasmático puede agotarse dirigiendo contra ATX. Estos resultados sugieren que la ATX es una diana potencial para la terapia antiinflamatoria.

35 ATX y Diabetes Mellitus

40 La expresión de ATX se regula al alza significativamente en el tejido adiposo de pacientes que presentan tanto resistencia a la insulina como tolerancia a la glucosa alterada (ver, por ejemplo, Boucher y otros, 2005). Esto sugiere que ATX puede servir como un blanco terapéutico en la diabetes tipo 2 asociada a la obesidad (Nishimura S, y otros (2014). ENPP2 Contributes to Adipose Tissue Expansion y Insulin Resistance in Diet-Induced Obesity. Diabetes 63:4154-64).

ATX e Hipertensión, Aterosclerosis y Trombosis

45 El LPA se acumula en el núcleo de lípidos de las placas ateroscleróticas humanas y es el principal constituyente lipídico que activa las plaquetas de las placas (ver, por ejemplo, Siess y otros, 1999). Además, debido a su capacidad para estimular la proliferación de las células del músculo liso vascular, el LPA puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la hipertensión y la aterosclerosis (ver, por ejemplo, Siess y otros, 2004). La evidencia reciente muestra que el ATX en plasma se asocia con las plaquetas durante la agregación y se concentra en el trombo arterial (ver, por ejemplo, Pamuklar y otros, 2009). Por lo tanto, la homeostasis de LPA desequilibrada es un factor de riesgo potencial para la trombosis. Por lo tanto, los inhibidores de ATX que disminuyen el LPA pueden resultar útiles en el tratamiento de la hipertensión y la aterosclerosis.

ATX y Fibrosis

55 Los ratones que carecen del receptor LPA1 están marcadamente protegidos de la fibrosis pulmonaria y mortalidad (ver, por ejemplo, Tager y otros, 2008). La ausencia de LPA1 conduce al reclutamiento de fibroblastos y la fuga vascular reducidos, dos respuestas que son excesivas cuando la lesión conduce a fibrosis en lugar de a reparación. Por lo tanto, el eje ATX-LPA representa un blanco terapéutico para las enfermedades en las cuales las respuestas aberrantes a la lesión contribuyen a la fibrosis, tal como fibrosis pulmonaria idiopática, así como también fibrosis renal intersticial (ver, por ejemplo, Pradere y otros, 2007), fibrosis hepática y fibrosis de la piel.

ATX y Dolor

65 Los ratones que carecen el receptor LPA1 están también protegidos contra el dolor neuropático inducido por lesión y comportamiento relacionado (ver, por ejemplo, Inoue y otros, 2004). Los ratones heterocigotos Enpp2(+/-), que tienen 50 % de proteína ATX en comparación con los ratones tipo salvaje, muestran aproximadamente recuperación del 50 % del

dolor neuropático inducido por lesión nerviosa (ver, por ejemplo, Inoue y otros, 2008). Por lo tanto, dirigir contra ATX (y sus vías de señalización de LPA aguas abajo) representa una manera novedosa de prevenir el dolor neuropático inducido por lesión nerviosa.

5 ATX y Enfermedad Obstructiva Uretral

La contracción del músculo liso se conoce que es promovida por ácido lisofosfatídico y la inhibición de ATX se ha demostrado que disminuye la presión intrauretral acompañada por la relajación uretral (ver por ejemplo Saga y otros, 2014). Por lo tanto, dirigir contra ATX (y sus vías de señalización de LPA aguas abajo) representa un método útil para el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral tal como hiperplasia prostática benigna.

ATX y Prurito

Los niveles en suero de ATX se han indicado que se correlacionan con el prurito de colestasis (Kremer y otros, 2012). Los niveles en suero de ATX se han mostrado también que se correlacionan con el prurito en pacientes con dermatitis atópica (Nakao y otros, 2014). Esto sugiere que dirigir contra ATX (y sus vías de señalización de LPA aguas abajo) representa un método útil para el tratamiento del prurito.

ATX y Hepatitis C y B/ carcinoma hepatocelular humano

La actividad de ATX en suero y los niveles en plasma de LPA aumentan en hepatitis C crónica (HCV) en asociación con la fibrosis del hígado (Watanabe y otros, 2007). La ATX y los genes relacionados con las vías de señalización de ATX se regularon al alza en pacientes humanos con carcinoma hepatocelular (HCC) coinfectados con HCV (Wu y otros, 2010). Se ha reportado recientemente que la expresión de ATX en células tumorales se asocia específicamente con HCV y que ATX desempeña un papel clave en la replicación de HCV. (Reynolds y otros, 2014). Estudio recientes también han reportado que el eje de señalización ATX-LPA desempeña un papel esencial en el ciclo de vida de hepatitis B crónica (HBV) y hepatitis C crónica (HCV) (WO2015193669). Por lo tanto, ATX-LPA es también un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de la hepatitis B y hepatitis C.

30 Inhibidores de ATX

Los inhibidores de ATX potentes y selectivos ahora son necesarios como punto de partida para el desarrollo de una terapia dirigida anti-ATX. El direccionamiento directo hacia los receptores de LPA parece ser una estrategia menos atractiva, dado que existen al menos seis receptores de LPA distintos que muestran actividades superpuestas (ver Choi y otros (2010). Dado que se reportó que ATX se somete a inhibición por producto por LPA y esfingosina-1-fosfato (S1P) (ver, por ejemplo, van Meeteren y otros, 2005), se han explorado varios fosfo- y fosfonato lípidos sintéticos como inhibidores de ATX (ver, por ejemplo, Gajewiak y otros, 2008; Cui y otros, 2007; Jiang y otros, 2007; Ferry y otros, 2008; Zhang y otros, 2009; Cui y otros, 2008). Sin embargo, estos inhibidores tienen el peligro inherente de activar inadvertidamente los receptores LPA/S1P aguas abajo, de esta manera induciendo lo opuesto del efecto pretendido. Además, los lípidos ofrecen relativamente pocas vías para la diversificación química y, por lo general, tienen propiedades farmacocinéticas deficientes.

Los inhibidores no lipídicos de ATX se han identificado recientemente y algunos de los cuales se describen en las patentes siguientes: WO2009046841; WO2009046804; WO2009046842; WO 2010115491; WO2010060532; WO2010063352; WO2010112116; WO2010112124; US2010/0016258; WO201040080; WO2011006569; WO2011044978; WO2011116867; WO2011053597; WO2011002918; WO2012166415; WO2012005227; WO2012127885; US8268891; WO2012100018; WO2013061297; WO2013054185; WO2014018881; WO2014018887; WO2014081756; WO2014152725; WO2014110000; WO2014168824; WO2014018891; WO2014025708; WO2014025709; WO2014081752; WO2014139882; WO2014143583; WO2014097151; WO 2014048865; WO2014139978; WO 2014133112.

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como el definido en la presente, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción la cual comprende un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en terapia.

- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.
- 5 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es un cáncer en humanos.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la inflamación.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis o trombosis.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del dolor. En una modalidad particular, el dolor es dolor neuropático.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral. En una modalidad particular, la enfermedad obstructiva uretral es la hiperplasia prostática benigna.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del prurito.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de fibrosis, incluida fibrosis pulmonar, hepática y de la piel.
- 45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en la producción de un efecto inhibidor de ATX.
- 50 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto definido en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.
- 55 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.
- 60 En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en la elaboración de un medicamento para su uso en la producción de un efecto inhibidor de ATX.
- 65 En la presente descripción se describe un método para inhibir ATX in vitro o in vivo, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.
- En la presente descripción se describe un método para inhibir proliferación celular in vitro o in vivo, dicho método que comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

5

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

10

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente. Adecuadamente, el método es para el tratamiento de fibrosis pulmonar, renal, hepática o de piel.

15

Se describe en la presente descripción un método para sintetizar un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en la presente.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, obtenible mediante, u obtenido mediante, o directamente obtenido mediante un método de síntesis como se definió en la presente.

25

En la presente descripción se describen nuevos compuestos intermedios como se definió en la presente que son adecuados para su uso en cualquiera de los métodos de síntesis como se definió en la presente descripción.

Las características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier aspecto particular de la presente invención son también características preferidas, adecuadas y opcionales de cualquier otro aspecto.

30

Descripción detallada de la invención

Definiciones

35

A menos que se indique de cualquier otra manera, los siguientes términos que se usan en la descripción y en las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se exponen más abajo:

40

Debe tenerse en cuenta que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen la profilaxis y el alivio de los síntomas establecidos de una afección. "Tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección por lo tanto incluye: (1) prevenir o atrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un humano que puede estar aquejado con o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no experimenta o manifiesta síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o atrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de ésta (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico de ésta, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

45

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del mamífero a tratar.

50

En esta descripción, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena lineal y ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas solo para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "(1-6C)alquilo" incluye (1-4C)alquilo, (1-3C)alquilo, propilo, isopropilo y t-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenil(1-6C)alquilo" incluye fenil(1-4C)alquilo, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

55

El término "grupo (m-nC)" o "(m-nC)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

60

Un grupo "alquilenilo," "alquenileno," o "alquinileno" es un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo que se posiciona entre y sirve para conectar otros dos grupos químicos. Por lo tanto, "(1-6C)alquilenilo" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno, y similares.

65

- "(2-6C)alquencileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, como en etenileno, 2,4-pentadiencileno, y similares.
- 5 "(2-6C)alquencileno" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, como en etinileno, propinileno, y butinileno y similares.
- 10 "(3-8C)cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.
- "(3-8C)cicloalquencileno" significa un anillo hidrocarburo que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclobutencileno, ciclopentencileno, ciclohexencileno o cicloheptencileno tal como 3-ciclohexen-1-ilo o ciclooctencileno
- 15 "(3-8C)cicloalquilo-(1-6C)alquencileno" significa un grupo (3-8C)cicloalquilo unido covalentemente a un grupo (1-6C)alquencileno, ambos definidos en la presente descripción.
- Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 20 El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema(s) anular heterocíclico fusionado, puenteado, espiro bicíclico o monocíclico parcialmente saturado o no aromático saturado. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (adecuadamente de 3 a 7) átomos en el anillo, con de 1 a 5 (adecuadamente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, adecuadamente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofurano, dioxanilo, y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidileno, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrotriazinilo, tetrahidropirazolilo, y similares. Los heterociclos típicos que contienen azufre incluyen tetrahidrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahidro-2H-tiopirano e hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxazolilo, tetrahidro-oxazolilo, tetrahidro-oxadiazolilo, tetrahidrodioxazolilo, tetrahidro-oxatiazolilo, hexahidrotriazinilo, tetrahidro-oxazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirimidinilo, dioxolinilo, octahidrobencofuranilo, octahidrobencimidazolilo, y octahidrobencotiazolilo. Para los heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidados que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona del tetrahidrotienilo y tiomorfolinilo tales como tetrahidrotieno 1,1-dióxido y tiomorfolinil 1,1-dióxido. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que tiene 1 o 2 sustituyentes oxo (= O) o tioxo (= S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidinilo, 2-tioxopirrolidinilo, 2-oxoimidazolidinilo, 2-tioxoimidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2,5-dioxopirrolidinilo, 2,5-dioxoimidazolidinilo o 2,6-dioxopiperidinilo. Grupos heterociclilo particulares son heterociclos de 3 a 7 miembros monocíclicos saturados que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo azetidileno, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotienil 1,1-dióxido, tiomorfolinilo, tiomorfolinil 1,1-dióxido, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo o homopiperazinilo. Como apreciaría un experto en la técnica, cualquier heterociclo puede enlazarse a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en la presente a piperidino o morfolino se refiere a un anillo piperidin-1-ilo o morfolin-4-ilo que está enlazado a través del nitrógeno del anillo.
- 45 Por "sistemas anulares puenteados" se entiende los sistemas anulares en los que dos anillos comparten más de dos átomos, ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Ejemplos de sistemas anulares heterociclos puenteados incluyen, aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, azabicyclo[2.2.2]octano, aza-biciclo[3.2.1]octano y quinuclidina.
- 50 Por "sistemas anulares espiro bicíclicos" se entiende que los dos sistemas anulares comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está enlazado a un anillo heterocíclico o carbocíclico adicional a través de un solo átomo de carbono espiro común. Ejemplos de sistemas anulares espiro incluyen 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptanos, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanos, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.
- 55 "Heterocicli(1-6)alquilo" significa un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo (1-6)alquencileno, ambos definidos en la presente descripción.
- 60 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo mono-, bi-, o policíclico aromático que incorpora uno o más (por ejemplo 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término heteroarilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros anulares, y más generalmente de cinco a diez miembros anulares. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo una estructura bicíclica formada a partir de anillos de cinco y seis miembros fusionados o dos anillos de seis miembros fusionados. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno. Típicamente el anillo heteroarilo contendrá hasta 3
- 65

heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno en el anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o prácticamente no básicos como en el caso de un indol o pirrol nitrógeno. Generalmente el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluye cualquier sustituyente del grupo amino del anillo, será menor que cinco.

Ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazenilo, benzofuranilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazanilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazinilo, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-b]furanilo, 2H-furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo. "Heteroarilo" también cubre los sistemas anulares parcialmente bicíclicos o policíclicos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más del otro anillo (s) es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contenga uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahydrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen pero sin limitarse a los grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen pero sin limitarse a piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:
 un anillo benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 un anillo piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 un anillo pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 un anillo pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;
 un anillo tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 un anillo furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;
 un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y
 un anillo ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen pero no se limitan a los grupos benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo, bencisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo, y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen pero no se limitan a los grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

"Heteroaril(1-6)alquilo" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo (1-6)alquileo, ambos definidos en la presente. Ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo, y similares.

El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye especies monovalentes y especies divalentes. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una modalidad particular, un arilo es fenilo.

El término "aril(1-6)alquilo" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo (1-6)alquileo, ambos definidos en la presente descripción. Ejemplos de grupos aril-(1-6)alquilo incluyen bencilo, feniletilo, y similares.

Esta descripción también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Tales términos serán entendidos por una persona experta en la técnica. Por ejemplo heterociclil(m-nC)alquil comprende (m-nC)alquil sustituido por heterociclilo.

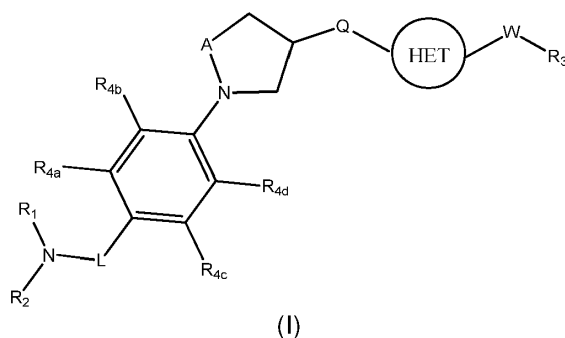
5 El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras, o moléculas que están sustituidas y aquellas que no son sustituidas. El término "en donde un/cualquier grupo CH, CH₂, CH₃ o heteroátomo (es decir NH) dentro de un grupo R¹ se sustituye opcionalmente" significa adecuadamente que (cualquiera) uno de los radicales hidrógeno del grupo R¹ se sustituye por un grupo estipulado relevante.

10 Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, debe entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes que se eligen de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

15 La frase "compuesto de la invención" significa los compuestos que se describen en la presente descripción, tanto genéricamente como específicamente.

Compuestos de la invención

20 En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula estructural (I) mostrada a continuación:



en donde:

35 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_bR_c, OR_b, C(O)R_b, C(O)OR_b, OC(O)R_b, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, S(O)_yR_b (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_b)R_b, N(R_b)SO₂R_b o (CH₂)_zNR_bR_c (donde z es 1, 2 o 3), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

45 R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e, OR_d, C(O)R_d, C(O)OR_d, OC(O)R_d, C(O)N(R_e)R_d, N(R_e)C(O)R_d, S(O)_yR_d (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_d, N(R_e)SO₂R_d o (CH₂)_zNR_dR_e (donde z es 1, 2 o 3), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

L es un (1-3C)alquilenlo opcionalmente sustituido por fluoro, (1-2C)alquilo u oxo;

50 R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalcoxi;

A es C(=X) o CR_fR_g;

en donde X es O, NH o S; y

R_f y R_g se seleccionan independientemente de H o (1-2C)alquilo;

55 Q se selecciona de -NH-S(O)_y-, -S(O)_y-NH-, -C(O)NR_h-, -NR_hC(O)-, -NR_h-S(O)(NH)-, -S(O)(NH)-NR_h-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH₂CH₂-, -CH₂NR_h- o -NR_hCH₂-, en donde y es 0, 1 o 2 y R_h se selecciona de H o (1-2C)alquilo;

HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, amido o sulfamoilo;

60 W es un grupo de la fórmula:



en donde:

65 Q₁ está unido a HET y es -C(O)- o -CH₂-; y

R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CHR_j-, -NR_j-, o -O-, en donde R_j se selecciona de H o (1-2C)alquilo;

o W es un grupo de la fórmula:



5 en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -C(O)- o -CH₂-; y

R_k está unido a HET y se selecciona de CHR_i, NR_i, O S(O)_y, en donde y es 0, 1 o 2 y R_i es H o (1-4C)alquilo;

10 R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, (2-4C)alquenilo o (2-4C)alquinilo.

15 Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I), o sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique de otra manera, cada R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L, A, Q, HET, W y cualquier grupo sustituyente asociado tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción anteriormente o en cualquiera de los párrafos (1) a (49) a continuación:

20 (1) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_bR_c, OR_b, C(O)R_b, C(O)OR_b, OC(O)R_b, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, S(O)_yR_b(donde y es 0, 1 o 2), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

25 R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e, OR_d, C(O)R_d, C(O)OR_d, OC(O)R_d, C(O)N(R_e)R_d, N(R_e)C(O)R_d, S(O)_yR_d (donde y es 0, 1 o 2), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

35 (2) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo o NR_bR_c, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

40 R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e, OR_d, C(O)R_d, C(O)OR_d, OC(O)R_d, C(O)N(R_e)R_d, N(R_e)C(O)R_d, S(O)_yR_d (donde y es 0, 1 o 2), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

45 (3) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo o NR_bR_c, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

50 R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e, C(O)OR_d, OC(O)R_d, C(O)N(R_e)R_d, N(R_e)C(O)R_d, S(O)_yR_d (donde y es 0, 1 o 2), arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

55 (4) R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-2C)alquilo o (1-2C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, o NR_bR_c, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

- 5 R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, (1-2C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e , $C(O)OR_d$, $OC(O)R_d$, $C(O)N(R_e)R_d$, $N(R_e)C(O)R_d$ o $S(O)_yR_d$ (donde y es 0, 1 o 2), en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 10 (5) R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, $-S(O)_yR_a$ o $C(O)R_a$, en donde R_a se selecciona de H o (1-2C)alquilo, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, o heterociclilo de 4-7 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, CF_3 , (1-2C)alcoxi, OCF_3 , carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, o NR_bR_c , en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o
- 15 R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, CF_3 , OMe, OCF_3 , carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e , $C(O)OR_d$, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;
- 20 (6) R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-6 miembros, $-S(O)_2R_a$ o $C(O)R_a$, en donde R_a se selecciona de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, o heterociclilo de 4-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, CF_3 , (1-2C)alcoxi u OCF_3 ; o
- 25 R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-2C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, CF_3 , OMe, OCF_3 , $C(O)OR_d$, en donde R_d se selecciona de H o (1-4C)alquilo;
- 30 (7) R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-6 miembros, $-S(O)_2R_a$ o $C(O)R_a$, en donde R_a se selecciona de H o (1-2C)alquilo, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, o heterociclilo de 4-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro, hidroxilo, CF_3 , OMe o OCF_3 ; o
- 35 R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, metilo, fluoro, hidroxilo, CF_3 , OMe, OCF_3 , $C(O)OR_d$, en donde R_d se selecciona de H o (1-4C)alquilo;
- 40 (8) R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-6 miembros, $-S(O)_2R_a$ o $C(O)R_a$, en donde R_a se selecciona de H o metilo, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, o heterociclilo de 4-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro o hidroxilo; o
- 45 R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, metilo, fluoro, hidroxilo o $C(O)OR_d$, en donde R_d se selecciona de H o (1-4C)alquilo;
- (9) R_1 y R_2 se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo mono heterocíclico de 4 a 6 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, metilo, fluoro, hidroxilo o $C(O)OR_d$, en donde R_d se selecciona de H o (1-4C)alquilo;
- (10) L es un metileno opcionalmente sustituido por fluoro, (1-2C)alquilo u oxo;
- 50 (11) L es un metileno opcionalmente sustituido por fluoro, metilo u oxo;
- (12) L es un metileno opcionalmente sustituido por metilo;
- 55 (13) L es un metileno;
- (14) R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)fluoroalcoxi;
- 60 (15) R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, (1-2C)alquilo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)fluoroalcoxi;
- (16) R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, fluoro, metilo, CF_3 , OMe, o OCF_3 ;
- (17) R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, fluoro, metilo o CF_3 ;
- 65 (18) R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H o fluoro;

- (19) R_{4a} , R_{4b} y R_{4c} son H, y R_{4d} se selecciona de H o fluro;
- (20) A es $C(=X)$ o CR_fR_g ;
- 5 en donde X es O, o S; y
- R_f y R_g se seleccionan independientemente de H o metilo;
- (21) A es $C(=X)$ o CR_fR_g ;
- 10 en donde X es O, o NH; y
- R_f y R_g se seleccionan independientemente de H o metilo;
- 15 (22) A es $C(=O)$ o CR_fR_g ;
- en donde R_f y R_g se seleccionan independientemente de H o metilo;
- (23) A es $C(=O)$ o CH_2 ;
- 20 (24) A es $C(=O)$;
- (25) Q se selecciona de $-NH-S(O)_y-$, $-S(O)_y-NH-$, $-C(O)NR_h-$, $-NR_hC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NR_h-$ o $-NR_hCH_2-$, en donde y es 0, 1 o 2 y R_h se selecciona de H o (1-2C)alquilo;
- 25 (26) Q se selecciona de $-NH-S(O)_y-$, $-S(O)_y-NH-$, $-C(O)NR_h-$, $-NR_hC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-CH_2NR_h-$ o $-NR_hCH_2-$, en donde y es 0, 1 o 2 y R_h se selecciona de H o metilo;
- (27) Q se selecciona de $-C(O)NR_h-$, $-NR_hC(O)-$, $-CH_2NR_h-$ o $-NR_hCH_2-$, en donde R_h se selecciona de H o metilo;
- 30 (28) Q se selecciona de $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-CH_2NH-$ o $-NHCH_2$;
- (29) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, carboxilo, carbamoilo, amido o sulfamoilo;
- 35 (30) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi;
- 40 (31) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, (1-4C)alquilo, halo, hidroxilo, amino, CF_3 , OMe o OCF_3 ;
- (32) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, fluoro hidroxilo, amino, CF_3 , OMe o OCF_3 ;
- 45 (33) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, fluoro o CF_3 ;
- 50 (34) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros;
- (35) HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros;
- (36) HET se selecciona de 1,3,4-tiadiazol, pirazol, piridizina, isoxazol, tiazol, 1-metilo-pirazol u oxadiazol;
- 55 (37) HET es 1,3,4-tiadiazol;
- (38) W es un grupo de la fórmula:
- 60 $-Q_1-R_i-$
- en donde:
- Q_1 está unido a HET y es $-C(O)-$ o $-CH_2-$; y
- 65 R_i está unido a R_3 y se selecciona de $-CHR_j-$, $-NR_j-$, o $-O-$, en donde R_j se selecciona de H o metilo;

o W es un grupo de la fórmula:



5 en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -C(O)- o -CH₂-; y

R_k está unido a HET y se selecciona de CHR_i, NR_i, O S(O)_y, en donde y es 0, 1 o 2 y R_i es H o metilo;

10

(39) W es un grupo de la fórmula:



15 en donde:

Q₁ está unido a HET y es -C(O)- o -CH₂-; y

R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CHR_j- o -O-, en donde R_j se selecciona de H o metilo;

20

o W es un grupo de la fórmula:



25 en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -C(O)- o -CH₂-; y

R_k está unido a HET y se selecciona de NH, O S(O)_y, en donde y es 0, 1 o 2 y R_i es H o metilo;

30

(40) W es un grupo de la fórmula:



35 en donde:

Q₁ está unido a HET y es -C(O)- o -CH₂-; y

R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CH₂- o -O-;

40

o W es un grupo de la fórmula:



45 en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -C(O)- o -CH₂-; y

R_k está unido a HET y se selecciona de NH, o S(O)_y, en donde y es 0, 1 o 2;

50

(41) W es un grupo de la fórmula:



55 en donde:

Q₁ está unido a HET y es -CH₂-; y

R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CH₂- o -O-;

60

o W es un grupo de la fórmula:



65 en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -CH₂-; y

R_k está unido a HET y es NH o S;

5 (42) W es -CH₂CH₂-;

(43) R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, (2-4C)alquenilo o (2-4C)alquinilo;

10

(44) R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, (2-4C)alquenilo o (2-4C)alquinilo;

15

(45) R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-2C)fluoroalquilo, (1-2C)alcoxi o (1-2C)fluoroalcoxi;

20

(46) R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, o heterociclilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-2C)alquilo, halo, CF₃ OMe o OCF₃;

(47) R₃ se selecciona de (1-4C)alquilo, fenilo, (5-6C)carbociclilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, halo, CF₃ o OMe;

25

(48) R₃ se selecciona de un fenilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, halo, CF₃ o OMe;

30

(49) R₃ se selecciona de un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, halo, CF₃ o OMe.

Adecuadamente, un grupo heteroarilo o heterociclilo como se define en la presente descripción es un grupo heteroarilo o heterociclilo monocíclico que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

35

Adecuadamente, un heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Adecuadamente, un grupo heterociclilo es un anillo de heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S. Más adecuadamente, un grupo heterociclilo es un anillo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S [por ejemplo morfolinilo (por ejemplo 4-morfolinilo), oxetano, metiloxetano (por ejemplo 3-metiloxetano), pirrolidinona (por ejemplo pirrolidin-2-ona)].

40

Adecuadamente un grupo arilo es fenilo.

45

Adecuadamente, R₁ y R₂ son como se definieron en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores. Con la máxima preferencia, R₁ y R₂ son como se define en el párrafo (9).

Adecuadamente, L es como se definió en cualquiera de los párrafos (10) a (13) anteriores. Más adecuadamente, L es metileno.

50

Adecuadamente, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} son como se definieron en cualquiera de los párrafos (14) a (19) anteriores. Con la máxima preferencia, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d}son como se define en el párrafo (19).

Adecuadamente, A es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (24) anteriores. Más adecuadamente, A es como se definió en el párrafo (24).

55

Adecuadamente, Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores. Más adecuadamente, Q es como se definió en el párrafo (28).

60

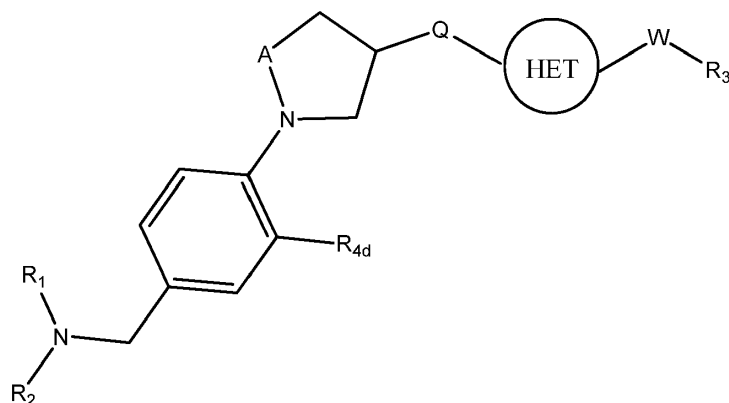
Adecuadamente, HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores. Más adecuadamente, HET es como se definió en el párrafo (37).

Adecuadamente, W es como se definió en cualquiera de los párrafos (38) a (42) anteriores. Más adecuadamente, W es como se definió en el párrafo (42).

65

Adecuadamente, R₃ es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores. Más adecuadamente, W es como se definió en el párrafo (49).

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno y R_{4a}, R_{4b} y R_{4c} are H, es decir los compuestos tienen la fórmula estructural Ia (una subdefinición de la fórmula (I)) mostrada a continuación:



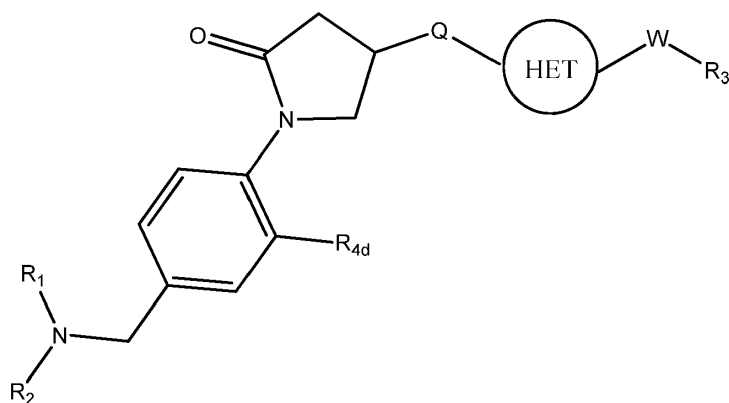
Ia

en donde R₁, R₂, R₃, R_{4d}, A, Q, HET y W cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos .

En una modalidad del compuesto de la fórmula Ia,
 R₁ y R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y
 R_{4d} es como se definió en cualquiera de los párrafos (14) a (19);
 A es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (24) anteriores;
 Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores;
 HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores;
 W es como se definió en cualquiera de los párrafos (38) a (42) anteriores; y
 R₃ es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

En una modalidad del compuesto de la fórmula Ia,
 R₁ y R₂ es como se definió en el párrafo (9) anterior; y
 R_{4d} es como se definió en el párrafo (19);
 A es como se definió en el párrafo (24) anterior;
 Q es como se definió en el párrafo (28) anterior;
 HET es como se definió en el párrafo (37) anterior.
 W es como se definió en el párrafo (42) anterior; y
 R₃ es como se definió en el párrafo (49) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, R_{4a}, R_{4b} y R_{4c} are H y A es C(=O), es decir los compuestos tienen la fórmula estructural Ib (una subdefinición de la fórmula (I)) mostrada a continuación:



Ib

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_{4d} , Q , HET y W cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos .

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ib:

R_1 y R_2 es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y

R_{4d} es como se definió en cualquiera de los párrafos (14) a (19);

Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores;

HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores;

W es como se definió en cualquiera de los párrafos (38) a (42) anteriores; y

R_3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ib:

R_1 y R_2 es como se definió en el párrafo (9) anterior; y

R_{4d} es como se definió en el párrafo (19);

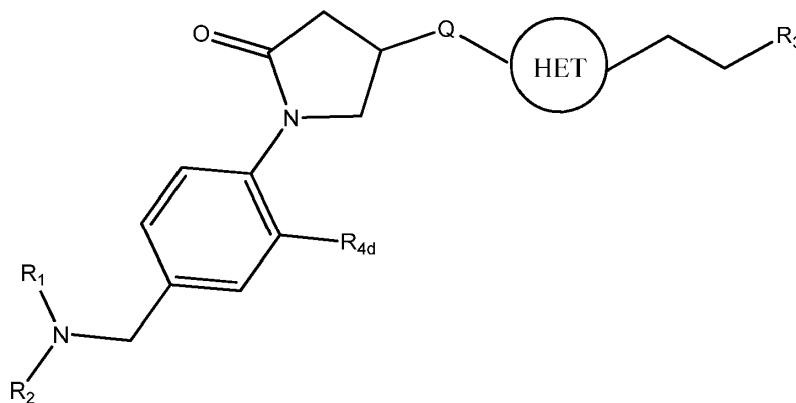
Q es como se definió en el párrafo (28) anterior;

HET es como se definió en el párrafo (37) anterior.

W es como se definió en el párrafo (42) anterior; y

R_3 es como se definió en el párrafo (49) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, R_{4a} , R_{4b} y R_{4c} son H , W es CH_2CH_2 y A es $C(=O)$, es decir los compuestos tienen la fórmula estructural Ic (una subdefinición de la fórmula (I)) mostrada a continuación:



Ic

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_{4d} , Q y HET cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ic,

R_1 y R_2 es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y

R_{4d} es como se definió en cualquiera de los párrafos (14) a (19);

Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores;

HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores; y

R_3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ic,

R_1 y R_2 es como se definió en el párrafo (9) anterior; y

R_{4d} es como se definió en el párrafo (19);

Q es como se definió en el párrafo (28) anterior;

HET es como se definió en el párrafo (37) anterior; y

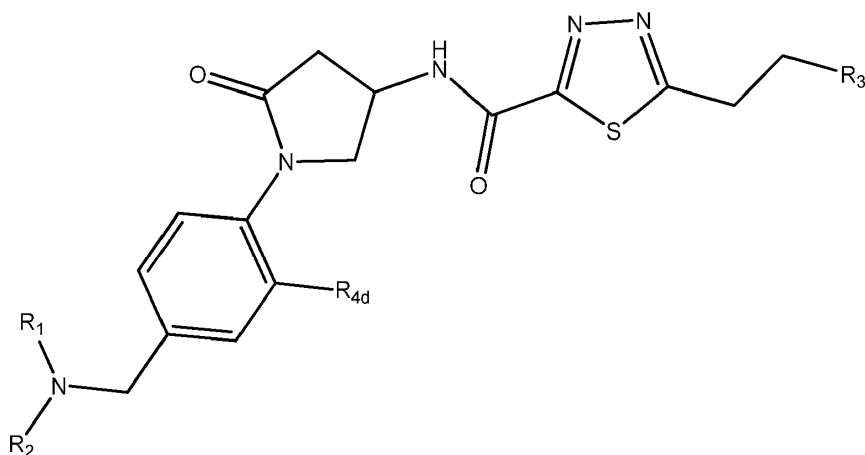
R_3 es como se definió en el párrafo (49) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, L es metileno, R_{4a} , R_{4b} y R_{4c} son H , W es CH_2CH_2 , Q es $-NHCO-$, HET es como se muestra a continuación y A es $C(=O)$, es decir los compuestos tienen la fórmula estructural Id (una subdefinición de la fórmula (I)) mostrada a continuación:

5

10

15



Id

20

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_{4d} , cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Id,
 R_1 y R_2 es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y
 R_{4d} es como se definió en cualquiera de los párrafos (14) a (19); y
 R_3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

30

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Id,
 R_1 y R_2 es como se definió en el párrafo (9) anterior; y
 R_{4d} es como se definió en el párrafo (19); y
 R_3 es como se definió en el párrafo (49) anterior.

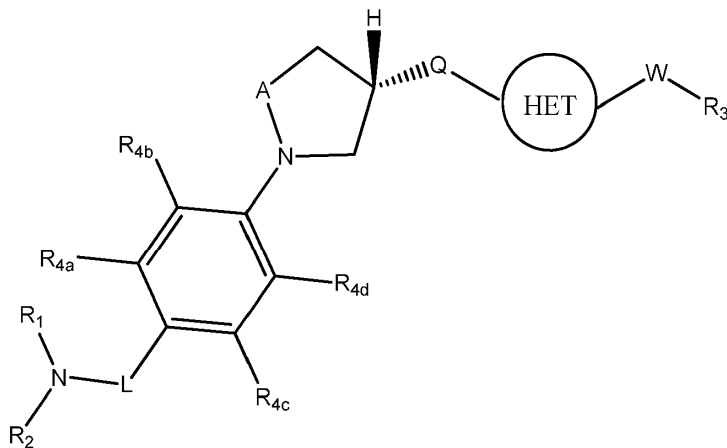
35

En un grupo particular de compuestos de la invención, el compuesto de fórmula I tiene la siguiente estereoquímica mostrada en la fórmula Ie a continuación:

40

45

50



Ie

55

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} , R_{4d} , L, A, Q, HET y W cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

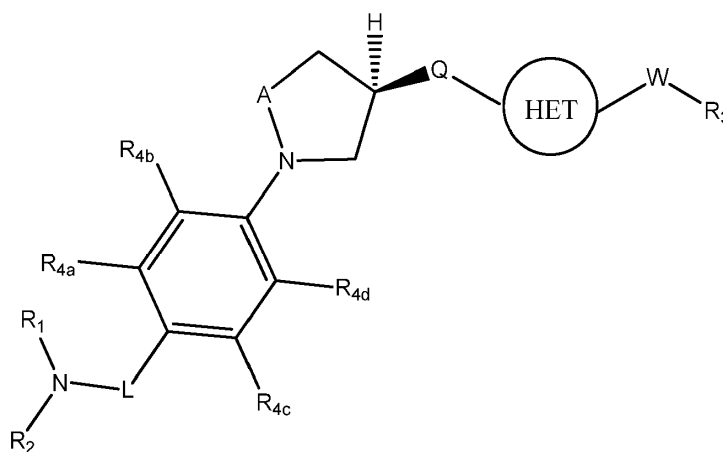
60

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ie:
 R_1 y R_2 es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y
L es como se definió en cualquiera de los párrafos (10) a (13) anteriores;
 R_{4a} , R_{4b} , R_{4c} y R_{4d} son como se definieron en cualquiera de los párrafos (14) a (19);
A es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (24) anteriores;
Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores;
HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores;
W es como se definió en cualquiera de los párrafos (38) a (42) anteriores; y
 R_3 es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

65

En una modalidad de los compuestos de la fórmula Ie:
 R₁ y R₂ es como se definió en el párrafo (9) anterior; y
 L es como se definió en el párrafo (13) anterior;
 R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} son como se define en el párrafo (19);
 A es como se definió en el párrafo (24) anterior;
 Q es como se definió en el párrafo (28) anterior;
 HET es como se definió en el párrafo (37) anterior.
 W es como se definió en el párrafo (42) anterior; y
 R₃ es como se definió en el párrafo (49) anterior.

En un grupo particular de compuestos de la invención, el compuesto de fórmula I tiene la siguiente estereoquímica mostrada en la fórmula If a continuación:



If

en donde R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L, A, Q, HET y W cada uno tiene cualquiera de los significados definidos en la presente descripción; o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una modalidad de los compuestos de la fórmula If:
 R₁ y R₂ es como se definió en cualquiera de los párrafos (1) a (9) anteriores; y
 L es como se definió en cualquiera de los párrafos (10) a (13) anteriores;
 R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} son como se definieron en cualquiera de los párrafos (14) a (19);
 A es como se definió en cualquiera de los párrafos (20) a (24) anteriores;
 Q es como se definió en cualquiera de los párrafos (25) a (28) anteriores;
 HET es como se definió en cualquiera de los párrafos (29) a (37) anteriores;
 W es como se definió en cualquiera de los párrafos (38) a (42) anteriores; y
 R₃ es como se definió en cualquiera de los párrafos (43) a (49) anteriores;

En una modalidad de los compuestos de la fórmula If:
 R₁ y R₂ es como se definió en el párrafo (9) anterior; y
 L es como se definió en el párrafo (13) anterior;
 R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} son como se define en el párrafo (19);
 A es como se definió en el párrafo (24) anterior;
 Q es como se definió en el párrafo (28) anterior;
 HET es como se definió en el párrafo (37) anterior.
 W es como se definió en el párrafo (42) anterior; y
 R₃ es como se definió en el párrafo (49) anterior.

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, y, en particular, cualquiera de los siguientes:

- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;

- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 5 N-[5-(2-ciclohexitil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-[2-[4-(trifluorometil)fenilo]etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(diethylaminometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 10 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-idroxi-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-1-[4-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 15 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-[(tetrahidropiran-4-ilamino)metilo]fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclohexitil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(propil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 20 1-[4-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(isobutil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-fluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 25 1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(3,3-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[dipropilamino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)tiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 30 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2S,6R]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(propil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 35 N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[3-[2-(4-clorofenil)etil]-1H-pirazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2S,6S]-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 40 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(isopropil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 45 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 N-[1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 50 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 N-[1-[4-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 55 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-[(3-oxopiperazin-1-il)metilo]fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
 60 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(2-ciclohexitil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 65 N-[5-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;

- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 4-[[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino]metilo]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona;
- 5 N-[5-[(4-fluorofenil)metilsulfanil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- terc-butil 4-[[4-[4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoilo]-2-oxopirrolidin-1-il]fenilo]metilo]piperazina-1-carboxilato;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)isoxazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- 10 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[isopropil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3R)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[6-(2-feniletil)piridazin-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3R)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 20 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-idroxi-4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[[3-idroxi-3-metilo-butil]amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida hidrocioruro;
- 25 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[[3-idroxi-3-metilo-butil]-metilo-amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- 5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- 30 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)isoxazol-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[dimetilamino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)-1H-pirazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(3-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(3-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metilamino]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona;
- 40 N-[[4-[4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoilo]-2-oxo-pirrolidin-1-il]fenilo]metilo]-1-metilo-piperidina-4-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(ciclohexoximetil)tiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- 5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- 45 (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
- 50 5-[2-(2-furil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[(4-clorofenil)metilamino]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)tiazol-2-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-feniletil)isoxazol-5-carboxamida;
- N-[3-[2-(4-metoxifenil)etil]isoxazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 55 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[3-(2-feniletil)isoxazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[2-(2-feniletil)tiazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(aminometil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-feniletil)-1H-pirazol-5-carboxamida;
- 60 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-6-(2-feniletil)piridazina-3-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-2-(2-feniletil)tiazol-5-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-piperidinio; cloruro;
- 4-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-morfolin-4-io; cloruro;
- 65 1-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxo-pirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-4-metilo-piperidinio; cloruro;

ácido 1-{4-[(Etil-metilo-amino)-metilo]-fenilo}-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida;
 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-7-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 5 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(metanosulfonamidometil)fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida; o
 ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-fluoro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida; hidrocloruro.

10 Los distintos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de la Fórmula (I) se escogen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la Fórmula (I) no exceda 1000. Más usualmente, el peso molecular del compuesto será menor que 900, por ejemplo menor que 800, o menor que 750, o menor que 700, o menor que 650. Con mayor preferencia, el peso molecular es menor que 600 y, por ejemplo, es 550 o menor.

15 Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, sulfonato metano cítrico o maleico. Además, una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina.

25 Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de unión de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan 'isómeros'. Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes espejo entre sí se denominan 'diastereómeros' y aquellos que son imágenes espejo no superponibles entre sí se denominan 'enantiómeros'. Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R- y S- de Cahn y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiros o levógiro (es decir, como (+) o (-)-isómeros respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de este. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una 'mezcla racémica'.

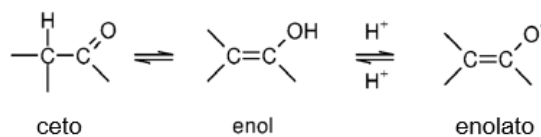
35 Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como estereoisómeros individuales (R)- o (S)- o como mezclas de estos. A menos que se indique de cualquier otra forma, la descripción o mención de un compuesto particular en la descripción y reivindicaciones pretende incluir los enantiómeros individuales y mezclas, racémico o de cualquier otra forma, de este. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (véase la discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley y Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o por resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros geométricos isoméricos (isómeros E- y Z-). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros y geométricos y mezclas de estos que poseen actividad antiproliferativa.

40 La presente invención abarca además los compuestos de la invención como se definió en la presente descripción que comprenden uno o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹H, ²H(D), y ³H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹²C, ¹³C, y ¹⁴C; y O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo ¹⁶O y ¹⁸O; y similares.

45 También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como no solvatadas, tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa.

55 También debe entenderse que ciertos compuestos de la fórmula I pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas estas formas que poseen actividad antiproliferativa.

60 Los compuestos de la fórmula I pueden existir en varias formas tautoméricas diferentes y las referencias a los compuestos de la fórmula I incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo una está descrita o mostrada específicamente, todas las demás están sin embargo abarcadas por la fórmula I. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetirol, y nitro/aci-nitro.



5

10

15

Los compuestos de la Fórmula I que contienen una función amina pueden formar además N-óxidos. Una referencia en la presente a un compuesto de la fórmula I que contiene una función amina incluye además el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones aminas, uno o más que un átomo de nitrógeno puede ser oxidado para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse por tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un per-ácido (por ejemplo, un ácido peroxi carboxílico), ver por ejemplo *Advanced Organic Chemistry*, de Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden obtenerse mediante el procedimiento de L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina reacciona con ácido m-cloroperoxisbenzoico (MCPBA), por ejemplo, en un solvente inerte tal como diclorometano.

20

25

Los compuestos de la fórmula (I) pueden administrarse en forma de un profármaco que se descompone en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Un profármaco puede usarse para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Se puede formar un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que se puede unir un grupo que modifica la propiedad. Los ejemplos de profármacos incluyen los derivados de éster escindibles in vivo que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de la fórmula (I) y los derivados de amida escindibles in vivo que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la fórmula (I).

30

En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula (I) como se definió en la presente descripción anteriormente cuando estén disponibles por síntesis orgánica y cuando estén disponibles dentro del cuerpo humano o animal por medio de la escisión de un profármaco del mismo. En consecuencia, la presente invención incluye aquellos compuestos de la fórmula I que se producen por medio de la síntesis orgánica y además los compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un compuesto de la fórmula (I) puede ser un compuesto producido sintéticamente o un compuesto producido metabólicamente.

35

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de fórmula (I) es uno que se basa en un criterio médico razonable como adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin una toxicidad indebida.

40

Varias formas de profármaco han sido descritas, por ejemplo, en los siguientes documentos:

- a) *Methods in Enzymology*, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design y Development*, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design y Application of Pro-drugs", de H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, y otros, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

50

55

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible in vivo de este. Un éster escindible in vivo de un compuesto de la fórmula I que contienen un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido original. Ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para los carboxi incluyen C1-6alquil ésteres tales como metilo, etilo y terc-butilo, ésteres de C1-6alcoximetilo tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de C1-6alcanoiloximetilo tales como ésteres de pivaloiloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de C3-8cicloalquilcarboniloxi-C1-6alquilo tales como ésteres de ciclopentilcarboniloiloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloiloxietilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de C1-6alcoxycarboniloiloxi-C1-6alquilo tales como ésteres de metoxicarboniloiloximetilo y 1-metoxicarboniloiloxietilo.

60

65

Un profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la Fórmula (I) que tiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster escindible in vivo o éter de este. Un éster escindible in vivo o éter de un compuesto de la fórmula I que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable o éter que es escindible en el cuerpo animal o humano para producir el compuesto hidroxilo original. Grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (incluyendo ésteres cíclicos fosforamídicos). Otros grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos C1-10alcanoilo tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo, grupos C1-10alcoxycarbonilo tales como los grupos etoxicarbonilo, N,N-(C1-6)2carbamoilo, 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-

alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C1-4alquil)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloioximetilo.

5 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula II que tiene un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible in vivo de este, por ejemplo una amida formada con una amina tal como amoniaco, una C1-4alquilamina tal como metilamina, una (C1-4alquil)2amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una C1-4alcoxi- C2-4alquilamina tal como 2-metoxietilamina, una fenil-C1-4alquilamina tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de este.

10 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la fórmula I que tiene un grupo amino es, por ejemplo, un derivado de amida escindible in vivo de este. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo una amida formada con grupos C1-10alcanoilo tal como un acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo sustituido y grupos fenilacetilo. Ejemplos de sustituyentes en el anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(C1-4alquil)piperazin-1-ilmetilo.

15 Los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula (I) pueden ser ejercidos en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la fórmula (I). Como se indicó anteriormente, los efectos in vivo de un compuesto de la fórmula (I) también se pueden ejercer por medio del metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Síntesis

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Los procesos particulares para la preparación de estos compuestos se describen además en los ejemplos acompañantes.

30 En la descripción de los métodos sintéticos descritos en la presente descripción y en cualquiera de los métodos sintéticos referenciados que se usan para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluida la elección del solvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de tratamiento, pueden ser seleccionados por una persona experta en la técnica.

35 Una persona con experiencia en la técnica de la síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en varias porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas.

40 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en la presente descripción, o durante la síntesis de ciertos materiales de partida, puede ser deseable proteger ciertos grupos de sustituyentes para evitar su reacción indeseada. El químico experto apreciará cuando se requiera tal protección, y cómo tales grupos protectores pueden ser puestos en su lugar, y después eliminados.

45 Para los ejemplos de grupos protectores ver uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la literatura o conocido por el químico experto, según corresponda para la eliminación del grupo protector en cuestión, dichos métodos se seleccionan para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otros lugares la molécula.

Por lo tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger al grupo en algunas de las reacciones mencionadas en este documento.

50 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo alcoxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o de sodio. Alternativamente, un grupo acilo tal como un grupo terc-butoxicarbonilo puede eliminarse, por ejemplo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio-sobre-carbono, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, boro tris(trifluoroacetato). Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo dimetilaminopropilamina, o con hidracina.

65 Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo un grupo alcanoilo tal como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores necesariamente variarán con la elección del grupo protector. Así,

por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo litio, hidróxido de sodio o amoníaco. Alternativamente, se puede eliminar un grupo arilmétilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

5 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, por tratamiento con un ácido, por ejemplo un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o, por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

Las resinas también se pueden usar como grupo protector.

15 La metodología empleada para sintetizar un compuesto de la fórmula (I) variará en dependencia de la naturaleza de R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L, A, Q, HET, W y cualquier grupo sustituyente asociado con este. Los procesos adecuados para su preparación se describen además en los Ejemplos acompañantes.

Una vez que un compuesto de la fórmula (I) se ha sintetizado por cualquiera de los procesos definidos en la presente descripción, los procesos pueden además comprender después las etapas adicionales de:

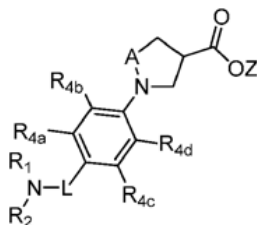
- 20 i) eliminar cualquier grupo protector presente;
 ii) convertir el compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I);
 iii) formar un solvato, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de éste; y/o
 (iv) formar un profármaco de éste.

25 Un ejemplo de (ii) anterior es cuando un compuesto de la fórmula (I) se sintetiza y después uno o más de los grupos R₁, R₂, R₃, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L, A, Q, HET y W, pueden reaccionar adicionalmente para cambiar la naturaleza del grupo y proporcionar un compuesto alternativo de la fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto se puede hacer reaccionar para convertir cualquier grupo R en un grupo sustituyente distinto al hidrógeno.

30 Los compuestos resultantes de la fórmula (I) pueden aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica.

En un aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula (I), o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de estos, pueden sintetizarse mediante un método.

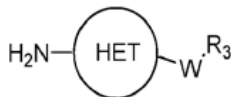
35 a) reaccionar un compuesto de la fórmula A:



Fórmula A

en donde R₁, R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L y A son como se definieron en la presente descripción anteriormente, y Z es H o [M]⁺, donde M se selecciona de Li o Na;

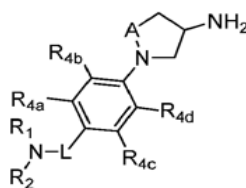
50 con cualquier agente de acoplamiento de amida adecuado, y un compuesto de la fórmula B;



Fórmula B

55 en donde HET, W y R₃ son como se definieron en la presente descripción anteriormente;

b) reaccionar un compuesto de fórmula C:



Fórmula C

en donde R₁, R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L y A son como se definieron en la presente descripción anteriormente; con cualquier agente de acoplamiento de amida adecuado, y un compuesto de la fórmula D;

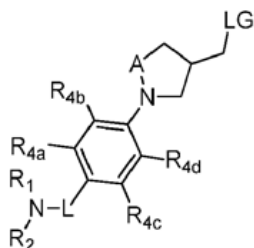
5



Fórmula D

10 en donde HET, W y R₃ son como se definieron en la presente descripción anteriormente; c) reaccionar un compuesto de fórmula E:

15

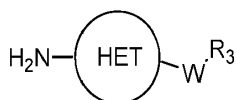


20

Fórmula E

25 en donde R₁, R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{4c}, R_{4d}, L y A son como se definieron en la presente descripción anteriormente, y LG es un grupo saliente adecuado (por ejemplo halo o SO₃Me); con un compuesto de la Fórmula B:

30



35

en donde HET, W y R₃ son como se definieron en la presente descripción anteriormente; opcionalmente a partir de entonces, y si es necesario:

- i) eliminar cualquier grupo protector presente;
- ii) convertir el compuesto de la fórmula I en otro compuesto de la fórmula I; y/o
- iii) formar un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

Actividad biológica

40 El ensayo de la enzima ATX (ensayo Quanta Red) descrito en la sección de Ejemplos adjunta puede usarse para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de la fórmula I varían con el cambio estructural, como se esperaba, se encontró que los compuestos de la invención son activos en este ensayo de ATX.

45

En general, los compuestos de la invención muestran una IC₅₀ de 10 μM o menor en el ensayo de la enzima ATX descrito en la presente descripción, con los compuestos preferidos de la invención que muestran una IC₅₀ de 1 μM o menor, los compuestos más preferidos que muestran una IC₅₀ de 500 nM o menor, y los compuestos aún más preferidos de la invención que muestran una IC₅₀ de 100 nM o menor.

50

Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

55

Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes y elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para la dosificación rectal).

60

Las composiciones de la invención pueden obtenerse por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales bien conocido en la técnica. Así, las composiciones para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes o conservantes.

5 Una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención para su uso en terapia es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección proliferativa referida en la presente descripción, retardar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

10 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente dependiendo del individuo tratado y la ruta particular de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más adecuadamente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total.

15 El tamaño de la dosis para fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la fórmula I variará naturalmente según la naturaleza y la gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

20 Al usar un compuesto de la invención para fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, dado si se requiere en dosis divididas. En general se administrarán dosis más bajas cuando se emplee la ruta parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal se usará generalmente. Similarmente, para la administración por inhalación, una dosis en el intervalo, por ejemplo, 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal se usará. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tabletas. Típicamente, las formas de dosificación unitaria contendrán aproximadamente 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

30 Aplicaciones y usos terapéuticos

La presente invención proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de ATX.

35 Se describe en la presente descripción un método para inhibir in vitro o in vivo la actividad de la enzima ATX, dicho método que comprende poner en contacto una célula y/o ATX circulante con una cantidad efectiva de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente descripción.

40 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar una enfermedad o trastorno en la cual está implicada la actividad de ATX en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

45 En la presente descripción se describe, además, un método para inhibir proliferación celular in vitro o in vivo, dicho método que comprende poner en contacto una célula y/o ATX circulante con una cantidad eficaz de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste como se describe en la presente descripción.

50 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

55 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar o prevenir el cáncer en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

60 En la presente descripción se describe, un método para tratar o prevenir la enfermedad del cáncer metastásico y/o invasivo en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente.

65 En la presente descripción se describe, además, un método para tratar o prevenir la fibrosis en un paciente que necesita de este tratamiento, dicho método que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente. Adecuadamente, la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir fibrosis pulmonar, renal, hepática o de piel, más adecuadamente, fibrosis pulmonar y hepática.

La presente invención proporciona además un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en terapia.

5 La presente invención proporciona además un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa.

10 La presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es cáncer en humanos.

15 La presente invención proporciona además un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la enfermedad de cáncer metastásica y/o invasiva. En una modalidad particular, el cáncer invasivo y/o metastásico es un cáncer invasivo y/o metastásico humano.

20 La presente invención proporciona un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en la inhibición de la actividad de la enzima ATX.

25 La presente invención proporciona un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se definió en la presente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el cual está implicada la actividad de ATX.

La presente invención proporciona un uso de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste como se define en la presente descripción, o una composición farmacéutica como se definió en la presente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

30 En la presente descripción se describe, además, un uso de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Adecuadamente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres en humanos.

35 En la presente descripción se describe, además, un uso de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer invasivo y/o metastásico. Adecuadamente, el medicamento es para su uso en el tratamiento de la enfermedad de cáncer invasivo y/o metastásico humano invasivo y/o metastásico.

40 En la presente descripción se describe, además, un uso de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima ATX.

45 En la presente descripción se describe, además, un uso de un compuesto, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el cual está implicada la actividad de ATX.

50 El término "trastorno proliferativo" se usa indistintamente en la presente descripción y se refiere a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células de manera excesiva o anormal que no es deseable, tal como, crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea in vitro o in vivo. Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular benigna, premaligna y maligna, que incluye pero no se limita a, neoplasias y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de los tejidos conectivos), y aterosclerosis. Cualquier tipo de célula puede ser tratada, incluyendo pero sin limitarse a, pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, cerebro, vejiga, riñón, hueso, nervios y piel.

55 En una modalidad de la invención, el trastorno proliferativo es un trastorno benigno, tal como, por ejemplo, neuroblastoma o fibrosis.

60 Los efectos antiproliferativos, antimetastásicos y antiinvasivos de los compuestos de la presente invención tienen particular aplicación en el tratamiento de cánceres humanos (en virtud de su inhibición de la actividad de la enzima ATX).

65 En una modalidad de la invención, los efectos antiproliferativo, antimetastásico y antiinvasivo de los compuestos de la presente invención tienen particular aplicación en el tratamiento y/o prevención de cánceres invasivos y/o metastásicos, tales como, por ejemplo cáncer de vejiga, cáncer de mama invasivo, cáncer de riñón, cáncer de ovarios y glioma (por ejemplo glioblastoma). Adecuadamente, los efectos antiproliferativo, antimetastásico y antiinvasivo de los compuestos de la presente invención tienen particular aplicación en el tratamiento y/o prevención del cáncer de vejiga, cáncer de mama invasivo y/o glioma (por ejemplo glioblastoma).

- 5 El efecto anticancerígeno puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero no se limitan a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la diseminación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas o dentro de un órgano), o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).
- En una modalidad particular de la invención, la afección proliferativa, metastásica y/o invasiva a tratar es cáncer. Adecuadamente, la afección a tratar es cáncer altamente invasivo o metastásico.
- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la inflamación.
- 15 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus.
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis o trombosis.
- 20 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del dolor. En una modalidad particular, el dolor es dolor neuropático.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral. En una modalidad particular, la enfermedad obstructiva uretral es la hiperplasia prostática benigna.
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento del prurito.
- 35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de la hepatitis C y/o B.
- 40 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto como se definió en la presente descripción, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, o una composición farmacéutica como se definió en la presente descripción, para su uso en el tratamiento de fibrosis, incluyendo fibrosis pulmonar, renal, hepática y de la piel.
- Rutas de administración
- 45 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta conveniente de administración, ya sea sistémica/ periféricamente o tópicamente (es decir, un sitio de la acción deseada).
- 50 Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, por pulverización nasal); ocular (por ejemplo, gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intratecal, intraespinal, intracapsular, subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.
- 55
- Terapias de combinación
- 60 El tratamiento definido en la presente descripción puede aplicarse como una terapia única para el tratamiento de la afección especificada o puede involucrar, además del compuesto de la invención, una o más terapias adicionales (que incluyen el tratamiento con otro agente terapéutico, la cirugía u otras intervenciones terapéuticas tales como radioterapia en el área oncológica).
- 65 Típicamente, el otro agente terapéutico usado en combinación con un compuesto de la presente invención será uno o más agentes terapéuticos usados como el estándar de cuidado para el tratamiento de la enfermedad o afección en

cuestión. El otro agente terapéutico puede incluir, por ejemplo, otro fármaco usado para el tratamiento de la afección en cuestión, o un agente que modula la respuesta biológica al compuesto de la invención, tal como, por ejemplo, un agente inmunomodulador.

5 Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

10 Terapia del Cáncer

El tratamiento antiproliferativo definido de aquí en lo adelante puede aplicarse como una sola terapia o puede involucrar, además del compuesto de la invención, quimioterapia, radioterapia o cirugía convencional. La quimioterapia contra el cáncer puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

15 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de éstos, como se usa en oncología médica, tales como los agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, e hidroxiaurea);
20 antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

25 (ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifen, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamia, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas LHRH o agonistas LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestogenas (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasteride;

30 (iii) agentes antiinvasión [por ejemplo inhibidores de la familia de la cinasa c-*Src* como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de patente internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de la metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa o anticuerpos contra la heparanasa];

40 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225]y cualquiera de los anticuerpos contra el factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descrito por Stern y otros (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (inhibidores de la familia EGFR tirosina quinasa tales como N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina cinasa erbB2 tal como lapatinib);
45 inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tal como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina cinasa (por ejemplo inhibidores de la señalización Ras/Raf tales como los inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de las cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de abl cinasa, inhibidores de PI3 cinasa, inhibidores de Plt3 cinasa, inhibidores de CSF-1R cinasa, inhibidores de cinasa del receptor IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de aurora cinasa (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) y inhibidores de cinasa dependiente de ciclina tal como CDK2 y/o inhibidores de CDK4;

50 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento vascular endotelial, [por ejemplo, el anticuerpo del factor de crecimiento celular anti-vascular endotelial bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de la tirosina cinasa del receptor VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), los compuestos tal como los descritos en las solicitudes internacionales de patente WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y los compuestos que trabajan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha\beta_3$ y angioestatina)];

65

(vi) agentes de daño vascular tal como Combretastatin A4 y los compuestos descritos en las solicitudes internacionales de patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo las que se dirigen a los objetivos enumerados anteriormente, tal como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;

(ix) aproximaciones a la terapia de genes, incluyendo, por ejemplo, aproximaciones para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, aproximaciones de GDEPT (terapia génica dirigida enzima-profármaco) tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana y aproximaciones para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) aproximaciones de inmunoterapia, incluyendo, por ejemplo, aproximaciones ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tal como la transfección con citoquinas como la interleuquina 2, interleuquina 4 o factor de estimulación de colonias de granulocitos–macrófagos, aproximaciones para disminuir la anergia de células T, aproximaciones para usar células inmunitarias transfectadas, como células dendríticas transfectadas con citoquinas, aproximaciones para usar líneas celulares tumorales transfectadas con citoquinas y aproximaciones para usar anticuerpos antiidiotípicos.

En una modalidad particular, el tratamiento antiproliferativo definido de aquí en lo adelante puede involucrar, además del compuesto de la invención, quimioterapia, radioterapia o cirugía convencional.

Tal tratamiento conjunto puede lograrse mediante dosificación simultánea, separada o secuencial de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antitumoral.

De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de una afección proliferativa, tal como cáncer (por ejemplo un cáncer que involucra un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se definió en la presente descripción anteriormente, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados en la presente descripción anteriormente.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente antitumoral, opcionalmente seleccionado de uno enumerado anteriormente en la presente descripción.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en combinación con un agente antitumoral (opcionalmente seleccionado de uno de los enumerados en la presente descripción anteriormente), en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Terapia de la inflamación

En otro aspecto de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la inflamación, que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiinflamatorio y/o agente analgésico.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la inflamación en combinación con otro agente antiinflamatorio y/o agente analgésico.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antiinflamatorio y/o analgésico en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Terapia de la Diabetes Mellitus

En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus (por ejemplo diabetes tipo II), que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antidiabético.

5 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la diabetes mellitus en combinación con otro agente antidiabético.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antidiabético en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Terapia de la Hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis

15 En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis, que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más medicamentos adicionales para el tratamiento de dichas afecciones.

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis en combinación con otro agente para el tratamiento de dichas afecciones.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente para el tratamiento de la hipertensión, aterosclerosis y/o trombosis, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Enfermedad obstructiva uretral

30 En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro medicamento para el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral.

35 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), en combinación con otro agente para el tratamiento de dicha afección.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste y otro agente para el tratamiento de la enfermedad obstructiva uretral (por ejemplo hiperplasia prostática benigna), en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

45 Terapia del Prurito

En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento del prurito, que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antiprurito.

50 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del prurito, en combinación con otro agente antiprurito.

55 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antiprurito en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Terapia del dolor

60 En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo dolor neuropático) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente analgésico y/o antiinflamatorio.

65

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor (por ejemplo dolor neuropático) en combinación con otro agente analgésico y/o antiinflamatorio.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente analgésico y/o antiinflamatorio en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Hepatitis B y/o C

10

En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la hepatitis B y/o C que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antihepatitis B y/o C.

15 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la hepatitis B y/o C en combinación con otro agente antihepatitis B y/o C.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antihepatitis B y/o C, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Fibrosis

25 En otra modalidad de la invención, se proporciona una combinación para su uso en el tratamiento de la fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar, renal, hepática y de piel) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente en la presente descripción, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente antifibrótico.

30 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la fibrosis (por ejemplo fibrosis pulmonar, renal, hepática y de piel) en combinación con otro agente antifibrótico.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o un solvato, hidrato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, y otro agente antifibrótico, en asociación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En la presente descripción, donde se usa el término "combinación" debe entenderse que se refiere a una administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a una administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a una administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el retraso en administrar el segundo componente no debe ser tal que pierda los efectos beneficiosos de la combinación.

45 EJEMPLOS

Descripción de las figuras

50 Las modalidades de la invención se describirán, a manera sólo de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes, en los cuales:

la Figura 1 muestra el volumen total de la metástasis para el Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

la Figura 2 muestra el número de metástasis pulmonar para el Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

55 la Figura 3 muestra el efecto la formación de colonias metastásicas óseas en presencia del Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1, descrito a continuación.

Experimentos generales

60 Métodos Analíticos

NMR

Los espectros de RMN de protón se registraron mediante el uso de:

65 • un imán Oxford Instruments AS400 9.4 Tesla 400 MHz con una sonda de 5 mm BBO o PH SEF 400SB F-H-D-05 y una máquina de consola AVANCE/DPX400 a 400 MHz;

- un espectrómetro Bruker de 300 MHz; o
- un espectrómetro Bruker de 500 MHz.

5 Para todos los métodos, las soluciones de RMN se prepararon típicamente en CDCl_3 , CD_3OD o DMSO-d_6 . Los desplazamientos se informan en valores de ppm con relación a un estándar interno de tetrametilsilano (TMS) o solvente prótico residual. Las siguientes abreviaturas se usan para describir los patrones de división: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), qn (quinteto), m (múltiple), dd (doblete-doblete), ddd (doblete-doblete-doblete), dt (doblete-triplete), dq (doblete-cuarteto), sx (sexteto), br (señal ancha). Los solventes deuterados se obtuvieron de Sigma-Aldrich Chemical Company, Goss o Fluorochem.

10

LCMS

15 El Método 1 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector de UV Waters 2998. La detección se realizó entre 210 nm y 400 nm. El espectrómetro de masas fue un Waters micromass ZQ el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de los poros 5 micrones, columna C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10 μl La velocidad de flujo fue 1,5 mL/min. Las fases móviles de agua y MeOH contenía 0,1 % de ácido fórmico. La elución comenzó en 85 % de agua: 15 % de MeOH, cambiado linealmente a 15 % de agua: 85 % MeOH a lo largo de 4,5 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1 minuto antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 85 % de agua: 15 % de MeOH durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

20

25 El Método 2 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector de UV Waters 2487. La detección se realizó a 254 nm. El espectrómetro de masas fue un Waters micromass ZQ el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de los poros 5 micrones, columna C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10 μl La velocidad de flujo fue 1,5 mL/min. Las fases móviles de agua y MeOH contenía 0,1 % de ácido fórmico. La elución comenzó en 85 % de agua: 15 % de MeOH, que cambia linealmente a 15 % de agua: 85 % de MeOH a lo largo de 3 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 2,5 minutos antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 85 % de agua: 15 % de MeOH durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

30

35 El Método 3 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545 y un detector de UV Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters XBridge, tamaño de los poros 5 micrones, columna C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10 μl La velocidad de flujo fue 1,5 mL/min. Las fases móviles fueron agua (pH 10, 0,03 % de hidróxido de amonio) y MeOH (0,03% de hidróxido de amonio). La elución comenzó en 85 % de agua: 15 % de MeOH, que cambia linealmente a 15 % de agua: 85 % MeOH a lo largo de 4,5 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1 minuto antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 85 % de agua: 15 % de MeOH durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

40

45 El Método 4 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545 y un detector de UV Waters 2996. La detección se realizó entre 210 nm y 650 nm. El espectrómetro de masas usado fue un Waters 3100 el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters XBridge, tamaño de los poros 5 micrones, columna C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10 μl La velocidad de flujo fue 1,5 mL/min. Las fases móviles fueron agua (pH 10, 0,03 % de hidróxido de amonio) y MeOH (0,03% de hidróxido de amonio). La elución comenzó en 85 % de agua: 15 % de MeOH, que cambia linealmente a 2 % de agua: 98 % de MeOH a lo largo de 3 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 2,5 minutos antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 85 % de agua: 15 % de ACN a lo largo de 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

50

55 El Método 5 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545, un controlador de líquidos Alliance e2695 y mezclador SFO y un detector de UV Waters 2998. La detección se realizó entre 210 nm y 600 nm. El espectrómetro de masas fue un Acquity SQ el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de los poros 5 micrones, C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10 μl La fase móvil consistió en una mezcla de agua y ACN que contenía 0,1 % de ácido fórmico. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,5 ml/min, usando 95 % de agua: 5 % de ACN, que cambia linealmente a 5 % de agua:95 % de ACN a lo largo de 5,0 minutos y luego se mantuvo en esta mezcla durante 0,50 minutos antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 95 % de agua: 5 % de ACN a lo largo de 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

60

65 El Método 6 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2545, un controlador de líquidos Alliance e2695 y mezclador SFO y un detector de UV Waters 2998. La detección se realizó entre 210 nm y 600 nm. El espectrómetro de masas fue un Acquity SQ el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de los poros

5 micrones, C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10µl La fase móvil consistió en una mezcla de agua y ACN que contenía 0,1 % de ácido fórmico. La velocidad de flujo del eluyente fue 1,5 ml/min, usando 95 % de agua: 5 % de ACN, que cambia linealmente a 5 % de agua: 95 % de ACN durante 10 min y luego se mantuvo en esta mezcla durante 0,50 min antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 95 % de agua: 5 % de ACN a lo largo de 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 12 minutos en total.

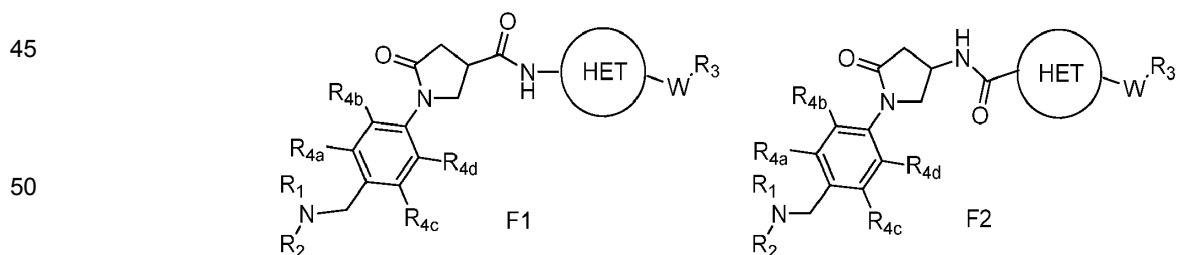
El Método 7 empleó bombas Waters 515, un mezclador Waters 2525 y un detector Waters 2998. La detección se realizó entre 210 nm y 400 nm. El espectrómetro de masas fue un Waters micromass ZQ el cual detectó masas entre 100 y 700 g/mol. Se usó un Waters SunFire, tamaño de los poros 5 micrones, columna C18 de dimensiones 50 x 4,60 mm. El volumen de inyección fue 10µl La velocidad de flujo fue 1,5 mL/min y las fases móviles de agua y MeOH contenían 0,1 % de ácido fórmico. La elución comenzó en 85 % de agua: 15 % de MeOH, que cambia linealmente a 15 % de agua: 85 % de MeOH a lo largo de 3 minutos. Estas condiciones se mantuvieron durante 2,5 minutos antes de que el nivel del eluyente se retornara a las condiciones iniciales de 85 % de agua: 15 % de MeOH durante 6 segundos. Estas condiciones se mantuvieron durante 1,4 minutos para permitir el equilibrado de la columna antes de inyectar la próxima muestra. La corrida duró 7 minutos en total.

Lista de abreviaturas

20	°C	grados Celsius
	δ	desplazamiento en partes por millón
	µL	microlitros
	µm	micrómetros
	¹ H NMR	resonancia magnética nuclear de protones.
25	2-MeTHF	2-metilo tetrahidrofurano
	CAN	acetonitrilo
	AcOH	Ácido acético
	Boc	terc-butiloxicarbonilo
	CCl ₄	tetracloruro de carbono
30	CDCl ₃	cloroformo deuterado
	CD ₃ OD	metanol deuterado
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	conc.	concentrado
	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio
35	DCM	diclorometano
	d.e.	exceso diastereomérico
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMA	dimetil acetamida
	DMF	dimetil formamida
40	DMSO	dimetil sulfóxido
	DMSO-d ₆	dimetil sulfóxido deuterado
	EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	e.e.	exceso enantiomérico
	Et ₂ O	éter dietílico
45	EtOAc	acetato de etilo
	EtOH	etanol
	FBS	suero fetal bovino
	g	gramo
	H ₂ O	agua
50	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	HATU	1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato
	HBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluroniohexafluorofosfato
	HCl	ácido clorhídrico
	HET	heterociclo
55	HOBT	hidroxibenzotriazol
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KCN	cianuro de potasio
	LCMS	cromatografía en líquido espectrometría de masa
	Li	litio
60	LiAlH ₄	hidruro de litio aluminio
	LiOH	hidróxido de litio
	M	molar
	MeOH	Metanol
	mg	miligramo
65	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	MHz	megahertz

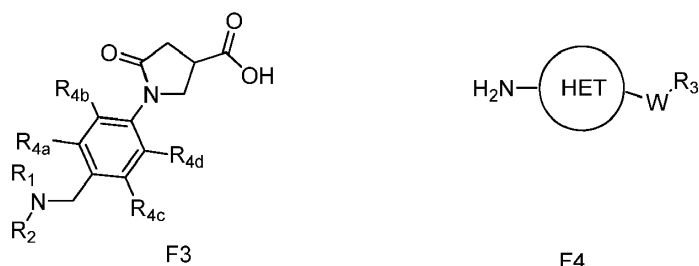
	MI	ion molecular
	M+1	ion molecular más una unidad de masa
	M-1	ion molecular menos una unidad de masa
	min	minutos
5	ml	mililitros
	Mm	milímetros
	mmol	milimoles
	mol	moles
	MP-CNBH ₃	cianoborohidruro soportado en polímero
10	MTBE	Éter metil terc-butilo,
	PM	microonda
	Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
	NaCl	cloruro de sodio
	NaH	hidruro sódico
15	NaHCO ₃	hidrógeno carbonato de sodio
	NaOH	hidróxido sódico
	Na ^t OBu	terc-butóxido de sodio
	NBS	N-bromo succinimida
	NCS	N-cloro succinimida
20	NEt ₃	triethylamina
	NH ₂ OH.HCl	hidroxilamina hidrocioruro
	NH ₃	Amoniac
	NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
	NH ₄ HCO ₃	carbonato hidrógeno de amonio
25	nm	nanómetros
	NMM	N-metilo morfolina
	NMR	resonancia magnética nuclear
	PBS	solución salina tamponada con fosfato
	ppm	partes por millón
30	RPMI	Instituto Roswell Park Memorial
	RT	tiempo de retención
	SCX	Intercambio fuerte de catión (sorbente unido a ácido propilsulfónico)
	TBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio tetrafluoroborato
	^t BuOH	terc-butanol
35	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	TMS	trimetil silano
	TMS-Cl	clorotrimetilsilano
	TsCl	tosil cloruro
40	UV	ultravioleta

Métodos Generales



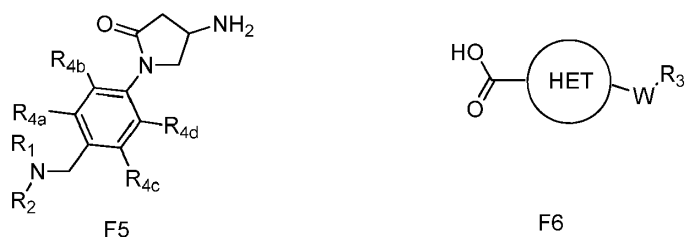
55 Los compuestos de la fórmula general F1 (para incluir enantiómeros racémicos y homoquirales) pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general F3, que puede ser opcionalmente la sal de litio o la sal de hidrocioruro (para incluir enantiómeros racémicos y homoquirales) con una amina heterocíclica de la fórmula general F4 en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como HBTU, HATU, TBTU o EDC. La reacción puede realizarse en un solvente adecuado tal como DMF en presencia de una base de amina terciaria tal como NEt₃ o NMM, opcionalmente en presencia de HOBT. Alternativamente los compuestos de la fórmula general F1 pueden prepararse al hacer reaccionar compuestos de la fórmula F3 con oxalil cloruro para dar el correspondiente cloruro de ácido y luego hacerlos reaccionar con los compuestos de la fórmula F4 en presencia de una base adecuada tal como NEt₃ en un solvente adecuado tal como DCM.

65



5
10
15

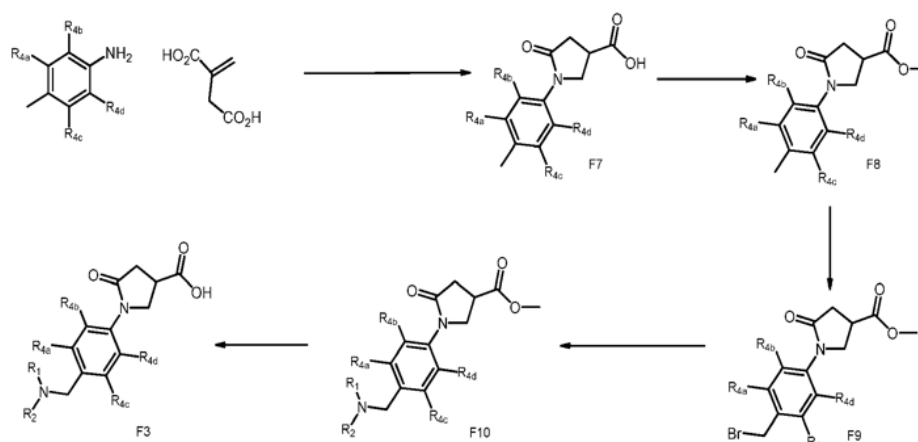
Los compuestos de la fórmula general F2 (para incluir enantiómeros racémicos y homoquirales) pueden prepararse al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula general F6 (o la sal de litio correspondiente) con una amina de la fórmula general F5 (para incluir enantiómeros racémicos y homoquirales) en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como HBTU, TBTU o EDC. La reacción puede realizarse en un solvente adecuado tal como DMF en presencia de una base de amina terciaria tal como NEt_3 o NMM, opcionalmente en presencia de HOBt.



20
25

Síntesis de los Productos intermedios de pirrolidona ácido carboxílico

Los compuestos de la fórmula general F3 pueden prepararse como se describe en el Esquema 1:



30
35
40
45

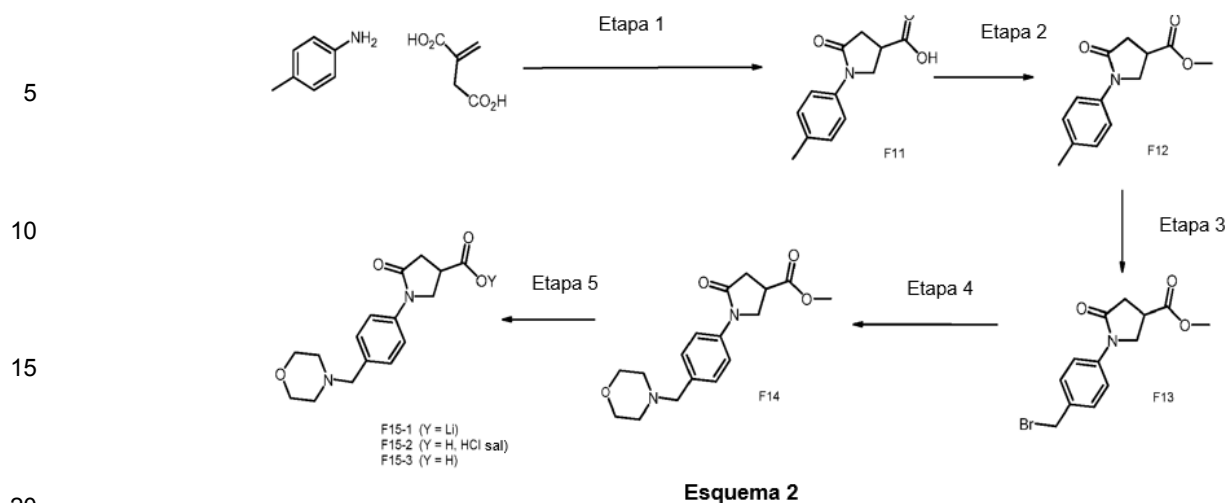
Esquema 1

4-metilo anilina (opcionalmente sustituida) y ácido itacónico se pueden hacer reaccionar a temperatura elevada ya sea puros o en tolueno para dar el ácido de pirrolidona racémico F7. La esterificación del ácido de pirrolidinona F7 con MeOH y H_2SO_4 conc. rinde el éster de pirrolidinona F8. El producto intermedio F8 se puede bromar con NBS y peróxido de benzoilo en CCl_4 a reflujo para rendir el bromuro bencílico F9. El producto intermedio F9 se puede hacer reaccionar con aminas primarias o secundarias en presencia de una base adecuada tal como K_2CO_3 para rendir los compuestos de la fórmula general F10. Los compuestos de la fórmula F10 pueden hidrolizarse mediante el uso de LiOH en H_2O para rendir el carboxilato de litio de F3 o con HCl en H_2O para dar el hidrocloreuro de F3.

55

Un ejemplo del método anterior se ilustra en el Esquema 2:

60
65



Etapa 1

Síntesis de ácido 5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxílico (F11)

Se añadieron ácido itacónico (12,14 g, 93,318 mmol) y p-toluidina (10,0 g, 93,318 mmol) a un matraz que se ajustó con un condensador de reflujo y tolueno (100 mL). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. El precipitado que se formó se aisló mediante filtración, se lavó con tolueno y se secó para proporcionar el compuesto del título (19,48 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 1,35 min, MI: 220 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 4,21 (t, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,69 (s, 3H)

Etapa 2

Síntesis de metilo 5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxilato (F12)

Se disolvió ácido 5-Oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (19,48 g, 88,83 mmol) en DCM (150 mL) y MeOH (50 mL) luego se añadió H₂SO₄ conc. (0,5 mL). La mezcla se calentó en reflujo por 18 hora. Los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se basificó con solución saturada de bicarbonato de sodio y después se diluyó con H₂O. El sólido blanco resultante se aisló por filtración, se lavó con H₂O y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16,68 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,17 min, MI: 234 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 4,05 (t, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,26 (s, 3H)

Etapa 3

Síntesis de metilo 1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (F13)

Se suspendieron éster metilo de ácido 5-Oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (0,87 g, 3,730 mmol), NBS (730 mg, 4,1030 mmol) y peróxido de benzoilo (90 mg, 0,373 mmol) en CCl₄ (25 mL) y se calentaron a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases. El EtOAc se eliminó bajo presión reducida para dar un aceite rojo oscuro que se purificó por cromatografía rápida de columna mediante el uso de un gradiente de 0-40 % de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (537 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,13 min, MI: 312 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,62 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H)

Etapa 4

Síntesis de metilo 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (F14)

65

Se disolvió éster metilo de ácido 1-(4-Bromometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,9 g, 2,883 mmol) en ACN (15 mL) y se trató con morfolina (377 μ L, 4,325 mmol) y K_2CO_3 (1,193 g, 8,649 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para rendir una goma carmelita. La goma se disolvió en MeOH y se acidificó con algunas gotas de AcOH. La solución se cargó en un cartucho SCX de 10g, se lavó primero con MeOH y después se eluyó con 2M de $NH_3/MeOH$. La segunda fracción se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,563 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,66 min, MI: 319 [M+1]

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,57 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,05 (t, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,31 (s, 4H)

Etapa 5

Síntesis de litio; 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (F15-1)

Se disolvió éster metilo de ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,2 g, 0,628 mmol) en una mezcla de H_2O (2 mL) y THF (2 mL) y después se añadió LiOH (15 mg, 0,628 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,19 g)

Método de LCMS: Método 3, RT: 1,36 min, MI: 305 [M+1]

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,57 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (t, 4H), 3,45 (dd, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,31 (brs, 4H)

Síntesis de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreto (F15-2)

Se disolvió éster metilo de ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (4,38 g, 12,89 mmol) en H_2O (10 mL) y HCl conc. (10 ml) y se dejó reposar la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se mezcló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el compuesto del título (4,1 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 1,46 min, MI: ion molecular no observado

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 12,84 (br s, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 3,24 (d, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H)

Síntesis de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (F15-3)

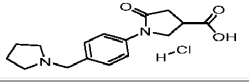
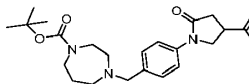
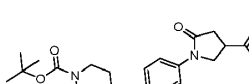
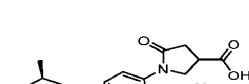
Una mezcla de éster metilo de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1,04 g, 3,26 mmol) y LiOH monohidrato (685 mg, 16,30 mmol) en THF (50 mL) y H_2O (25 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los productos volátiles se eliminaron después bajo presión reducida y la fase acuosa se ajustó a pH 7 con HCl (1M) acuoso y se extrajeron con EtOAc. LA fase acuosa se cargó después en un cartucho SCX, se lavó con H_2O luego con MeOH, después se eluyó con 2M de $NH_3/MeOH$. La segunda fracción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,17g).

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,59 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 2,33 (m, 4H)

Los siguientes productos intermedios racémicos (Tabla 1) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para los productos intermedios F15-1, F15-2 y F15-3 (Esquema 2):

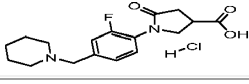
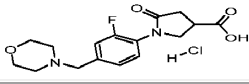
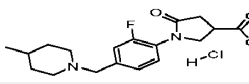
Tabla 1

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F15-4		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,66 min, MI: 303 [M+1]
F15-5		Método de LCMS: Método 1, RT: 0,61 min, MI: 318 [M+1]
F15-6		Método de LCMS: Método 1, RT: 0,65 min, MI: 319 [M+1]

5	F15-7		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,20 min, MI: 289 [M+1]
10	F15-8		Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, MI: 418 [M+1]
15	F15-9		Método de LCMS: Método 1, RT: 3,23 min, MI: 404 [M+1]
20	F15-10		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,98 min, MI: 333 [M+1]

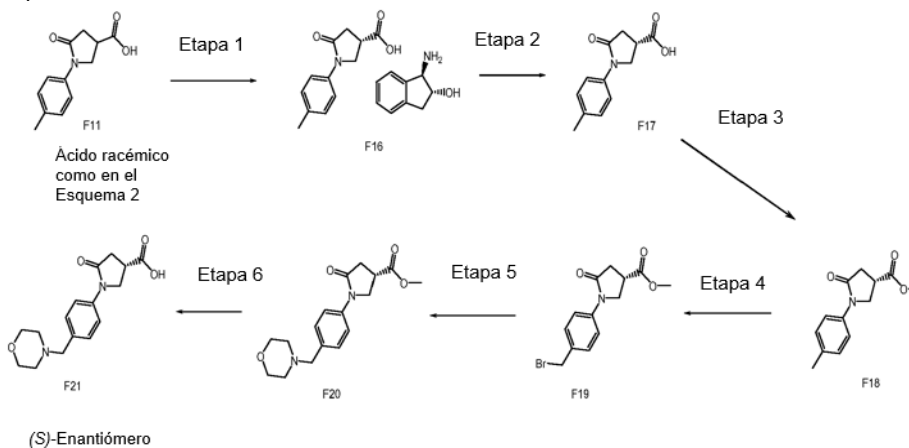
Los siguientes compuestos (Tabla 2) se prepararon mediante un método similar al descrito en el Esquema 2 a partir de 2-fluoro-4-metilo-fenilamina:

Tabla 2

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F15-32		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,52 min, MI: 321 [M+1]
F15-33		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,31 min, MI: 323 [M+1]
F15-34		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,88 min, MI: 335 [M+1]

Síntesis de productos intermedios de carboxipirrolidinona homoquiral tal como F21 (Esquema 3)

El producto intermedio racémico F11 se resolvió en el (S)-enantiómero mediante la formación de una sal diastereomérica con (1R,2R)-trans-1-amino-2-indanol para dar F16. La sal F16 se convirtió después al ácido (S)-carboxílico libre quiral F17 mediante la partición entre HCl diluido acuoso y EtOAc. La esterificación del ácido de pirrolidinona F17 con MeOH y H₂SO₄ conc. dio el éster de pirrolidinona F18. El producto intermedio F18 se bromó después con NBS y peróxido de benzoilo en CCl₄ a reflujo para dar el bromuro bencílico F19. El producto intermedio F19 se hizo reaccionar con morfolina en presencia de una base adecuada tal como K₂CO₃ para dar F20. El compuesto F20 se hidrolizó con HCl en H₂O para el ácido carboxílico quiral F21.

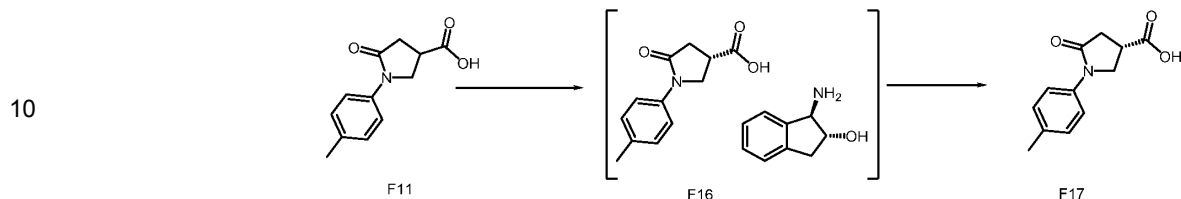


Esquema 3

Síntesis de ácido (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (F21)

Etapas 1 y 2

5 Síntesis de ácido (3S)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxílico (F17)



15 A una solución de ácido 5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (5 g, 22,806 mmol) en 95:5 de ACN: H₂O (200 mL) a 70 °C se añadió rápidamente una solución de (1R,2R)-1-aminoindan-2-ol en 95:5 de ACN: H₂O (300 mL) a 70 °C con agitación rápida. La solución se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente, con agitación rápida. La suspensión se agitó durante una 1 hora adicional a 25-28 °C antes de colectar el sólido por filtración. El sólido se lavó con ACN (2 x 100 ml). El sólido se particionó entre EtOAc (350 mL) y 2M HCl (100 mL), se agitó y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 2M de HCl adicional (50 mL), se secó y evaporó para proporcionar el compuesto del título (2,22 g).

20

Método de LCMS: Método 5, RT: 3,17 min, MI: 220 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,83 (br s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H)

25

Determinación del d.e. mediante el uso de (1R,2R)-1-aminoindan-2-ol:

10 mg del compuesto del título se disolvió en DMF (0,5 mL) y se trató con NEt₃ (8 μL, 0,0504 mmol). La solución resultante se trató con HBTU (20 mg, 0,0527 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Una muestra de la suspensión se analizó por LCMS y el d.e. se determinó como una medida indirecta del e.e.

30

Método de LCMS: Método 6, RT: 5,14 min y 5,42 min, relación 99,72 : 0,28, MI: 351 [M+1], d.e. 99,4

Etapa 3

35 Síntesis de metilo (3S)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxilato (F18)

Una solución de ácido (3S)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxílico (6,406 g, 29,220 mmol) en MeOH (25 mL) y DCM (25 mL) se trató con H₂SO₄ conc. (5 mL) y se agitó a reflujo durante 8 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se evaporó y el residuo se disolvió nuevamente en DCM (200 ml). La solución se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó y evaporó para proporcionar el compuesto del título, que cristalizó en reposo y se secó bajo presión reducida a 40 °C (6,83 g).

40

Método de LCMS: Método 5, RT: 3,74 min, MI: 234 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (dt, 2H), 7,18 (d, 2H), 4,10 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,96 - 2,82 (m, 2H), 2,33 (s, 3H)

45

Etapa 4

Síntesis de metilo (3S)-1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (F19)

50 Se suspendieron Metil (3S)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-carboxilato (4,22 g, 18,07 mmol), NBS (5,95 g, 33,43 mmol) y peróxido de benzoilo (43,77 mg, 0,1800 mmol) en CCl₄ (100 mL) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se disolvió en DCM y se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera, se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cargó seco sobre sílice y se purificó por cromatografía rápida de columna de sílice mediante el uso de un gradiente de 0-40 % de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se secaron bajo presión reducida para dar un aceite marrón. El residuo se repurificó por cromatografía rápida de columna de sílice, se cargó seco de MeOH, mediante el uso de un gradiente de 0-40 % de EtOAc/ciclohexano y las fracciones deseadas se combinaron y se secaron bajo presión reducida después se trituraron con Et₂O para proporcionar el compuesto del título (3,02 g).

55

Método de LCMS: Método 1, RT: 4,41 min, MI: 312 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,64 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (m, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H)

60

Etapa 5

65 Síntesis de metilo (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (F20)

Una solución de metilo (3S)-1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (8,41 g, 26,940 mmol) en ACN (150 mL) a 0 °C se trató con morfolina (2,60 mL, 29,630 mmol) y K₂CO₃ (7,46 g, 54,000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 15 minutos, y después se filtró, lavando con ACN. El filtrado se evaporó, se adsorbió sobre sílice y se purificó además por cromatografía en columna, eluyendo con 1 a 5 % de MeOH/DCM. Todas las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y evaporaron para proporcionar un aceite naranja que se solidificó con enfriamiento y se secó además bajo presión reducida durante 4 horas para proporcionar el compuesto del título (3,32 g).

Método de LCMS: Método 5, RT: 0,67 min, MI: 319 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (t, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,43 (t, 4H)

Etapa 6

Síntesis de ácido (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreuro (F21)

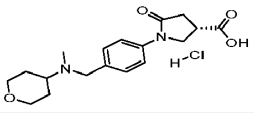
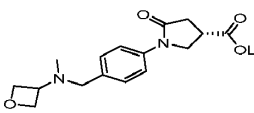
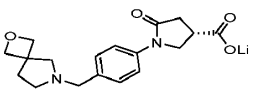
Una solución de metilo (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (3,327 g, 10,450 mmol) en HCl acuoso (30 mL, 2:1 H₂O:conc.HCl) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se evaporó y se mezcló azeotrópicamente con tolueno y ACN para proporcionar un sólido amarillo. El producto se trituró en ACN durante 3 horas a temperatura ambiente, se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos y después se colectó por filtración. El sólido se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,255 g).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,88 (br s, 1H), 11,23 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,81 (t, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 3,24 - 3,21 (m, 2H), 3,12 - 3,05 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H)

Los siguientes productos intermedios quirales ((S)-enantiómeros, Tabla 3) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F21 (Esquema 3):

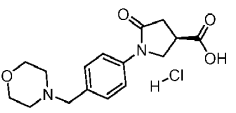
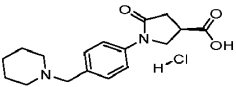
Tabla 3

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F21-1		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,84 min, MI: 317 [M+1]
F21-2		Método de LCMS: Método 3, RT: 3,11 min, MI: 317 [M+1]
F21-3		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,89 min, MI: 307 [M+1]
F21-4		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,79 min, MI: 319 [M+1]
F21-5		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,50 min, MI: 301 [M+1]
F21-6		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,44 min, MI: 303 [M+1]
F21-7		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,30 min, MI: 317 [M+1]
F21-8		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,78 min, MI: 319 [M+1]

F21-9		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,83 min, MI: 333 [M+1]
F21-11		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,23 min, MI: 305 [M+1]
F21-12		Método de LCMS: Método 3, RT: 1,73 min, MI: 331 [M+1]

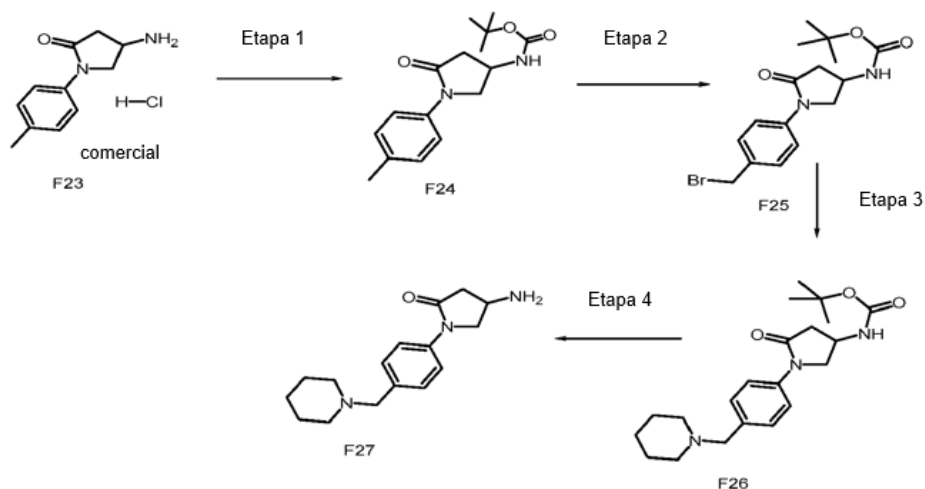
Los (R)-enantiómeros correspondientes tal como F22 (Tabla 4) se prepararon mediante un método similar al mostrado en el Esquema 3 pero sustituyendo el (1R,2R)-1-amino-indan-2-ol en la Etapa 1 con (1S,2S)-1-amino-indan-2-ol (Tabla 4).

Tabla 4

Número del producto intermedio	Producto	Datos
F22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,85 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,93 (br d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,20 (d, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H)
F22-1		Método de LCMS: Método 5, RT: 0,66 min, MI: 303 [M+1]

Síntesis de Productos Intermedios de Aminopirrolidinona

Los productos intermedios racémicos de 3-aminopirrolidinona tal como F27 se prepararon por el método mostrado en el Esquema 4:



Esquema 4

Síntesis de 4-amino-1-[4-(piperidinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona (F27)

Etapa 1

Síntesis de terc-butil N-[5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-il]carbamato (F24)

A una mezcla de 4-amino-1-p-tolil-pirrolidin-2-ona hidrocloreto (2,07 g, 9,13 mmol) y NEt_3 (2,53 mL, 18,26 mmol) comercialmente disponible en MeOH (80 mL) se añadió a manera de gotas una solución de di-terc-butil dicarbonato (2,19 g, 10,044 mmol) en MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente después se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NH_4Cl , se secó (MgSO_4), filtró, y se evaporó el solvente bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,67 g).

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (dt, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,21 (br s, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,44 (dd, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,43 (s, 9H)

Etapa 2

Síntesis de terc-butil N-[1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (F25)

Se suspendieron terc-butil éster de ácido (5-Oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-il)-carbámico (1,00 g, 3,44 mmol), NBS (1,113 g, 6,37 mmol) y peróxido de benzoilo (9 mg, 0.035 mmol) en CCl_4 (10 mL) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. La capa orgánica se lavó con solución de NaCl saturado acuoso, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró a presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-40 %), para proporcionar el compuesto del título (0,57 g).

Método de LCMS: Método 1, RT: 5,13 min, MI: 371 [M+1]

Etapa 3

Síntesis de terc-butil N-[1-[4-(piperidinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (F26)

terc-butil éster de ácido [1-(4-Bromometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,57 g, 1,541 mmol) se disolvió en ACN (15 mL) y se trató con piperidina (168 μL , 1,695 mmol) y K_2CO_3 (425 mg, 3,082 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se particionó entre H_2O y DCM y la capa orgánica se aisló, secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante elución a través de un cartucho SCX, lavado con MeOH después la liberación del producto deseado mediante el uso de 7M de NH_3/MeOH . La segunda fracción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (350 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 2,35 min, MI: 374 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,83 (br s, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,45 (s, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,47 (dd, 1H), 2,36 (br s, 4H), 1,56 (br s, 4H), 1,45 (br s, 11H)

Etapa 4

Síntesis de 4-amino-1-[4-(piperidinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona; hidrocloreto (F27)

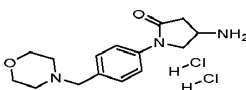
A una solución de terc-butil éster de ácido [5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-carbámico (350 mg, 0,937 mmol) en DCM (2,5 mL) se añadió 4M de HCl en 1,4-dioxano (2,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se mezcló azeotrópicamente con tolueno. El residuo sólido se disolvió después en DCM (2,5 mL) y se trató con 4M de HCl en 1,4-dioxano (2,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se mezcló azeotrópicamente con tolueno para proporcionar el compuesto del título (320 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,61 min, MI: 277 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,61 (br s, 1H), 8,60 (br s, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 4,29 - 4,26 (m, 3H), 4,10 (br s, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,56 (br s, 5H), 3,28 (d, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 2H), 2,654 (dd, 1H)

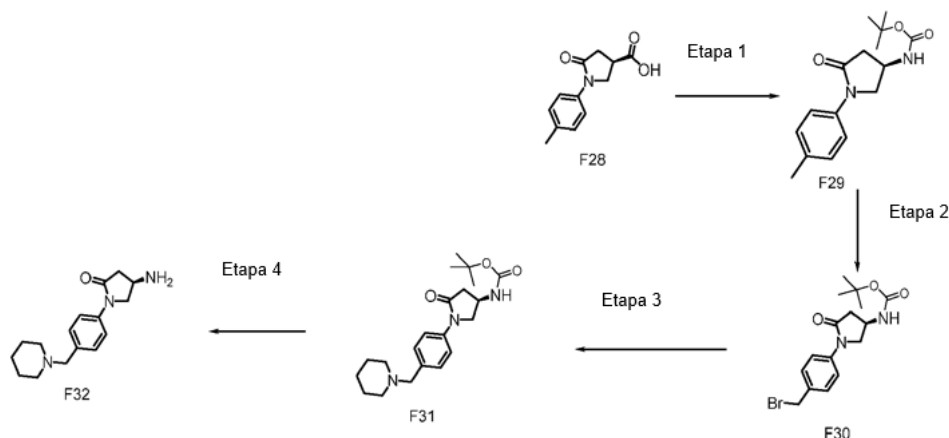
Los siguientes productos intermedios racémicos (Tabla 5) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F27 (Esquema 4):

Tabla 5

Número del producto intermedio	Producto	Datos
F27-1		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,57 min, MI: 276 [M+1]

5	F27-2		Método de LCMS: Método 3, RT: 4,55 min, MI: 288 [M+1]
10	F27-3		Método de LCMS: Método 3, RT: 3,02 min, MI: 278 [M+1]
15	F27-4		Método de LCMS: Método 3, RT: 4,40 min, MI: 288 [M+1]
20	F27-5		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,88 min, MI: 290 [M+1]
25	F27-6		Método de LCMS: Método 3, RT: 4,02 min, MI: 272 [M+1]

Los productos intermedios homoquirales de aminopirrolidinona ((R)-isómeros) tal como F32 se prepararon por el método mostrado en el Esquema 5, donde el producto intermedio F28 ((R)-enantiómero) se preparó en una manera similar para el producto intermedio F17 ((S)-enantiómero, Esquema 3):



Esquema 5

Etapa 1

Síntesis de terc-butil N-[(3R)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-yl]carbamato (F29)

Método A

Una solución de ácido (R)-5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (3,00 g, 13,686 mmol) en THF (60 mL) se trató con NMM (1,51 mL, 13,686 mmol). La reacción se enfrió después a 0 °C y se añadió isobutil cloroformato (1,80 mL, 13,686 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de azida de sodio (1,78 g, 27,37 mmol) en H₂O (15 mL) mientras que la temperatura se mantuvo a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la suspensión se diluyó con 50 mL de DCM y la capa orgánica se lavó dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio y dos veces con salmuera. La capa orgánica se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases después se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en tolueno seco (30 mL) y se trató con ^tBuOH y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Un precipitado cristalino blanco se eliminó mediante filtración. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para obtener un sólido blanco, que se trituró en tolueno, y el sólido blanco restante se eliminó de nuevo mediante filtración. El solvente se eliminó después a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,54 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,99 min, MI: 291 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,17 (br s, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

Determinación de e.e.:

Columna: Daicel Chiralpak OJ-H 250 x 4,6 mm, Fase Móvil: isocrático n-heptano/EtOH = 60:40, e.e. 95,2 %

5

Método B

A una solución de CDI (8,246 g, 50,903 mmol) en THF (170 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido (S)-5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (9,3 g, 42,419 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo se añadió la solución a una solución agitada 28 % de solución acuosa de NH_3 (7,01 mL, 106,05 mmol) en THF (11 mL). Después de agitar durante 30 minutos la mezcla de reacción se filtró para dar un precipitado blanco. A una suspensión de este material (9,04 g, 41,42 mmol) en una mezcla de THF/ H_2O (1:1, 165 mL) a temperatura ambiente se añadió (diacetoxiiodo)benceno (20,01 g, 62,131 mmol) en una porción, que mantiene la temperatura a 20 °C. Después de agitar durante 5 horas la solución se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de hidrógeno cloruro (0,2 M) después la capa acuosa se basificó a pH 11 con solución acuosa de NaOH (0,4 M), se extrajo con DCM, se secó (MgSO_4) y se secó bajo presión reducida para dar un sólido de color canela pálido. Este material (5,88 g, 30,908 mmol) se disolvió en MeOH (165 mL) y se trató con di-terc-butil dicarbonato (10,12 g, 46,362 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, con el residuo resultante particionado entre DCM y solución saturada acuosa de NH_4Cl . La fracción orgánica se eliminó, se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se suspendió en ciclohexano/ Et_2O (1:1) y se filtró, después se lavó con equivalentes adicionales de ciclohexano/ Et_2O (1:1) y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (7,76 g).

10

15

20

Los datos analíticos son idénticos a los reportados anteriormente en el Método A.

25

Etapas 2

Síntesis de terc-butil N-[(3R)-1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (F30)

Se suspendieron terc-butil éster de ácido((R)-5-Oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-il)-carbámico (1,54 g, 5,304 mmol), NBS (1,746 g, 9,812 mmol) y peróxido de benzoilo (13 mg, 0,053 mmol) en CCl_4 (30 mL) y se calentaron a reflujo durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó tres veces con solución saturada de bicarbonato de sodio, después con H_2O y salmuera y se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se cargó seca en sílice y se purificó mediante cromatografía rápida de columna mediante el uso de un gradiente de 0-40 % de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (836 mg).

35

Método de LCMS: Método 1, RT: 5,19 min, MI: 369/371 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,80 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,20 (br s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,42 (dd, 1H), 1,38 (s, 9H)

40

Etapas 3

Síntesis de terc-butil N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]carbamato (F31)

Se disolvió terc-butil éster de ácido[(R)-1-(4-Bromometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,418g, 1,132 mmol) en ACN (8 mL) y se trató con piperidina (123 μL , 1,245 mmol) y K_2CO_3 (312 mg, 2,264 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora luego se agitó (lavando con ACN) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX de 1 g, lavando primero con MeOH y después se eluyó con 2M de NH_3/MeOH . La segunda fracción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (186 mg).

50

Método de LCMS: Método 3, RT: 5,29 min, MI: 374 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,27 (s, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 11H)

Etapas 4

55

Síntesis de (4R)-4-amino-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-2-ona; bis hidrocloreuro (F32)

A una solución de terc-butil éster de ácido [(R)-5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-carbámico (275 mg, 0,736 mmol) en DCM (2 mL) se añadió 4M de HCl/1,4-dioxano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de ese tiempo los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (237 mg).

60

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,01 min, MI: 274 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,24 - 4,21 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,24 (d, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 5H), 1,33 (m, 1H)

65

Los siguientes productos intermedios quirales ((R)-isómeros, Tabla 6) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F32 (Esquema 5):

Tabla 6

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Número del producto intermedio	Producto	Método de Reordenamiento	Datos
F32-1		B	Método de LCMS: Método 3, RT: 3,49 min, MI: 306 [M+1]
F32-2		B	Método de LCMS: Método 3, RT: 2,91 min, MI: 292 [M+1]
F32-3		B	Método de LCMS: Método 3, RT: 2,75 min, MI: 304 [M+1]
F32-4		B	Método de LCMS: Método 3, RT: 2,17 min, MI: 289 [M+1]
F32-5		B	Método de LCMS: Método 1, RT: 0,51 min, MI: 289 [M+1]
F32-6		B	Método de LCMS: Método 1, RT: 5,23 min, MI: 359 [M+1]
F32-7		A	Método de LCMS: Método 3, RT: 2,69 min, MI: 276 [M+1]
F32-8		A	Método de LCMS: Método 3, RT: 2,28 min, MI: 288 [M+1]

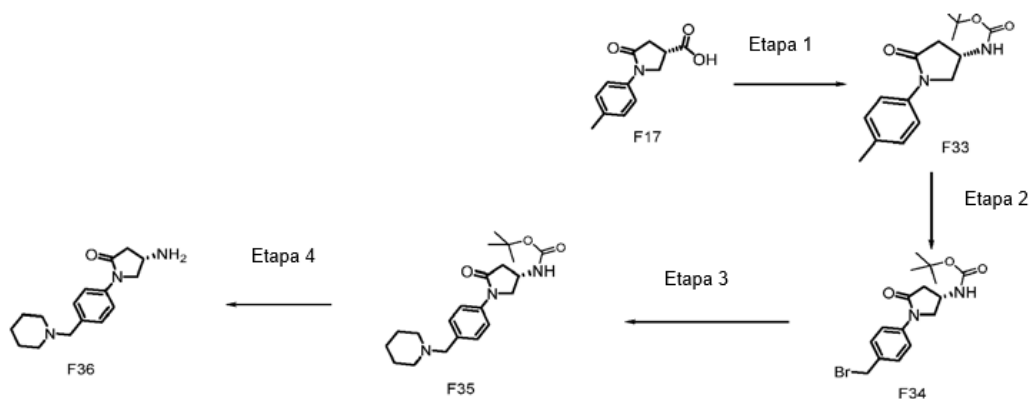
50

Los productos intermedios de aminopirrolidinona homoquirales ((S)-isómeros) tal como F36 se prepararon por el método mostrado en el Esquema 6:

55

60

65



Esquema 6

Etapa 1

Síntesis de terc-butil N-[(3S)-5-oxo-1-(p-tolil)pirrolidin-3-il]carbamato (F33)

5 Método A

Una solución de ácido (S)-5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (0,500 g, 2,281 mmol) en THF (10 mL) se trató con NMM (251 μ L, 2,281 mmol). La reacción se enfrió después a 0 °C y se añadió isobutil cloroformato (300 μ L, 2,281 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió una solución de azida de sodio (297 mg, 4,561 mmol) en H₂O (2,5 mL) mientras que la temperatura se mantuvo a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la suspensión se diluyó con tolueno (20 mL). La capa orgánica se lavó dos veces con solución de bicarbonato sódico saturado y dos veces con solución de salmuera. La capa orgánica se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases después se añadió ^tBuOH anhidro (50 mL) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y un precipitado blanco cristalino se eliminó por filtración. El solvente se eliminó después bajo presión reducida para dar un sólido blanco, que se trituró en tolueno y el sólido blanco remanente se eliminó por filtración. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (352 g).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,90 min, MI: 291 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,17 (br s, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,55 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)

20 Determinación de e.e.:

Columna: Daicel Chiralpak OJ-H 250 x 4,6 mm, Fase Móvil: isocrático n-heptano/EtOH = 60:40, e.e. 97,8 %

Método B

25 A una solución de CDI (1,944 g, 12 mmol) en 2-MeTHF (40 mL) a temperatura ambiente se añadió ácido (S)-5-oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-carboxílico (2,192 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo la mezcla se añadió a una solución agitada de 28 % de solución acuosa de NH₃ en THF (5 mL). Después de agitar durante 30 minutos la mezcla de reacción se filtró y el precipitado blanco resultante se lavó con H₂O/THF 80:20. A una suspensión de este material (2,06 g, 9,438 mmol) en una mezcla de THF/H₂O (1:1, 40 mL) a temperatura ambiente se añadió (diacetoxiiodo)benceno (3,952 g, 12,27 mmol) en una porción, que mantiene la temperatura a 20 °C. Después de 150 minutos (diacetoxiiodo)benceno (0,608 g, 1,887 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante unas 18 horas adicionales. Después de la solución se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa de hidrógeno cloruro (0,2 M) después la capa acuosa se basificó a pH 11 con solución acuosa de NaOH (0,4 M), se extrajo con DCM, se secó (MgSO₄) y se secó bajo presión reducida. A una mezcla de este material (0,9 g, 4,731 mmol) en MeOH (14 mL) se añadió a manera de gotas una solución de di-terc-butil dicarbonato (1,321 g, 5,204 mmol) en MeOH (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo disuelto en DCM. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de NH₄Cl, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,12 g).

40 Los datos analíticos son idénticos a los reportados anteriormente en el Método A.

Etapa 2

Síntesis de terc-butil N-[(3S)-1-[4-(bromometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]carbamato (F34)

45

Se suspendieron terc-butil éster de ácido ((S)-5-Oxo-1-p-tolil-pirrolidin-3-il)-carbámico (0,332 g, 1,143 mmol), NBS (376 mg, 2,115 mmol) y peróxido de benzoilo (3 mg, 0,011 mmol) en CCl₄ (7 mL) y se calentaron a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó mediante el uso de un cartucho de separación de fases. El EtOAc se eliminó bajo presión reducida y el residuo se cargó seco en sílice y se purificó por cromatografía rápida de columna mediante el uso de un gradiente de 0-40 % de EtOAc/ciclohexano. Las fracciones relevantes se combinaron y se secaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (190 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,97 min, MI: 369/371 [M+1]

50 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,81 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,20 (br s, 1H), 4,07 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 1,38 (s, 9H)

55

Etapa 3

Síntesis de terc-butil N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]carbamato (F35)

60

Se disolvió terc-butil éster de ácido [(S)-1-(4-Bromometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-il]-carbámico (0,095 g, 0,257 mmol) en ACN (2 mL) y se trató con piperidina (28 μ L, 0,283 mmol) y K₂CO₃ (71 mg, 0,515 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos después se filtró, se lavó con ACN y se concentró bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en MeOH y se cargó en un cartucho SCX de 1 g, lavando primero con MeOH y después se eluyó con 2M de NH₃/MeOH. La segunda fracción se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (68 mg).

65

Método de LCMS: Método 3, RT: 5,35 min, MI: 374 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 4,18 (s, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,36 (s, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,27 (s, 4H), 1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 11H).

Etapa 4

5

Síntesis de (4S)-4-amino-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-2-ona; bis hidrocloreto (F36)

10

A una solución de terc-butil éster de ácido [(S)-5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-carbámico (68 mg, 0,182 mmol) en DCM (1 mL) se añadió 4M de HCl/1,4-dioxano (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después de este tiempo los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (59 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,09 min, MI: 274 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 8,50 (s, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 4,04 (s, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,22 (d, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,67 (m, 1H), 1,33 (m, 1H)

15

Los siguientes productos intermedios quirales ((S)-isómeros, Tabla 7) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F36 (Esquema 6):

Tabla 7

20

Número producto intermedio	del	Estructura	Método Reordenamiento	de	Datos
F36-1			B		Método de LCMS: Método 3, RT: 4,50 min, MI: 288 [M+1]
F36-2			A		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,69 min, MI: 276 [M+1]

25

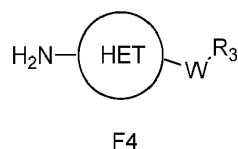
30

35

Síntesis de Productos Intermedios de Aminoheterociclo

La síntesis de los productos intermedios de aminoheterociclo de la fórmula general F4 se describe a continuación:

40

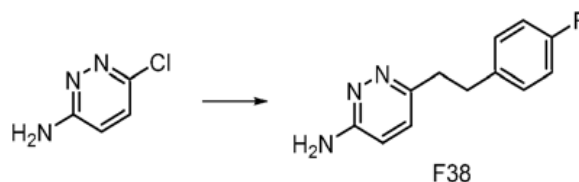


45

Síntesis de derivados de aminopiridazina

Síntesis de 6-[2-(4-Fluoro-fenilo)-etil]-piridazin-3-ilamina (F38)

50



55

Esquema 7

60

Una solución de bis(trifenilfosfina)níquel (II) dicloruro (706 mg, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (24 mL) se lavó con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición a manera de gotas de 1M de solución de dietil zinc en hexano (32,4 mL, 32,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, antes de la adición de 4-fluorofeniletíl bromuro (4,4 mL, 32,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a 65 °C por 5 horas. Después de este tiempo, una suspensión de 3-amino-6-cloropiridazina (0,70 g, 5,4 mmol) en 1,4-dioxano tibio (16 mL) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 65 °C durante 16 horas. Se añadió después MeOH (12 ml) y se agitó la mezcla durante 10 minutos más. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y la suspensión se pasó a través de una almohadilla de Celite™, lavando con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se particionó entre 2M de solución acuosa de HCl y

65

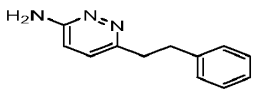
DCM. La capa acuosa se eliminó y la capa orgánica se lavó dos veces más con 2M de solución acuosa de HCl. Las porciones acuosas combinadas se volvieron a extraer con DCM y se basicaron con K_2CO_3 sólido. La fase acuosa se volvió a extraer con DCM, la capa orgánica se pasó a través de un cartucho de separación de fases y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (420 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,95 min, MI: 218 [M+1]

1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,16 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,92 (m, 3H) (sobrintegra)

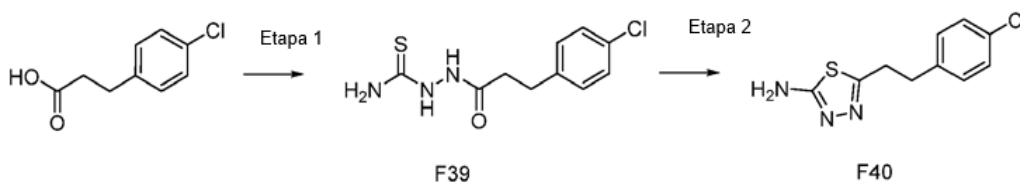
El siguiente producto intermedio (Tabla 8) se preparó mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F38 (Esquema 7):

Tabla 8

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F38-1		Método de LCMS: Método 5, RT: 2,08 min, MI: 200 [M+1]

Síntesis de derivados de aminotiadiazoles

Síntesis de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (F40)



Esquema 8

Etapa 1

Síntesis de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico hidracinacarbotoamida (F39)

A una solución de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico (20 g, 108,3 mmol) en THF (500 mL) se añadió algunas gotas de DMF anhidro y oxalil cloruro (18,6 mL, 216,7 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó después bajo presión reducida y el aceite resultante se volvió a disolver en DMF anhidro (100 mL). La solución se añadió a manera de gotas durante 30 minutos a una solución de tiosemicarbazida (9,87 g, 108,3 mmol) y piridina (8,74 mL, 108,3 mmol) en THF anhidro (500 mL) a temperatura ambiente. La agitación continuó durante 16 horas, y la mezcla se vertió en agua helada y el pH se ajustó a pH 9 con 2M de solución acuosa de NaOH. El precipitado resultante se aisló por filtración de succión y se lavó con H_2O para proporcionar el compuesto del título (25,887 g).

Método de LCMS: Método 2, RT: 2,92 min, MI: 258 [M+1]

Etapa 2

Síntesis de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (F40)

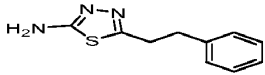
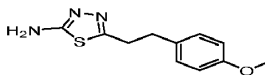
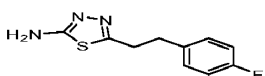
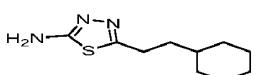
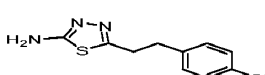
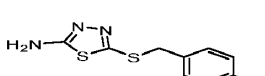
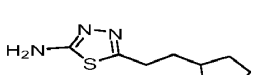
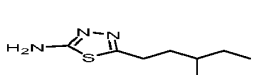
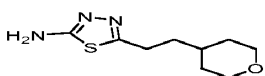
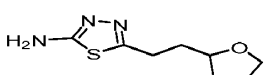
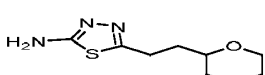
A una solución de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico hidracinacarbotoamida (25,9 g, 100,4 mmol) en tolueno (300 mL) se añadió a manera de gotas metano ácido sulfónico (9,8 mL, 150,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1 1/2 horas, después de este tiempo el solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con H_2O y el pH se ajustó a pH 9 con 2M de solución acuosa de NaOH. El precipitado que se formó se aisló por filtración de succión, se lavó con H_2O y se secó bajo presión reducida. El material se disolvió en EtOAc y se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturado acuoso. La capa orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida, para proporcionar el compuesto del título (6,6 g).

Método de LCMS: Método 2, RT: 3,31 min, MI: 240 [M+1]

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,99 (s, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,92 (t, 2H)

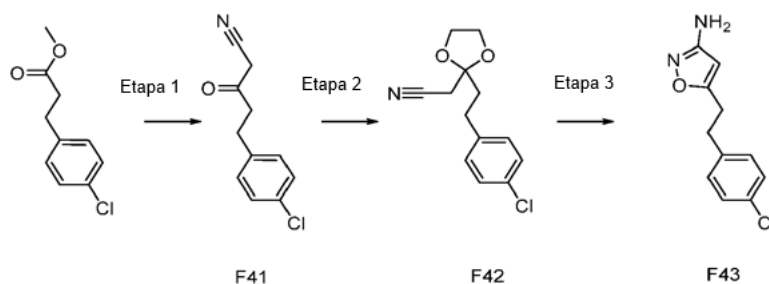
Los siguientes productos intermedios (Tabla 9) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F40 (Esquema 8):

Tabla 9

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F40-1		Método de LCMS: Método 2, RT: 2,81 min, MI: 206 [M+1]
F40-2		Método de LCMS: Método 3, RT: 5,24 min, MI: 236 [M+1]
F40-4		Método de LCMS: 1LCMS1, RT: 3,85 min, MI: 224 [M+1]
F40-5		Método de LCMS: Método 1, RT: 4,97 min, MI: 212 [M+1]
F40-6		Método de LCMS: Método 4, RT: 3,13 min, MI: 274 [M+1]
F40-7		Comercialmente disponible
F40-8		Método de LCMS: Método 1, RT: 4,52 min, MI: 198 [M+1]
F40-9		Método de LCMS: Método 1, RT: 4,39 min, MI: 186 [M+1]
F40-10		Método de LCMS: Método 1, RT: 2,53 min, MI: 214 [M+1]
F40-11		Método de LCMS: Método 1, RT: 2,59 min, MI: 200 [M+1]
F40-12		Método de LCMS: Método 1, RT: 3,07 min, MI: 214 [M+1]

Síntesis de derivados de aminoisoxazol

Síntesis de 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-isoxazol-3-ilamina (F43)



Esquema 9

Etapa 1

Síntesis de 5-(4-cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (F41)

5 A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 1,67 g, 41,66 mmol) en THF anhidro (27 mL) a 75 °C, se añadió una mezcla de éster metilo de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico (5,31 g, 26,71 mmol) y ACN (2,16 mL, 41,66 mmol) a manera de gotas durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 16 horas adicionales antes de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y se partió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se eliminó, se acidificó a pH 2 con 1M de solución acuosa de HCl y se volvió a extraer con EtOAc. La capa orgánica se eliminó, se secó (MgSO₄) y se filtró
10 y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2.009 g). El material se usó sin purificación adicional.
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26 (m, 4H, que sobreintegra debido al solapamiento con el pico del solvente), 7,13 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,93 (m, 4H), 2,66 (t, 1H)

15 Etapa 2

Síntesis de {2-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3]dioxolan-2-il}-ACN (F42)

Una mezcla de 5-(4-cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (2,10 g, 10,11 mmol), etilenglicol (1,70 mL, 30,34 mmol) y TMS-Cl (3,83 mL, 30,34 mmol) en DCM anhidro (50 mL) se calentó a 40 °C durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se partió con solución saturada acuosa de NaHCO₃. La capa orgánica se lavó después con solución saturada acuosa de NaCl, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida. Este material se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-40%) para proporcionar el compuesto del título (2,120 g).
20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,06 (m, 2H)

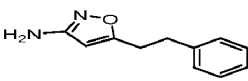
Etapa 3

Síntesis de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-isoxazol-3-ilamina (F43)

30 A una solución agitada de NH₂OH.HCl (1,32 g, 35,05 mmol) en MeOH (15 mL) se añadió 7M de NH₃/MeOH (6,02 mL, 42,11 mmol) y la mezcla de reacción se envejeció durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió después 8-hidroxiquinolina (134 mg, 0,84 mmol) seguido por una solución de {2-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3]dioxolan-2-il}-ACN (2,12 g, 8,42 mmol) en MeOH (30 mL). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 horas, antes de concentrarse bajo presión reducida y se mezcló azeotrópicamente con tolueno (x3). El sólido resultante se disolvió después en EtOH (10 mL) y se acidificó a pH 1 por adición de 37% de HCl (1 mL). La mezcla se sometió a irradiación de microondas durante 30 minutos a 120 °C. La mezcla de reacción se partió después entre DCM y solución saturada acuosa de NaHCO₃ y la capa orgánica se eliminó, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-40 %) para proporcionar el compuesto del título (1,23 g).
35 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,32 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,86 (m, 4H)

45 El siguiente producto intermedio (Tabla 10) se preparó mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F43 (Esquema 9):

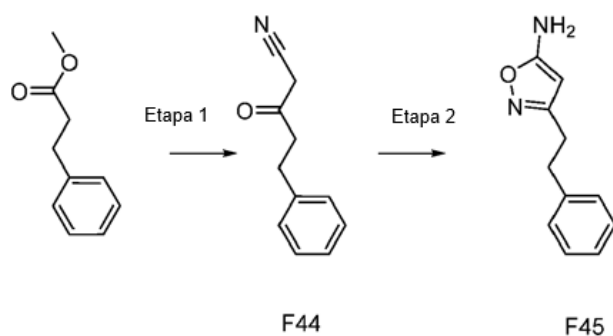
Tabla 10

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F43-1		Método de LCMS: Método 5, RT: 3,76 min, MI: 189 [M+1]

Síntesis de 3-Fenetil-isoxazol-5-ilamina (F45)

60

65

**Esquema 10****Etapa 1****Síntesis de 3-oxo-5-fenilo-pentanitrilo (F44)**

A una solución de éster metilo de ácido de 3-fenilo-propiónico (10,9 g, 66,56 mmol) y ACN (3,6 mL, 69,89 mmol) en tolueno (50 mL) bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 3,2 g, 79,87 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 minutos y después a reflujo por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se particionó entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se ajustó a pH 7 mediante adición a manera de gotas de 2M de solución acuosa de HCl y se separó la capa orgánica. Esto se filtró a través de papel de filtro tratado con silicona y se concentró bajo presión reducida para obtener una masa sólida pálida que se volvió cristalizar a partir de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (3,8 g).

Método de LCMS: Método 5, RT: 4,03 min, MI: 172 [M-1]

Etapa 2**Síntesis de 3-fenilet-il-isoxazol-5-ylamina (F45)**

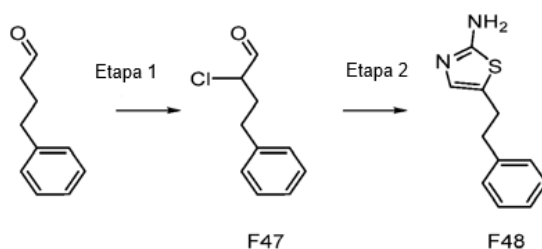
Una mezcla de 3-oxo-5-fenilo-pentanitrilo (0,69 g, 3,98 mmol), NaOH (192 mg, 4,77 mmol) y NH₂OH.HCl (331 mg, 4,77 mmol) en EtOH/H₂O (1:1, 10 mL) se sometió a irradiación de microondas durante 30 min a 100 °C. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida y se particionó entre H₂O y EtOAc. La fase acuosa se ajustó a pH 7 mediante adición a manera de gotas de 2M de solución acuosa de HCl, y se separó la capa orgánica. La fase orgánica se filtró a través de papel de filtro tratado con silicona y se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano, (0-40 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (413 mg).

Método de LCMS: Método 5, RT: 3,76 min, MI: 189 [M+1]

El siguiente producto intermedio (Tabla 11) estaba disponible comercialmente:

Tabla 11

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F46		Comercialmente disponible

Síntesis de derivados de aminotiazoles**Síntesis de 5-Fenetil-tiazol-2-ilamina (F48)****Esquema 11**

Etapa 1

Síntesis de 2-cloro-4-fenilo-butilaldehído (F47)

5 A una solución fría de 4-fenilo-butilaldehído (1,44 g, 9,70 mmol) en DCM anhidro (60 mL) a 0 °C se añadió L-prolina (223 mg, 1,94 mmol) y NCS (1,7 g, 12.61 mmol) consecutivamente. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 2 horas y después se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con ciclohexano y se filtró a través Celite™, con el filtrado concentrado bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,11 g), que se llevó a la siguiente etapa sin ninguna otra purificación o caracterización.

10

Etapa 2

Síntesis de 5-feniletil-tiazol-2-ilamina (F48)

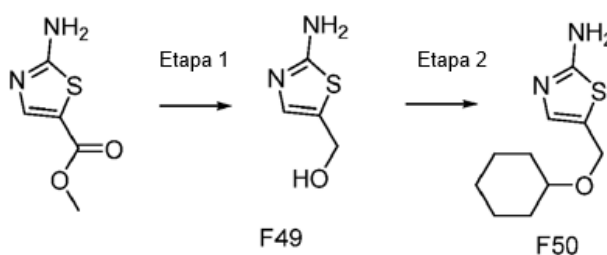
15 Una mezcla de 2-cloro-4-fenilo-butilaldehído (1,77 g, 9,70 mmol) y tiourea (0,88 g, 11,64 mmol) en EtOH (60 mL) se agitó a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida, se particionó entre H₂O y EtOAc, con la fase orgánica filtrada a través de papel de filtro tratado con sílica, se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/hexano (0-70 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (197 mg).

20 Método de LCMS: Método 5, RT: 2,23 min, MI: 205 [M+1]

Síntesis de 5-Ciclohexiloximetil-tiazol-2-ilamina (F50)

25

30



Esquema 12

35

Etapa 1

Síntesis de (2-amino-tiazol-5-yl)-metanol (F49)

40

45

50

Una suspensión de etil 2-amino-1,3-tiazol-5-carboxilato (1,72 g, 10 mmol) en THF anhidro (100 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con LiAlH₄ (0,76 g, 20 mmol) en porciones, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó por 90 minutos. Después de este tiempo, LiAlH₄ adicional (0,76 g, 20 mmol) se añadió y la suspensión se calentó a reflujo durante 45 minutos. Después de este tiempo, la suspensión se enfrió en un baño de hielo y se trató cuidadosamente con trozos de hielo, seguido por solución concentrada acuosa de hidróxido de amonio (10 mL) y se agitó durante 60 horas. La suspensión naranja se filtró a través Celite™, lavando con MeOH. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (5-10%), con las fracciones deseadas combinadas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (225 mg).

Método de LCMS: Método 5, RT: 0,55 min, MI: 131 [M+1]

Etapa 2

Síntesis de 5-ciclohexiloximetil-tiazol-2-ilamina (F50)

55

60

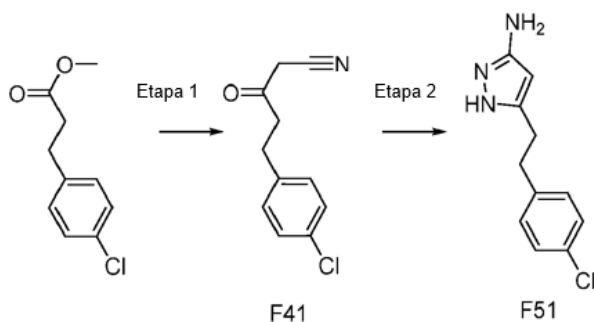
Una solución de (2-amino-tiazol-5-yl)-metanol (225 mg, 1,73 mmol) y ciclohexanol (550 µL, 5,20 mmol) en nitrometano (17 mL) se trató con ácido metanosulfónico (340 µL, 5,20 mmol) y se calentó a 80 °C durante 4 horas. La solución se enfrió después en un baño de hielo seco / acetona a -20 °C y se trató con 2M de NH₃/MeOH (2 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se maduró a temperatura ambiente por 16 h. La mezcla se evaporó, se adsorbió en sílice y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con MeOH/DCM (3-6%), con las fracciones deseadas combinadas y evaporadas para proporcionar el compuesto del título (184 mg).

Método de LCMS: Método 5, RT: 2,25 min, MI: 213 [M+1]

Síntesis de derivados aminopirazol

65

Síntesis de 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (F51)



Esquema 13

Etapa 1

Síntesis de 5-(4-cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (F41)

A una solución fría de éster metilo de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico (12,5 g, 62,90 mmol) y ACN anhidro (3,6 mL, 69,19 mmol) en tolueno anhidro (50 mL) bajo nitrógeno a 0 °C, se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 3 g, 75,48 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 minutos y después a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y H₂O. La fase acuosa se ajustó a pH 7 mediante adición a manera de gotas de 2M de solución acuosa de HCl y después se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se filtró a través de papel de filtro tratado con sílica y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (14,6 g). Este material se usó directamente en la subsecuente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Etapa2

Síntesis de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (F51)

5-(4-Cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (7,3 g, 35,15 mmol) se disolvió en EtOH (40 mL) y se añadió hidracina hidrato (1,7 mL 35,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas después de este tiempo la solución se concentró bajo presión reducida y se particionó entre H₂O y EtOAc. La fase orgánica se filtró a través de papel de filtro tratado con sílica, se concentró bajo presión reducida y se volvió a cristalizar de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (1,07 g). El licor madre se purificó sobre gel de sílice mediante el uso de un gradiente de EtOAc/hexano, 0-100 %. Las fracciones del producto requerido se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,25 g). Ambos lotes se combinaron para proporcionar el compuesto del título (3,32 g). Método de LCMS: Método 5, RT: 2,51 min, MI: 222/224 [M+1]

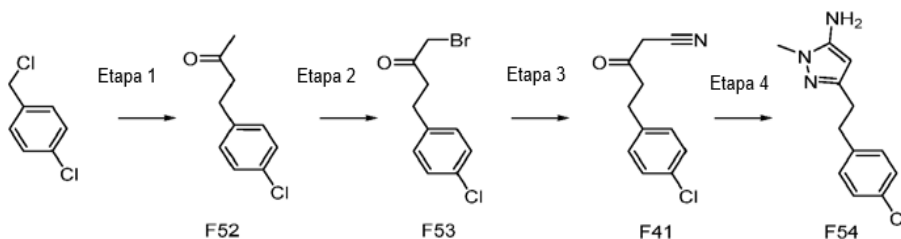
El siguiente producto intermedio (Tabla 12) se preparó mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F51 (Esquema 13):

Tabla 12

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F51-1		Método de LCMS: Método 5, RT: 2,20 min, MI: 188 [M+1]

Síntesis de derivados de metilo aminopirazol

Síntesis de 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-2-metilo-2H-pirazol-3-ilamina (F54)



Esquema 14

Etapa 1

Síntesis de 4-(4-cloro-fenilo)-butan-2-ona (F52)

- 5 4-Clorobencil cloruro (8,05 g, 50 mmol), K₂CO₃ (6,9 g, 50 mmol) y acetilacetona (5,2 mL, 50 mmol) en EtOH (50 mL) se mezclaron y se calentaron a reflujo durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se particionó entre H₂O y EtOAc; la fase orgánica separada, se filtró a través de papel de filtro tratado con silicona. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-40 %). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,2 g).
- 10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 2.86 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.14 (s, 3H)

Etapa 2

- 15 Síntesis de 1-bromo-4-(4-cloro-fenilo)-butan-2-ona (F53)

- Una solución de bromo (453 µL, 8,85 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió a manera de gotas durante 1 hora a una solución de 4-(4-cloro-fenilo)-butan-2-ona (1,57 g, 8,60 mmol) en MeOH (10 mL) a 0 °C. Una vez que el color naranja-rojo del bromo desapareció, se añadió H₂O (40 mL) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se particionó entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se filtró a través de papel de filtro tratado con silicona y se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-10 %), con las fracciones deseadas combinadas y concentradas bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2,17 g).
- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2.99-2.89 (m, 4H)

- 25 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2.99-2.89 (m, 4H)

Etapa 3

Síntesis de 5-(4-cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (F41)

- 30 A una solución de 1-bromo-4-(4-cloro-fenilo)-butan-2-ona (2,2 g 8,29 mmol) en EtOH (10 mL) se añadió una solución de cianuro de potasio (810 mg, 12,44 mmol) in H₂O (3 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se acidificó a pH 5 por adición de 1M de solución acuosa de HCl (4 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más, y después se concentró bajo presión reducida. El material residual se particionó entre EtOAc y H₂O y la fase orgánica se separó, se filtró a través de papel de filtro tratado con silicona y se concentró bajo presión reducida. Este material se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-40 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (464 mg).
- 35 Método de LCMS: Método 5, RT: 4,44 min, MI: 206/208 [M-1]

Etapa 4

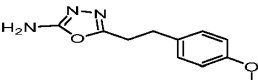
Síntesis de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-2-metilo-2H-pirazol-3-ilamina (F54)

- 45 Una solución de 5-(4-cloro-fenilo)-3-oxo-pentanitrilo (0,30 g, 1,44 mmol) y metilo hidracina (0,09 mL, 1,73 mmol) en MeOH (10 mL) se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 45 minutos. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-100 %) después MeOH/DCM (0-20 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (210 mg).
- 50 Método de LCMS: Método 5, RT: 2,55 min, MI: 236 [M+1]

Derivado de amino oxadiazol

El siguiente producto intermedio (Tabla 13) estaba disponible comercialmente:

55 Tabla 13

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F54-1		Comercialmente disponible

60

Síntesis de los Productos intermedios de heterociclo ácido carboxílico

65

La síntesis de productos intermedios carboxi-heterociclo de la fórmula general F6 se describe a continuación:



5

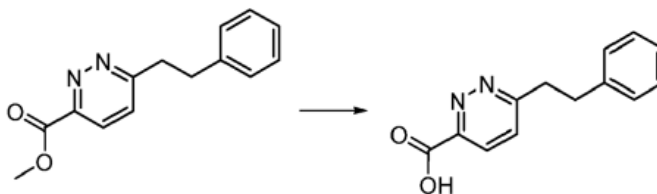
F6

Síntesis de derivado de piridazina ácido carboxílico

10

Síntesis de ácido 6-Fenetil-piridazina-3-carboxílico (F55)

15



20

F55

Esquema 15

25

A una solución de éster metilo de ácido 6-feniletíl-piridazina-3-carboxílico (242 mg, 1,0 mmol) en H₂O, THF y MeOH (1:1:1; 10 mL) se añadió LiOH (31 mg, 1,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se particionó entre H₂O y EtOAc y la fracción orgánica se eliminó. La capa acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con EtOAc y esta fracción orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (204 mg), que se usó en las reacciones posteriores sin más purificación.

30

Método de LCMS: Método 1, RT: 4,90 min, MI: 229 [M+1]

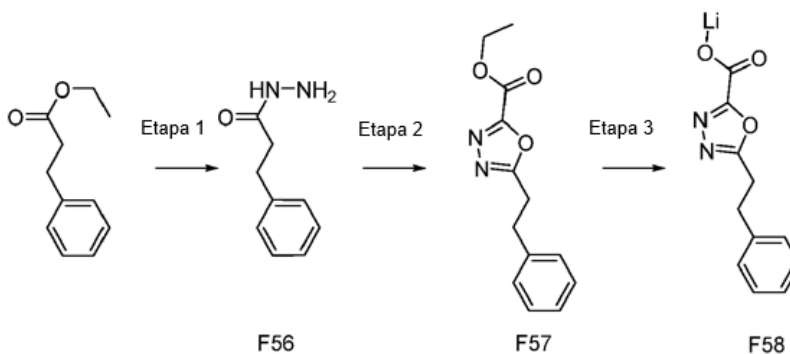
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13,73 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 3,31 (t, 2H) y 3,07 (t, 2H)

35

Síntesis de derivado de ácido carboxílico oxadiazol

Síntesis de Litio 5-feniletíl-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxilato (F58)

40



45

50

Esquema 16

55

Etapa 1

Síntesis de ácido 3-fenilo-propiónico hidracida (F56)

60

A una solución de etil éster de ácido 3-fenilo-propiónico (1,78 g, 10 mmol) en EtOH (20 mL) a temperatura ambiente se añadió hidracina monohidrato acuosa (5,44 mL, 100 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas, antes de concentrarse bajo presión reducida. Este material se particionó entre H₂O y EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.

65

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 - 7,22 (m, 2H), 7,21 - 7,18 (m, 3H), 6,80 (br s, 2H), 6,70 (br s, 1H), 2,97 (t, 2H), 2,45 (dd, 2H)

ambiente y la reacción se particionó entre EtOAc y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fracción orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-30 %) para proporcionar el compuesto del título (4,67 g).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,33 (q, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 1,29 (t, 3H)

Etapa 3

10 Síntesis de ácido 5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-carboxílico (F61)

Una solución de etil 5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-carboxilato (5,85 g, 20,9 mmol) y LiOH (0,506 g, 21,11 mmol) en $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2:1, 42 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y después se acidificó a pH 2 mediante adición a manera de gotas de solución acuosa 1M de HCl , y se volvió a extraer con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron después se lavaron con solución saturada acuosa de NaCl , se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (5,17 g).

15

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,98 (t, 2H)

20

Los siguientes productos intermedios (Tabla 13) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F61 (Esquema 17):

Tabla 14

25

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F61-1		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (t, 3H), 7,23 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,05 (t, 2H)
F61-2		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,88 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,97 (t, 2H)

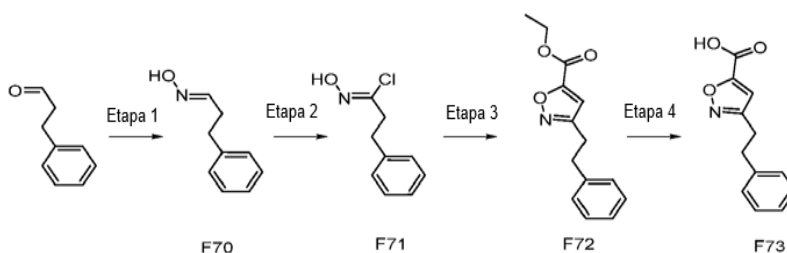
30

35

Síntesis de derivado de ácido carboxílico isoxazol

40 Síntesis de ácido 3-Fenetil-isoxazol-5-carboxílico (F73)

45



50

Esquema 21

Etapa 1

55

Síntesis de 3-fenilpropanal oxima (F70)

A una solución agitada de hidrocinnamaldehído (2,68 g, 20 mmol) y NEt_3 (11,1 mL, 80 mmol) en DCM (50 mL) se añadió hidroxilamina hidrocioruro (2,78 g, 40 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después la mezcla de reacción se añadió a solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM . Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-20 %) para proporcionar el compuesto del título (3,017 g).

60

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) [mezcla de E y Z isómeros en una relación de 1,1:1,0] δ 7,78 (br s, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,30 (t, 4H), 7,21 (t, 6H), 6,76 (t, 1H), 2,83 (t, 4H), 2,72 (dt, 2H), 2,53 (dt, 2H)

65

Síntesis de etil éster de ácido 5-feniletíl-tiazol-2-carboxílico (F63)

Una solución de 2-bromo-4-fenilo-butirinaldehído (1,532 g, 6,75 mmol) y etil tiooxamato (0,9 g, 6,747 mmol) en EtOH (18 mL) se calentaron a reflujo durante 24 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se particionó entre H₂O y DCM y la capa orgánica se eliminó, se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-25 %) para proporcionar el compuesto del título (13,3 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 5,48 min, MI: 262 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,28 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,44 (q, 2H), 3,21 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 1,43 (t, 3H)

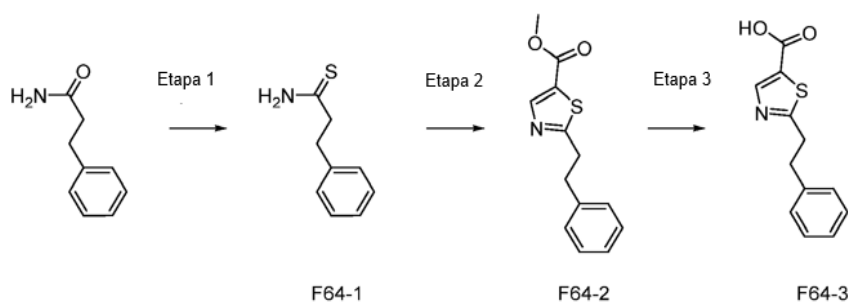
Etapa 3

Síntesis de ácido 5-feniletíl-tiazol-2-carboxílico (F64)

A una solución de etil éster de ácido 5-feniletíl-tiazol-2-carboxílico (0,015 g, 0,06 mmol) en H₂O/THF/MeOH (0,6 mL, 1:1:1) se añadió LiOH (0,001 g, 0,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se particionó entre H₂O y DCM y se eliminó la fracción orgánica. La capa acuosa se acidificó a pH 2 mediante adición a manera de gotas de solución acuosa 1M de HCl y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13 mg), que se usó en reacciones posteriores sin más purificación.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 3,23 (dd, 2H), 3,01 (dd, 2H)

ácido 2-Feniletíl-tiazol-5-carboxílico (F64-3)



Esquema 19

Etapa 1

Síntesis de 3-fenilpropanotioamida (F64-1)

DCM (20 mL) se añadió a un matraz que contiene reactivo de Lawesson (2,022 g, 5,00 mmol). 3-Fenilpropanamida (1,492 g, 10,00 mmol) se disolvió en DCM (20 mL), se añadió a la suspensión, y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (DCM) para proporcionar el compuesto del título (1,07 g).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (t, 2H), 7,24 - 7,21 (m, 3H), 3,12 (t, 2H), 2,95 (t, 2H)

Etapa 2

Síntesis de éster metilo de ácido 2-feniletíl-tiazol-5-carboxílico (F64-2)

Una solución de 3-fenilpropanotioamida (1,049 g, 6,35 mmol) y etil 2-cloro-3-oxopropanoato (392 µL, 3,175 mmol) en DMF (6,4 mL) se calentó a 95 °C durante 48 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió agua fría (10 mL). La mezcla de reacción se ajustó a pH 8 mediante adición lenta de bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con Et₂O, se lavó con agua, solución saturada acuosa de NaCl, se secó (sulfato de sodio), filtró y concentró bajo presión reducida. Este material se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-25 %). Las fracciones deseadas se combinaron y secaron bajo presión reducida después de volvieron a purificar por cromatografía en columna (DCM/ciclohexano; 25-100 %) para proporcionar el compuesto del título (0,036 g).

Método de LCMS: Método 1, RT: 5,36 min, MI: 248 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 7,30 (t, 2H), 7,24 - 7,19 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,34 (dd, 2H), 3,13 (dd, 2H)

Etapa 3

Síntesis de ácido 2-feniletíl-tiazol-5-carboxílico (F64-3)

Los siguientes productos intermedios (Tabla 14) se prepararon mediante el uso de un método similar al descrito para el producto intermedio F67 (Esquema 20):

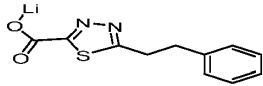
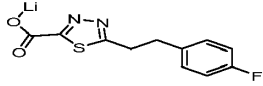
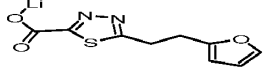
Tabla 15

5

10

15

20

Número del producto intermedio	Estructura	Datos
F67-1		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 - 7,18 (m, 5H), 3,29 (dd, 2H), 3,00 (dd, 2H)
F67-2		Método de LCMS: Método 3, RT: 2,06 min, MI: 253 [M+1]
F67-3		$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (dd, 1H), 6,33 (dd, 1H), 6,13 (dd, 1H), 3,30 (dd, 2H), 3,04 (dd, 2H)

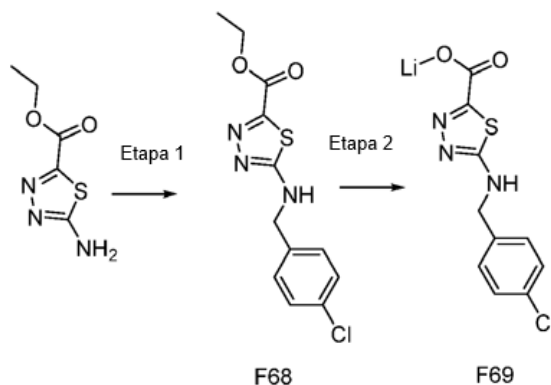
Síntesis de litio; 5-(4-cloro-bencilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato (F69)

25

30

35

40



Esquema 21

Etapa 1

45

Síntesis de etil éster de ácido 5-(4-cloro-bencilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (F68)

Una suspensión de etil éster de ácido 5-amino-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (0,30 g, 1,75 mmol), TFA (0,27 mL, 3,50 mmol), 4-clorobenzaldehído (0,27 g, 1,93 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,45 g, 2,10 mmol) en isopropanol (3,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después a 70 °C durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con EtOAc/ciclohexano (0-50 %) para proporcionar el compuesto del título (44 mg).

Método de LCMS: Método 3, RT: 4,81 min, MI: 298 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,41 (q, 2H), 1,39 (t, 3H)

55

Etapa 2

Síntesis de litio; 5-(4-cloro-bencilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato (F69)

60

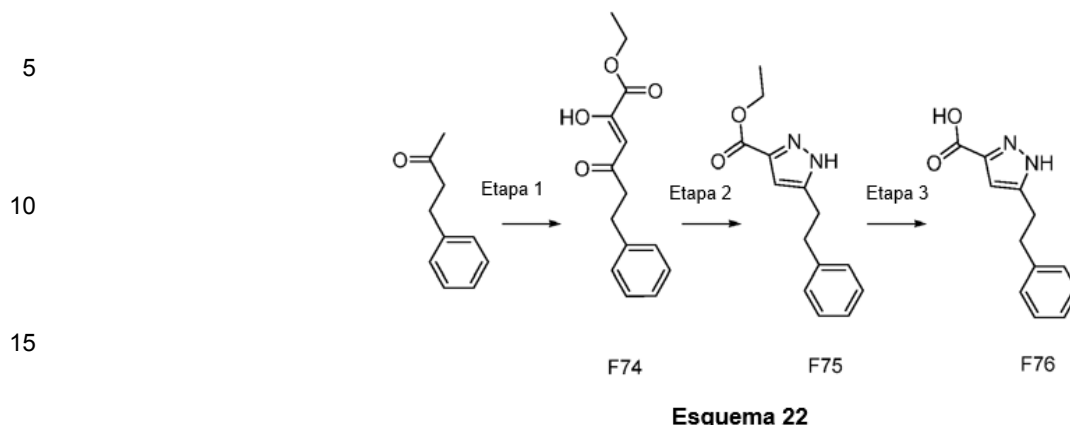
Una suspensión de etil éster de ácido 5-(4-cloro-bencilamino)-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (0,10 g, 0,34 mmol) y LiOH (0,02 g, 0,68 mmol) en EtOH / H_2O (2:1, 3,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida y se mezcló azeotrópicamente tres veces con tolueno para proporcionar el compuesto del título (95 mg).

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (t, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,40 (d, 2H)

65

Síntesis de derivado de ácido carboxílico pirazol

Síntesis de ácido 5-Fenetil-1H-pirazol-3-carboxílico (F76)



Etapa 1

Síntesis de etil éster de ácido (Z)-2-hidroxi-4-oxo-6-fenilo-hex-2-enoico (F74)

25 A una solución agitada de EtOH (1 mL) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (60 % en aceite mineral, 131 mg, 3,266 mmol). Fenil-4-butan-2-ona (0,371 g, 2,5 mmol) y dietiloxalato (338 µL, 2,5 mmol) se mezclaron juntos y después se añadió a la solución fría de etóxido de sodio. Después de 5 minutos de agitación a 0°C, la mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos la mezcla de reacción se solidificó y se añadió EtOH (2 mL). Después de 16 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se detuvo con 1M de HCl y se extrajo con DCM (x2). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo por purificación por cromatografía rápida de columna, eluyendo con DCM/ciclohexano (1:1) el compuesto del título (244 mg).

30 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 14,37 (br s, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,22 - 7,19 (m, 3H), 6,35 (m, 1H), 4,34 (q, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,82 (dd, 2H), 1,37 (t, 3H)

Etapa 2

Síntesis de etil éster de ácido 5-feniletíl-1H-pirazol-3-carboxílico (F75)

40 A una solución de etil éster de ácido (Z)-2-hidroxi-4-oxo-6-fenilo-hex-2-enoico (0,122 mg, 0,491 mmol) en AcOH (1 mL) se añadió hidracina monohidrato (24 µL, 0,496 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, y se añadió solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio hasta que cesó la generación de gas. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con dos alícuotas adicionales de EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/DCM, 0-5 %) obtuvo el compuesto del título (93 mg).

45 Método de LCMS: Método 1, RT: 5,33 min, MI: 245 [M+1]
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10,32 (br s, 1H), 7,31 - 7,26 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 4,37 (q, 2H), 3,01 (dd, 2H), 2,97 (dd, 2H), 1,38 (t, 3H)

Etapa 3

Síntesis de ácido 5-feniletíl-1H-pirazol-3-carboxílico (F76)

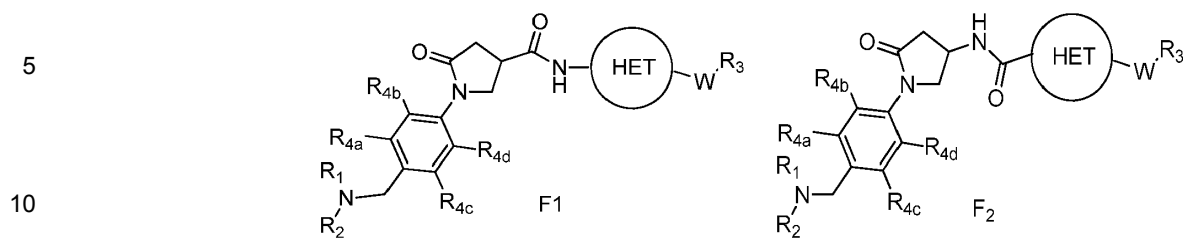
55 Una solución de etil éster de ácido 5-feniletíl-1H-pirazol-3-carboxílico (330 mg, 1,351 mmol) en solución acuosa 2M de NaOH (10,1 mL, 20,265 mmol) y EtOH (10 mL, 1:1) se calentó a 90 °C durante 16 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre H₂O y EtOAc. La fracción orgánica se eliminó y la capa acuosa se acidificó a pH 2 y se extrajo con EtOAc. Esta fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (2:1 mezcla de 1H y 2H isómeros, 54 mg).

60 Método de LCMS: Método 1, RT: 4,67 min, MI: 217 [M+1]
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,96 (br s, 0,65H), 12,48 (br s, 0,35H), 7,26 (t, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,19 (s, 0,65H), 6,15 (s, 0,35H), 2,89 (br s, 4H)

Compuestos Ilustrativos

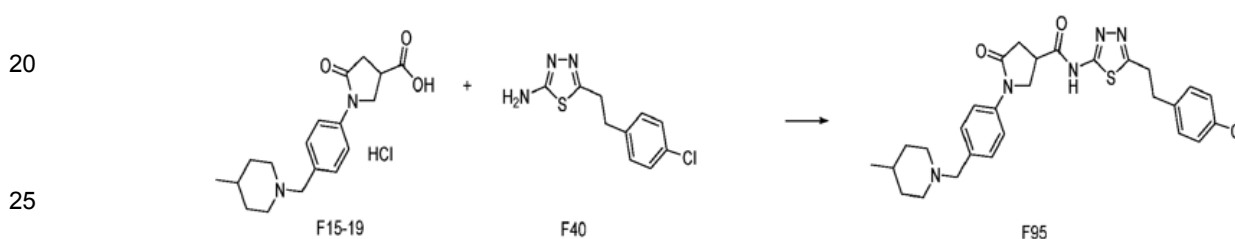
65

Los compuestos de ejemplo de la fórmula F1 y F2 se prepararon mediante el uso de los métodos de acoplamiento que se describen a continuación (Métodos de Acoplamiento A-G):



Método de Acoplamiento A (CM A) [HBTU]- Ácido carboxílico-pirrolidinona

15 Síntesis de ácido 1-[4-(4-metilo-piperidin-1-ilmetil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida (F95)



Esquema 23

30 A una solución de ácido 1-[4-(4-metilo-piperidin-1-ilmetil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreto (204 mg, 0,578 mmol) en DMA (15 mL) se añadió HBTU (549 mg, 1,45 mmol) y DIPEA (302 μ L, 1,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, antes de la adición de 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (69 mg, 0,289 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado acuoso y después con H₂O. La fracción orgánica se pasó a través un cartucho de separación de fases y se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con EtOAc (100 %) luego MeOH/DCM (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (113 mg).

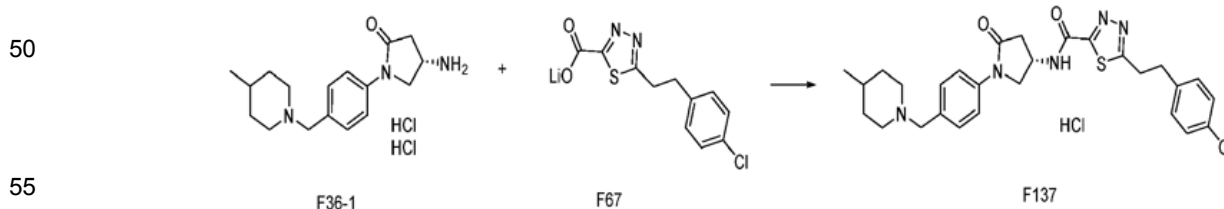
Método de LCMS: Método 1, RT: 3,54 min, MI: 538 [M+1]

35

40 ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,64 (br s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (m, 4H), 4,07 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,30 (t, 2H oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,74 (m, 3H), 1,88 (br m, 2H), 1,53 (br d, 2H), 1,30 (br m, 1H), 1,09 (m, 2H), 0,86 (d, 3H)

Método de Acoplamiento B (CM B) [HBTU]- Amino-pirrolidinona

45 Síntesis de 1-[4-[(S)-4-((5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carbonil)-amino)-2-oxo-pirrolidin-1-il]-bencil]-4-metilo-piperidina hidrocloreto (F137)



Esquema 24

60 Una solución de (S)-4-amino-1-[4-(4-metilo-piperidin-1-ilmetil)-fenilo]-pirrolidin-2-ona; bis hidrocloreto (90 mg, 0,25 mmol), litio; 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato (137 mg, 0,50 mmol), HBTU (190 mg, 0,50 mmol) y NMM (82 μ L, 0,75 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró después bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-20 %). Las fracciones deseadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida después el material residual se particionó entre EtOAc y solución saturada acuosa de NaHCO₃. La fracción orgánica se lavó con solución saturada acuosa de NaCl, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida. Este material se agitó con 2M de HCl en Et₂O durante

65

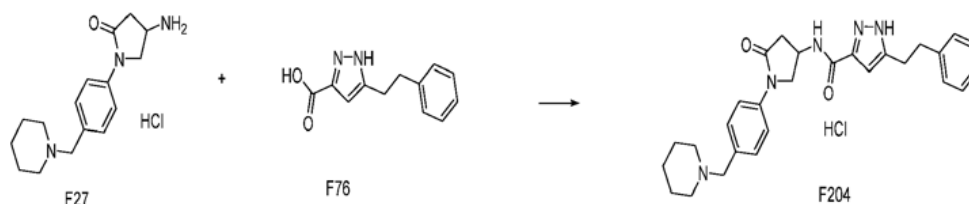
1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida, y el residuo se mezcló azeotrópicamente tres veces con éter y se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto del título (60 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, MI: 538 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,46 (dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,13 (dd, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,82 (br d, 2H), 2,69 (dd, 1H), 1,92 (t, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,34 (br s, 1H), 1,27 - 1,22 (m, 2H), 0,91 (d, 3H)

Método de Acoplamiento C (CM C) [EDC]

Síntesis de ácido 5-feniletil-1H-pirazol-3-carboxílico [5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-amida hidrocloreto (F204)



Esquema 25

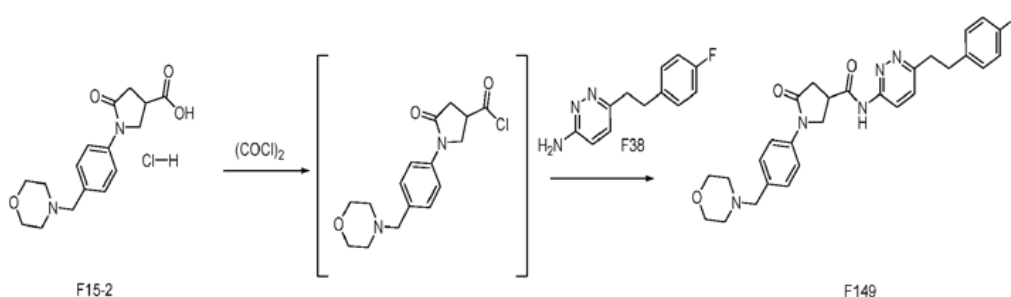
Una solución de 4-amino-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona; hidrocloreto (87 mg, 0,25 mmol), ácido 5-feniletil-1H-pirazol-3-carboxílico (54 mg, 0,25 mmol), HOBt (34 mg, 0,25 mmol), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida hidrocloreto (48mg, 0,25 mmol) y NMM (82 µL, 0,75 mmol) en DMF (5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución saturada acuosa de NaCl se añadió después y el precipitado resultante se aisló mediante filtración de succión. El sólido resultante se disolvió en DCM, se pasó a través un cartucho de separación de fases y se concentró bajo presión reducida. La purificación del material residual se realizó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-20 %) y las fracciones deseadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se agitó con 2M de HCl en Et₂O durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se mezcló azeotrópicamente con éter (x 3) y se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 24 horas para dar el compuesto del título (56 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 2,95 min, MI: 472 [M+1]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,01 (dd, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,63 (dd, 1H), 2,49 (br s, 4H), 1,78 (br s, 4H), 1,46 (br s, 2H)

Método de Acoplamiento D (CM D) [oxalil cloruro]

Síntesis de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {6-[2-(4-fluoro-fenilo)-etil]-piridazin-3-il}-amida (F149)



Esquema 26

ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreto (265 mg, 0,778 mmol) se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con DMF (0,0500 mL). Se añadió cloruro de oxalilo (200 µL, 2,33 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el producto bruto se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con 6-[2-(4-fluorofenil)-etil]-piridazin-3-ilamina (169 mg, 0,778 mmol) y NEt₃ (323 µL, 2,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas después la mezcla de reacción se particionó entre DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se pasó a través un cartucho de separación de fases y se saturó bajo presión reducida. El material residual se disolvió en DCM

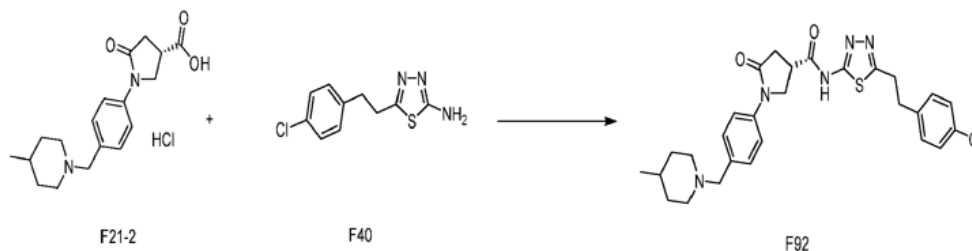
y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-10 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (133 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,11 min, MI: 504 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,33 - 7,21 (m, 4H), 7,11 - 7,04 (m, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,14 (t, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,31 (s, 4H).

Método de Acoplamiento E (CM E) [TBTU]

Síntesis de ácido (S)-1-[4-(4-metilo-piperidin-1-ilmetil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida (F92)



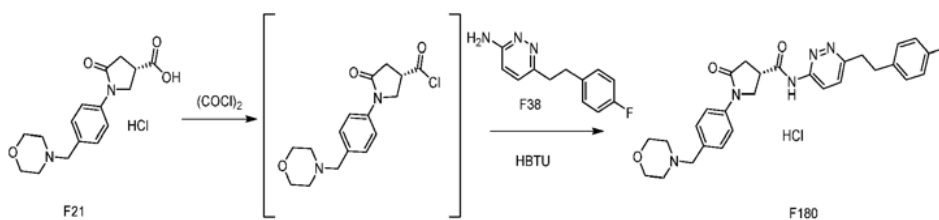
Esquema 27

A una solución de ácido 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (2,00 g, 8,34 mmol), (S)-1-[4-(4-metilo-piperidin-1-ilmetil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreto (4,22 g, 12,52 mmol) y NEt₃ (2,11 g, 20,85 mmol) en DMF (40 mL) se añadió TBTU (4,69g, 14,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM (100 ml), y se lavó con solución de NaHCO₃ saturado acuoso (250 mL). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material residual se cargó en gel de sílice y se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-10 %). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,04 g).

Método de LCMS: Método 6, RT: 4,3 min, MI: 538/540 [M+1]

Método de Acoplamiento F (CM F) [método mezclado]

Síntesis de (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida hidrocloreto (F180)



Esquema 28

ácido (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico hidrocloreto (0,15 g, 0,4400 mmol) se suspendió en DCM (2 mL) y se trató con DMF (0,0500 mL). Se añadió cloruro de oxalilo (0,11 mL, 1,32 mmol) en forma de gotas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas. 1,4-Dioxano (1 mL) se añadió después seguido por NEt₃ (120 µL, 0,880 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material residual se disolvió en DCM (2 mL) y se trató con 6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il-1-amina (0,1 g, 0,4400 mmol) y NEt₃ (0,18 mL, 1,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y se añadió después HBTU (0,17 g, 0,440 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de este tiempo, la mezcla se particionó entre DCM y solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se eliminó, se lavó con H₂O y solución saturada acuosa de NaCl, se secó (MgSO₄), filtró y concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna, eluyendo con MeOH/DCM (0-10%) con las fracciones relevantes combinadas y concentradas bajo presión reducida. El material residual se disolvió en DCM (1 mL) y se trató con 2M de HCl en Et₂O (1,0 mL, 0,440 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de este tiempo, los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el sólido se trituró con Et₂O y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (115 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 2,98 min, MI: 504 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,92 (br d, 2H), 3,75 (br t, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 4H), 3,08 - 2,99 (m, 4H), 2,88 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H)

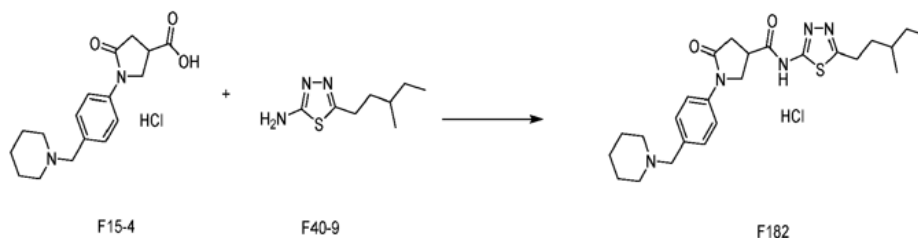
5

Método de Acoplamiento G (CM G) [HBTU más NEt₃]

Síntesis de ácido 5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-carboxílico [5-(3-metilo-pentil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amida; hidrocloreto (F182)

10

15



20

Esquema 29

25

Una mezcla de ácido 5-oxo-1-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-carboxílico; hidrocloreto (0,100 g, 0,296 mmol) y 5-(3-metilo-pentil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (0,060 g, 0,326 mmol) en DMF (3 mL) se trató con NEt₃ (90 µL, 0,651 mmol) y HBTU (146 mg, 0,385 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se diluyó con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó y concentró bajo presión reducida. La solución de DMF resultante se añadió a manera de gotas a un vaso de precipitados que contenía agua con hielo (200 mL), con agitación. La mezcla se agitó durante 15 minutos después el precipitado se colectó por filtración y se lavó con H₂O. El material se volvió a disolver en DCM, se lavó con H₂O, se secó y concentró bajo presión reducida. El residuo se secó adicionalmente bajo presión reducida a 40 °C durante 20 horas. Esto se disolvió después en DCM y se trató con 2M de HCl en Et₂O (2 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos después los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se trituró en Et₂O y se secó bajo presión reducida a 40 °C durante 16 horas para proporcionar el compuesto del título (72 mg).

30

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,44 min, MI: 468 [M-1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,25 (d, 2H), 3,15 (s, 1H), 3,02 - 2,87 (m, 3H), 2,82 - 2,74 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,15 (m, 1H), 0,87 (d, 3H), 0,82 (t, 3H)

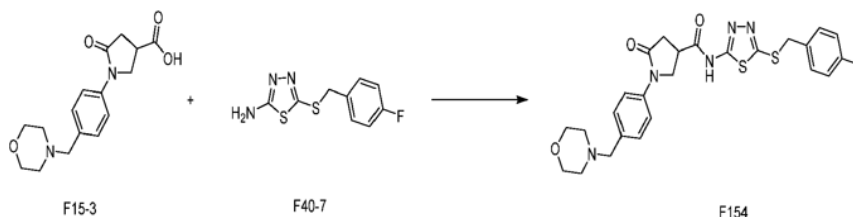
35

Método de Acoplamiento H (CM H) [HATU]

40

Síntesis de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico [5-(4-fluoro-bencilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-il]-amida (F154)

45



50

Esquema 30

55

ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (50 mg, 0,150 mmol) y HATU (113 mg, 0,300 mmol) se disolvieron en DCM (10 mL) y se trataron con DIPEA (53 µL, 0,300 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. 2-Amino-5-(4-fluorobenciltio)-1,3,4-tiadiazol (43 mg, 0,180 mmol) y DIPEA(53 µL, 0,300 mmol) se añadieron después y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó sobre gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 0-100 % de EtOAc/hexano y después 0-10 % de MeOH/DCM. Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron bajo presión reducida después se purificaron adicionalmente por LCMS preparativa dirigida por masas. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4 mg).

60

Método de LCMS: Método 5, RT: 2,64 min, MI: 528 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H), 7,29 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,22 (d, 2H), 3,83 (t, 1H), 3,71 (br m, 4H), 3,49 (br s, 2H), 3,07 (dd, 2H), 2,46 (br s, 4H)

65

Síntesis de compuestos que contienen enlazadores de amina

Los compuestos F216 y F181 se prepararon como se describe a continuación en el Esquemas 31 y 32:

Síntesis de 4-({5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil}-amino)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona; hidrocloreto (F183)

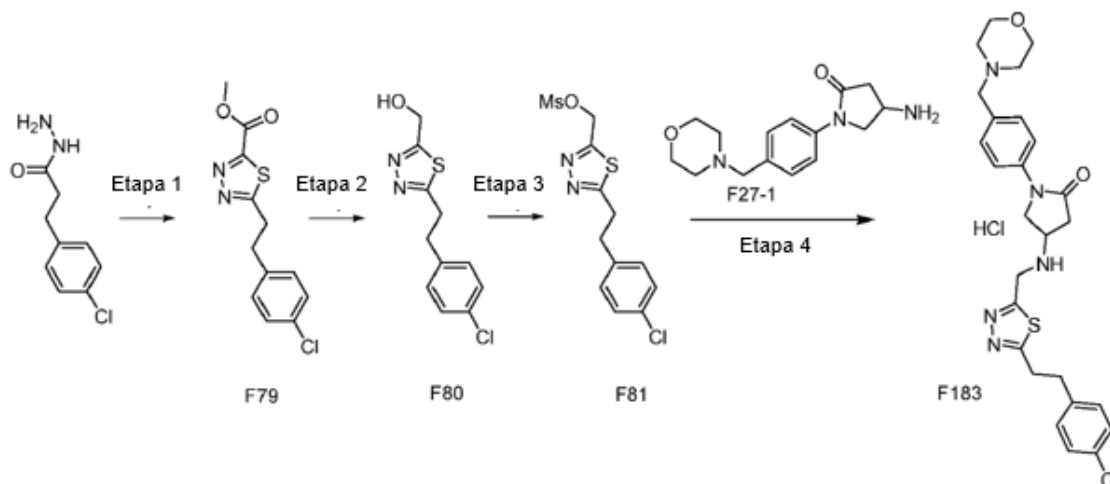
5

10

15

20

25



Esquema 31

Etapa 1

30 Síntesis de éster metilo de ácido 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (F79)

A una mezcla de ácido 3-(4-cloro-fenilo)-propiónico hidracida (5 g, 25,2 mmol) y NEt_3 (7 mL, 50,4 mmol) en DCM (30 mL) se añadió metilo cloroacetato (2,4 mL, 26,4 mmol) durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (5 mL) y la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (10 mL), se secó (MgSO_4), filtró, y concentró bajo presión reducida. Este residuo se disolvió en THF anhidro (25 mL) y a esta solución se añadió reactivo de Lawesson (7,9 g, 19,400 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 5 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el material residual se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con DCM/MeOH (0-10 %) para proporcionar el compuesto del título (2,20 g).

40 Método de LCMS: Método 1, RT: 4,81 min, MI: 283 [M+1]

Etapa 2

45 Síntesis de {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-metanol (F80)

A una solución de éster metilo de ácido 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico (2,01 g, 7,1 mmol) en EtOH (25 mL) se añadió borohidruro de sodio (537 mg, 14,2 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo se particionó entre H_2O (50 ml) y DCM (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con H_2O , se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,80 g).

50 Método de LCMS: Método 1, RT: 4,32 min, MI: 255 [M+1]

Etapa 3

55 Síntesis de [5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metilo metanosulfonato (F81)

A una mezcla de {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-metanol (1,8 g, 7,05 mmol) y NEt_3 (3 mL, 21,15 mmol) en DCM (40 mL) a 0 °C se añadió metanosulfonil cloruro (1,2 mL, 15,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora después se añadió H_2O y la capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,20 g).

60 Método de LCMS: Método 1, RT: 4,48 min, MI: 333 [M+1]

Etapa 4

65 Síntesis de 4-({5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil}-amino)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona; hidrocloreto (F183)

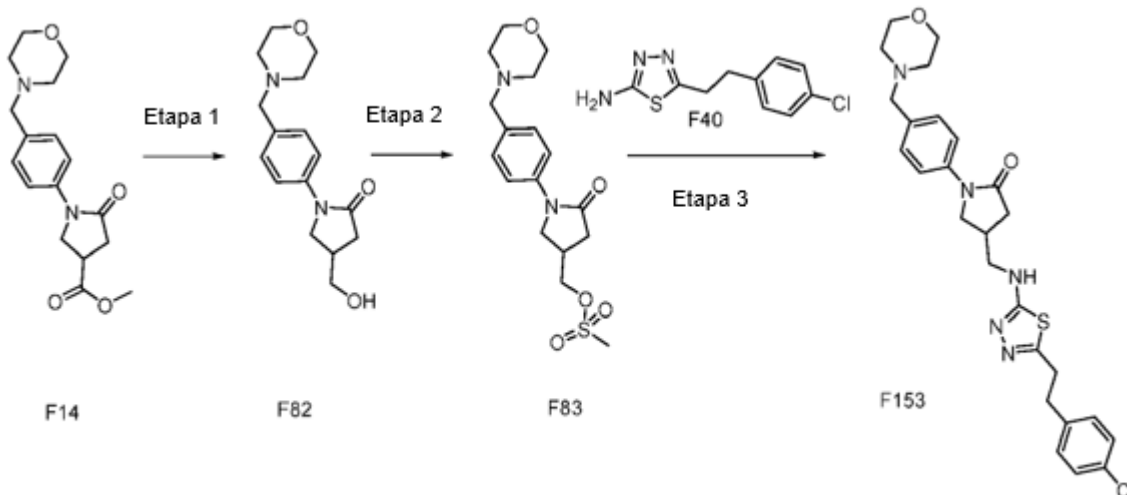
Método de Acoplamiento I (CM I) [alquilación]amino-pirrolidinona

A una mezcla de 4-amino-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona (290 mg, 1,04 mmol) y ácido metanosulfónico 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilmetil éster (380 mg, 1,14 mmol) en DMF (2 mL) se añadió NEt_3 (160 μl , 1,14 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM, se lavó con NaHCO_3 saturado, se secó (MgSO_4), filtró y concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó por cromatografía rápida de columna mediante el uso de un gradiente de 0-90 % de DCM/MeOH y las fracciones deseadas se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El material se disolvió después en DCM (5 mL) y se trató con 2M de HCl en Et_2O (2 mL). Los productos volátiles se evaporaron después bajo presión reducida y se trituraron con Et_2O para proporcionar el compuesto del título (17 mg).

Método de LCMS: Método 4, RT: 2,07 min, MI: 512 [M+1]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H)

Síntesis de 4-({5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino}-metilo)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona (F153)



Esquema 32

Etapa 1

Síntesis de 4-hidroximetil-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona (F82)

A una solución de metilester de ácido 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (0,401 g, 1,258 mmol) en EtOH (5 mL) se añadió borohidruro de sodio (0,143 g, 3,774 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,75 horas. La reacción se detuvo con H_2O y se agitó durante 16 horas. Un precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material bruto se purificó mediante el uso de una columna de 5 g SCX, que se lavó con MeOH y después con 2M de NH_3/MeOH . La segunda fracción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (250 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 4,87 (t, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,46 - 3,42 (m, 4H), 3,18 (d, 1H, subintegrado ligeramente), 2,60 (m, 1H), 2,33 - 2,26 (m, 5H)

Etapa 2

Síntesis de ácido metanosulfónico 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil éster (F83)

4-Hidroximetil-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona (0,976 g, 3,361 mmol) se disolvió en DCM (50 mL) y se trató con NEt_3 (2,33 mL, 16,805 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió metanosulfonyl cloruro (0,399 mL, 5,042 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 60 horas, y después se añadió solución de bicarbonato sódico saturado acuoso (150 ml). La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (3 x 100mL) después las orgánicas combinadas se secaron y concentraron bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía rápida de columna eluyendo con un gradiente de 0-5 % de MeOH/DCM para proporcionar el compuesto del título (803 mg).

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,60 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 4,30 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,23 (s 3H), 2,87 (m, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 5H)

Etapa 3

Síntesis de 4-({5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamino}-metilo)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-2-ona (F153)

Método de Acoplamiento J (CM J) [alquiloation]amino-tiadiazol

Una mezcla de ácido metanosulfónico 1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-ilmetil éster (500 mg, 1,36 mmol), 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (293 mg, 1,22 mmol) y K_2CO_3 (281 mg, 2,04 mmol) en DMF (12 mL) se agitó a 80 °C durante 16 horas y después a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H₂O (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó después (papel de separación de fases). La purificación se realizó por LCMS preparativa dirigida por masas y las fracciones deseadas se secaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante el uso de una columna SCX, que se lavó con MeOH y después se eluyó el producto con 1M de NH₃/MeOH. La segunda fracción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (40 mg).

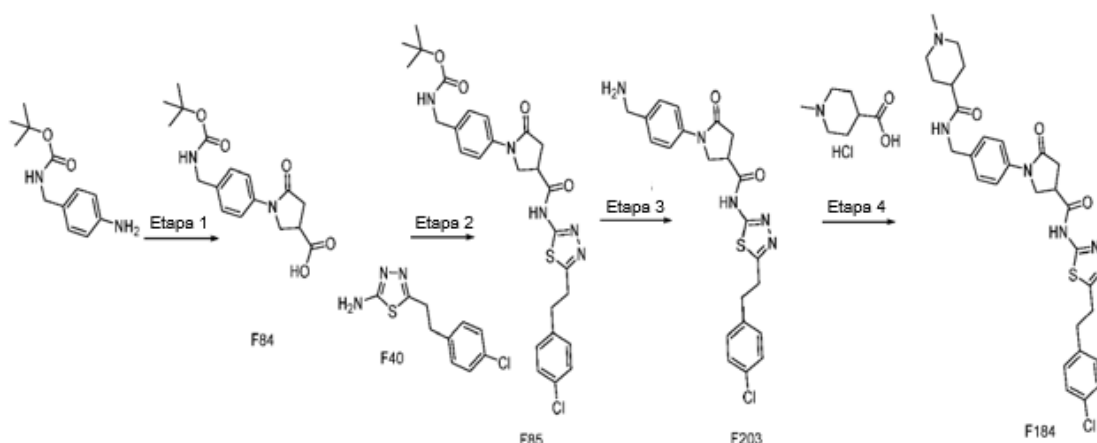
Método de LCMS: Método 5, RT: 2,59 min, MI: 512 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 6H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 5H)

Síntesis de compuestos en donde uno de R₁ o R₂ es C(O)R_a, en donde R₁, R₂ y R_a son como se definieron en la presente descripción anteriormente

El compuesto F184 se preparó como se describe a continuación en el Esquema 33:

Síntesis de ácido 1-Metil-piperidina-4-carboxílico 4-(4-{5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida (F184)



Esquema 33

Etapa 1

Síntesis de ácido 1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (F84)

4[(N-Boc)aminometil]anilina (0,95 g, 4,274 mmol), ácido itacónico (0,56 g, 4,304 mmol) y tolueno (10 mL) se combinaron y calentaron a 100 °C durante 4 horas después se enfriaron a temperatura ambiente. Se añadió MTBE (4 ml) y esta mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Se añadió la solución de NaOH 1 M (10 ml) y las capas se separaron. La fracción orgánica se lavó con 1M de NaOH solución (10 mL) después las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con MTBE (20 mL). La capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 6 con HCl conc., después a pH 4 con solución saturada de citrato de sodio. El sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con H₂O (2 x 2 mL) y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,95 g).

Método de LCMS: Método 6, RT: 5,10 min, MI: 333 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,82 (br s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 4,09 (d, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 1,39 (s, 9H)

Etapa 2

Síntesis de ácido [4-(4-{5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-bencil]-carbámico terc-butil éster (F85)

ácido 1-[4-(terc-Butoxicarbonilamino-metilo)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico (1,18 g, 3,529 mmol) se disolvió en DMA (20 mL) después se añadieron HBTU (3,355 g, 8,823 mmol) y DIPEA (1,232 mL, 7,058 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (423 mg, 1,764 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente después se añadió NaHCO₃ y el precipitado

resultante se aisló por filtración y se lavó con H₂O para proporcionar el compuesto del título (2,065 g).
Método de LCMS: Método 3, RT: 4,37 min, MI: 556 [M+1]

Etapa 3

Síntesis de ácido 1-(4-aminometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-clorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida (F203)

[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoi]-2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencil]-carbámico ácido terc-butil éster (2,00 g, 3,597 mmol) se disolvió en DCM (20 mL) y se trató con 2M de HCl/Et₂O (10 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió HCl/Et₂O 2M (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con DCM y Et₂O. El sólido se disolvió en una mezcla de MeOH/DCM/DMSO y se purificó mediante el uso de un cartucho SCX, lavando primero con MeOH y después eluyendo con 2M de NH₃/MeOH. La segunda fracción se concentró bajo presión reducida después el material se purificó por cromatografía rápida de columna mediante el uso de un gradiente de 0-10 % de MeOH/DCM. Las fracciones relevantes se combinaron y concentraron a presión reducida (0,67 g). 50 mg del residuo se purificó por LCMS preparativa dirigida por masas para proporcionar el compuesto del título (30 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,29 min, MI: 456 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H)

Etapa 4

Síntesis de ácido 1-metilo-piperidina-4-carboxílico 4-(4-{5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoi]-2-oxo-pirrolidin-1-il)-bencilamida (F184)

Método de Acoplamiento K (CM K) [HBTU]

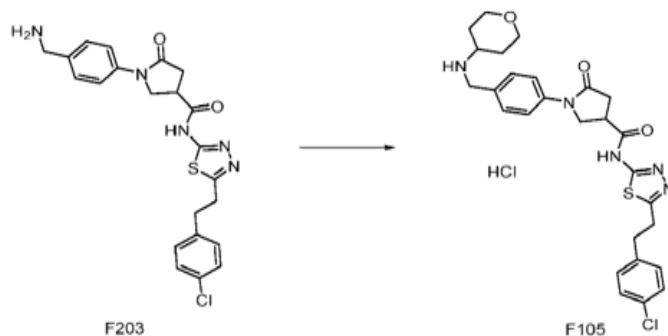
A una solución de ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico; hidrocioruro (95 mg, 0,526 mmol) en DMA (5 mL) se añadió HBTU (200 mg, 0,526 mmol) y DIPEA (192 µL, 1,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió ácido 1-(4-aminometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida (200 mg, 0,429 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas después se añadió solución saturada de NaHCO₃ y el precipitado blanco resultante se aisló por filtración. El precipitado se disolvió en H₂O, se extrajo con DCM, se pasó a través un cartucho de separación de fases y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (240 mg).

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,52 min, MI: 581 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (br m, 2H), 3,30 (t, 2H bajo el pico del agua), 3,13 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,74 (s, 3H)

Síntesis de compuestos en donde uno de R₁ o R₂ es H, en donde R₁ y R₂ son como se definieron en la presente descripción anteriormente

El compuesto F105 se preparó como se describe a continuación en el Esquema 34:



Esquema 34

Etapa 1

Síntesis de ácido 5-oxo-1-{4-[(tetrahidro-piran-4-ilamino)-metilo]-fenilo}-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida; hidrocloreto

que comienza a partir del compuesto F203 como se describió en el Esquema 33 anteriormente:

Se cargó un vial con ácido 1-(4-aminometil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida (0,199 g, 0,437 mmol), tetrahidro-4H-piran-4-ona (44 mg, 0,437 mmol), MP-CNBH₃ (2 mmol/g, 656 mg) y ácido acético (15 µL) en DCM (5 mL). Las reacciones se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y el filtrado se purificó por SCX, lavando primero con MeOH después eluyendo con 2M de NH₃/MeOH. La segunda fracción se concentró a presión reducida. El residuo se pasó a través de una almohadilla de sílice, se lavó con EtOAc después con 10 % de MeOH/DCM y los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (145 mg).

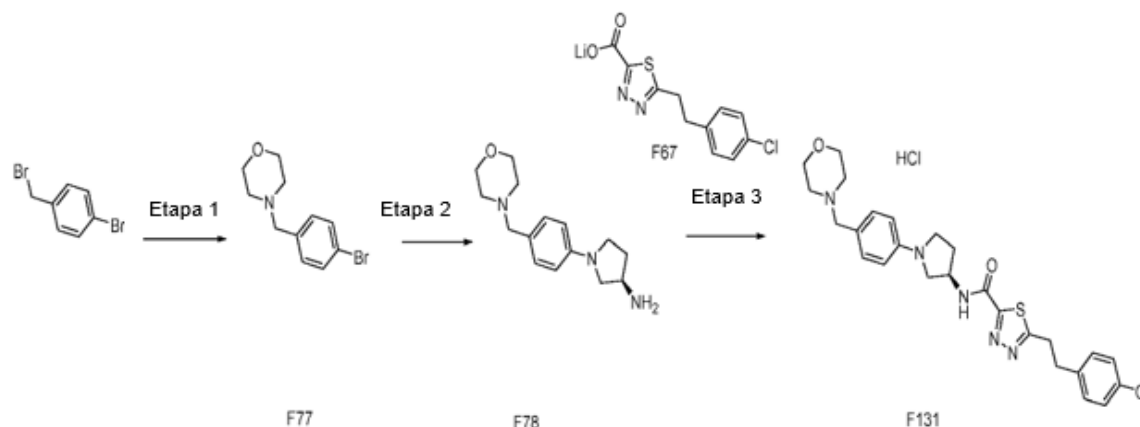
Método de LCMS: Método 3, RT: 3,86 min, MI: 540 [M+1]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,08 (m, 3H), 4,02 (t, 1H), 3,90 (dd, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,30 (m, 5H, oculto bajo el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 1,96 (br d, 2H), 1,59 (br m, 2H)

Síntesis del núcleo de pirrolidona

Los compuestos F131 y F167 se prepararon como se describe a continuación en el Esquemas 35 y 36:

Síntesis de ácido 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico [(R)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-amida (F131)



Esquema 35

Etapa 1

Síntesis de 4-(4-bromo-bencil)-morfolina (F77)

A una solución de 4-bromobencil bromuro (15 g, 60 mmol) en EtOH (200 mL) se añadió morfolina (6 mL, 66 mmol) y K₂CO₃ (33 g, 238 mmol) y la mezcla se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El material bruto se trató con Et₂O y la mezcla se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (13 g).

Método de LCMS: Método 1, RT: 1,20 min, MI: 256/258 [M+1]

Etapa 2

Síntesis de (R)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-ilamina (F78)

Una mezcla de 4-(4-bromo-bencil)-morfolina (460 mg, 1,8 mmol), (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidin (502 mg, 2,7 mmol), K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol), CuI (34 mg, 0,179 mmol) y L-prolina (104 mg, 0,9 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se particionó después entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM). El residuo se disolvió en 2 ml de TFA/DCM (1:2) y se agitó a temperatura ambiente, luego el disolvente se evaporó a presión reducida.

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,92 min, MI: 262 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05 (d, 2H), 6,43 (d, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,27 (m, 4H), 2,06 (m, 1H), 1,69 (m, 1H)

Etapa 3

5

Síntesis de ácido 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico [(R)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-amida hidrocioruro (F131)

10

Una mezcla de litio; 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato (193 mg, 0,074 mmol) y (R)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-ilamina (0,14 g, 0,542 mmol) en DMF 10 mL se trató con trietilamina (174 μL 1,247 mmol), seguido por adición de HBTU (268 mg, 0,704 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó después con DCM, se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secó y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM). El compuesto resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con 2M HCl en Et_2O (2 mL). Los productos volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título (65 mg).

15

Método de LCMS: Método 1, RT: 1,81 min, MI: 512 [M+1]

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,67 (br s, 1H), 9,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (dd, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 1H)

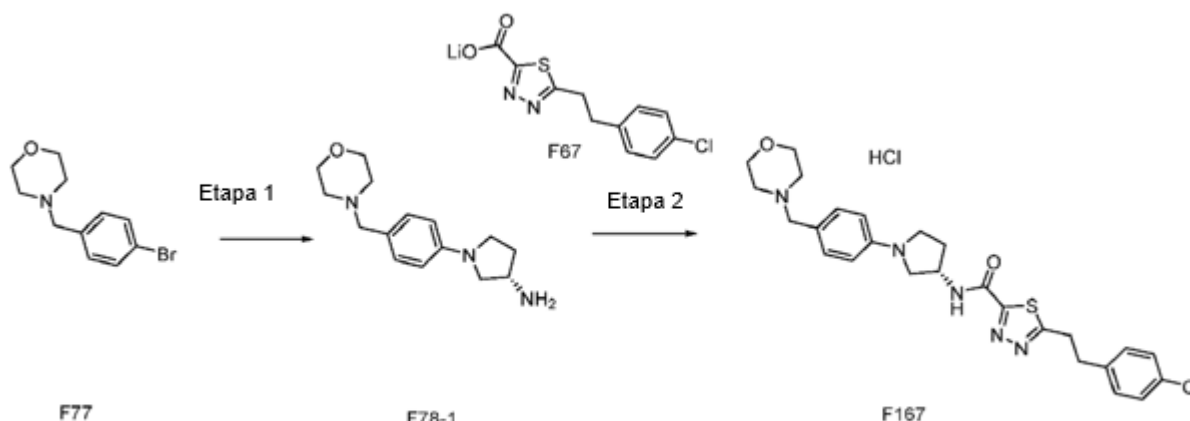
25

Síntesis de ácido 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico [(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-amida (F167)

30

35

40



Esquema 36

45

Etapa 1

Síntesis de (S)-1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-ilamina (F78-1)

50

Comenzando a partir de F77 como se describió anteriormente en el Esquema 35:

55

Una mezcla de 4-(4-bromo-bencil)-morfolina (460 mg, 1,8 mmol), (S)-(-)-3-(Boc-amino)pirrolidin (502 mg, 2,7 mmol), K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol), CuI (34 mg, 0,179 mmol) y L -prolina (104 mg, 0,9 mmol) en DMSO (10 mL) se calentó a 90 $^\circ\text{C}$ durante toda la noche. La mezcla de reacción se particionó después entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó (MgSO_4), se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en 4 ml de TFA/DCM (1:2). El disolvente se evaporó después a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (gradiente de 0-30 % de EtOAc en ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título.

60

Método de LCMS: Método 3, RT: 3,92 min, MI: 262 [M+1]

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,05 (d, 2H), 6,42 (d, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,36 (m, 2H), 3,32 (t, 2H), 2,29 (t, 2H)

65

Etapa 2

Síntesis de ácido 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxílico [(S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-il]-amida (F167)

5 Una mezcla de litio; 5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-carboxilato (193 mg, 0,704 mmol) y (S)-1-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-ilamina (0,14 g, 0,542 mmol) en DMF (10 mL) se trató con trietilamina (174 μ L, 1,274 mmol), seguido por adición de HBTU (268 mg, 0,704 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante una noche. La solución se diluyó después con DCM, se lavó con solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secó y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida de columna (gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM). El compuesto resultante se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con 2M HCl en Et_2O (2 mL). Los productos volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se trituró en Et_2O para proporcionar el compuesto del título (65 mg).

Método de LCMS: Método 7, RT: 3,94 min, MI: 512 [M+1]

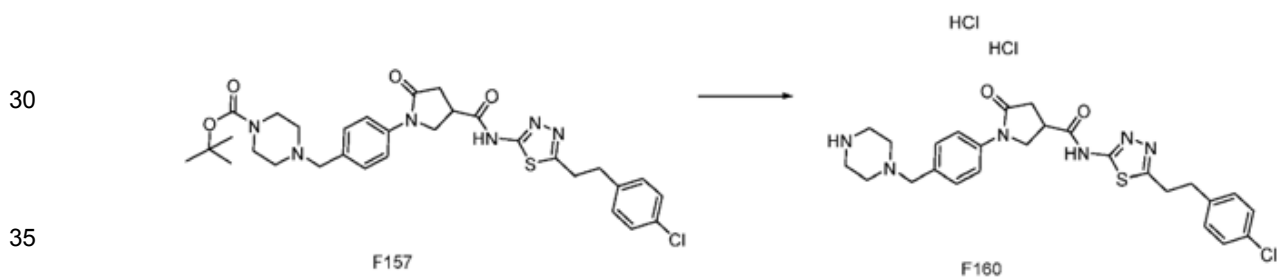
15 ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,91 (br s, 1H), 9,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,13

(m, 1H)

20 Síntesis de compuestos en donde R_1 o R_2 se unen para formar una piperazina

El compuesto F160 se preparó como se describe a continuación en el Esquema 37:

25 Síntesis de ácido 5-Oxo-1-(4-piperazin-1-ilmetil-fenilo)-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida; dihidrocloruro (F160)



Esquema 37

40 ácido 4-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoyl}-2-oxopirrolidin-1-il)-bencil]-piperazina-1-carboxílico terc-butil éster (20 mg, 0,032 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL) y se trató con 4N HCl/1,4-dioxano (0,5 mL). Se formó un precipitado inmediatamente por lo que los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se mezcló azeotrópicamente con tolueno, para proporcionar el compuesto del título (17 mg).

45 Método de LCMS: Método 1, RT: 3,31 min, MI: 525 [M+1]

Síntesis de compuestos en donde R_1 o R_2 se unen para formar un homopiperazina

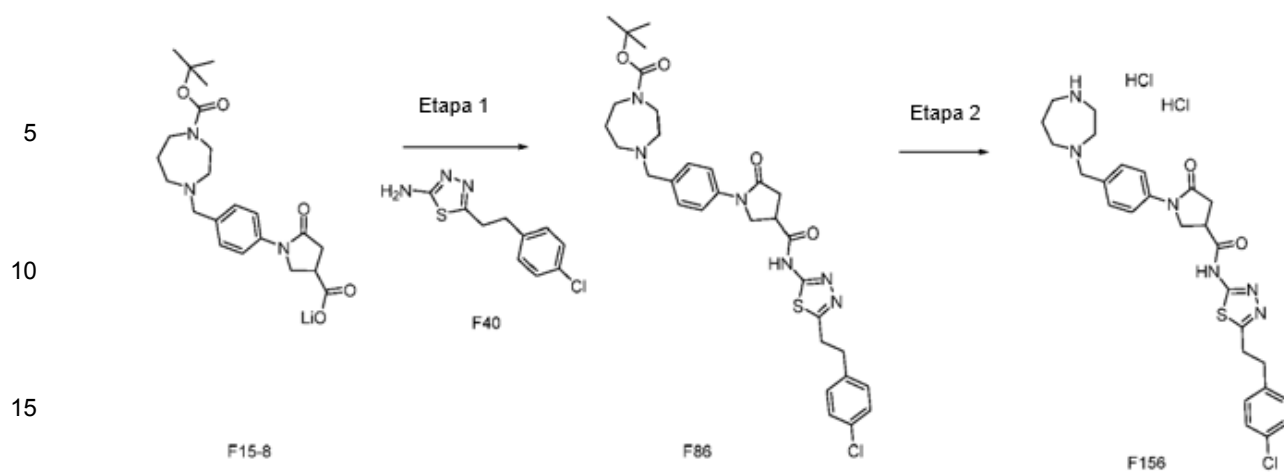
El compuesto F156 se preparó como se describe a continuación en el Esquema 38:

50 Síntesis de ácido 1-(4-[1,4]Diazepan-1-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida; dihidrocloruro (F156)

55

60

65



Esquema 38

Etapa 1

Síntesis de ácido 4-[4-(4-{5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-bencil]-[1,4]diazepane-1-carboxílico terc-butil éster (F86)

El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Método de Acoplamiento A mediante el uso de estos materiales:

Litio; 1-[4-(4-terc-butoxicarbonil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato (249 mg, 0,287 mmol), DMA (5 mL), HBTU (0,56 g, 1,468 mmol), DIPEA (308 μ L, 1,761 mmol) y 5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilamina (71 mg, 0,294 mmol).

Método de LCMS: Método 1, RT: 3,88 min, MI: 639 [M+1]

Etapa 2

Síntesis de ácido 1-(4-[1,4]diazepan-1-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida; dihidrocloruro (F156)

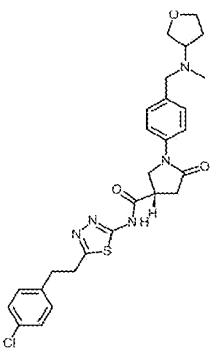
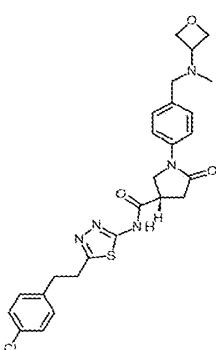
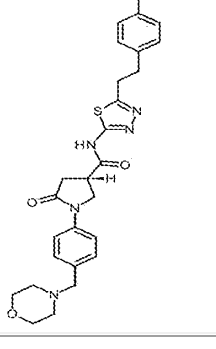
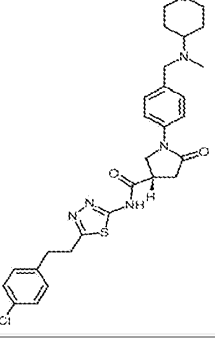
ácido 4-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-bencil]-[1,4]diazepane-1-carboxílico terc-butil éster (20 mg, 0,031 mmol) se disolvió en DCM (0,5 mL) y se trató con 4N de HCl/1,4-dioxano (0,5 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, los productos volátiles se eliminaron bajo presión reducida, después el residuo se lavó con Et₂O y se concentró de nuevo bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (33 mg).

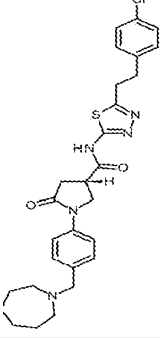
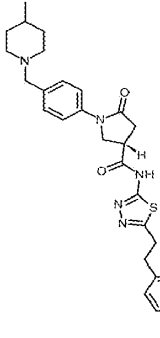
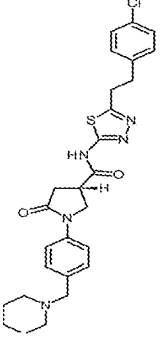
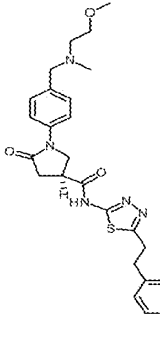
Método de LCMS: Método 1, RT: 2,62 min, MI: 539 [M+1]

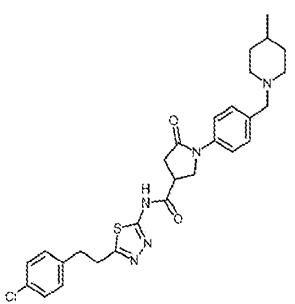
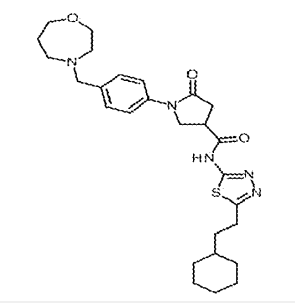
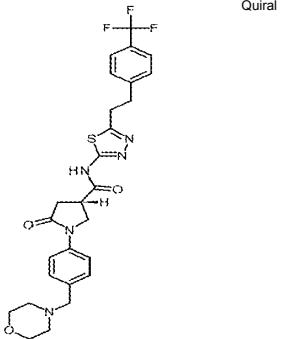
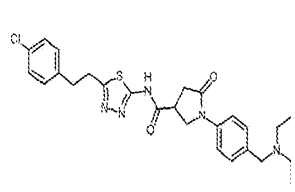
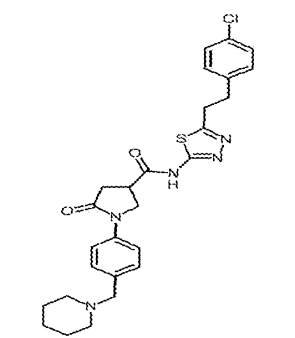
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,34 (br d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,15 (m, 2H).

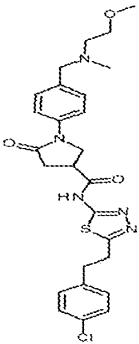
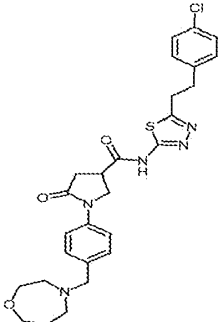
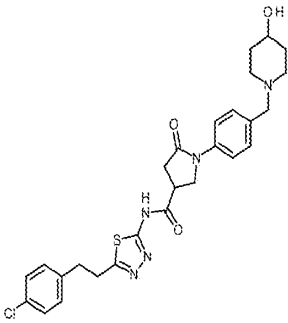
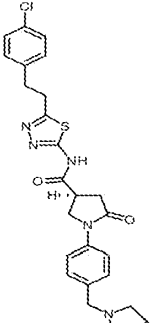
Los siguientes ejemplos (Tabla 16) se prepararon mediante el uso de los Métodos de Acoplamiento A-K descritos anteriormente:

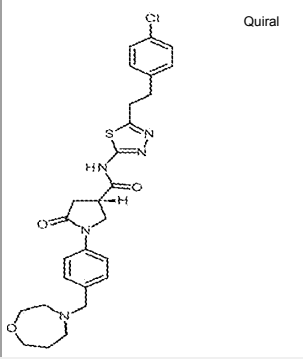
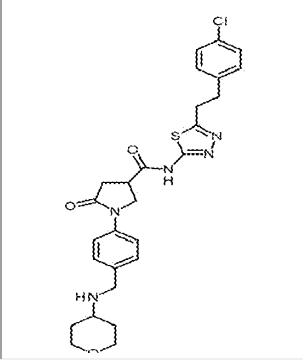
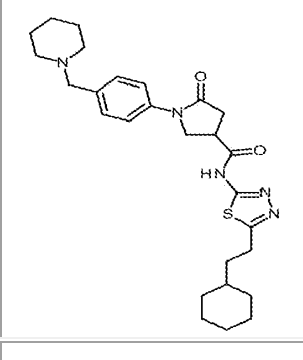
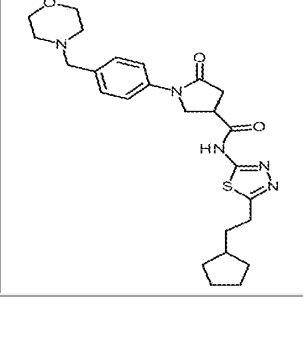
Tabla 16

					Caracterización	
5	Estructura	Sal	Método de Acoplamiento	Productos intermedios	Datos de LCMS	Datos de NMR
10	 <p>Quiral</p>	HCl	CM A	F21-8, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,31 min, MI: 540 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 10,12 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,34 (ddd, 2H), 4,21 - 4,08 (m, 3H), 4,03 - 3,95 (m, 3H), 3,59 (m, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,55 (dd, 2H), 2,23
20	 <p>Quiral</p>	-	CM A	F21-11, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,40 min, MI: 526 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.66 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,28 (m, 4H), 4,49 (t, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,08 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 1,93 (s, 3H)
30	 <p>Quiral</p>	HCl	CM A	F21, F40	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,74 min, MI: 526 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.74 (br s, 1H), 11,12 (br s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,01 - 4,05 (m, 1H), 3,80 (br s, 8H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,87 - 2,94 (m, 1H), 2,75 - 2,81 (m, 1H)
40	 <p>Quiral</p>	HCl	CM A	F21-9, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,35 min, MI: 554 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 4,12 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,57

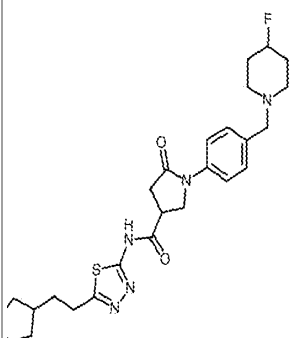
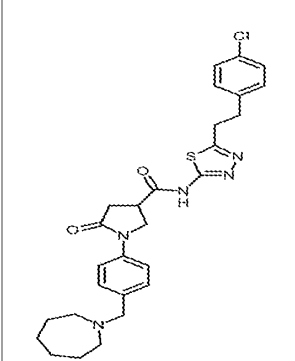
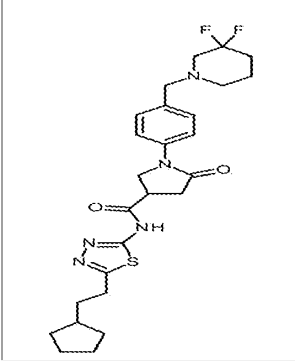
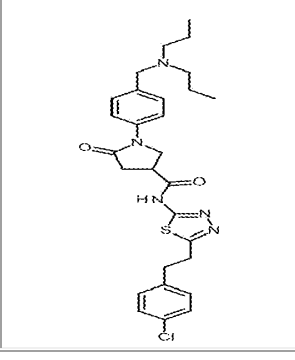
5	F91		Quiral	HCl	CM A	F21- 1, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,06 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,28 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 2,88 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,79 (m, 4H), 1,58 (m, 4H)
10								
15								
20								
25								
30	F92		Quiral	HCl	CM E	F21- 2, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,17 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,19 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,24 (br d, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,81 (br d, 2H), 2,75 (dd, 1H), 1,75 (br d,
35								
40								
45								
50								
55	F93		Quiral	HCl	CM A	F21- 6, F40	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,77 min, MI: 524/526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,73 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,32 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,78 (m, 3H), 1,72 (m, 5H), 1,34 (m,
60								
65								
70								
75								
80	F94		Quiral	HCl	CM A	F21- 3, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,00 min, MI: 528 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,32 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 6H), 3,14 (m, 1H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H),
85								
90								
95								
100								

5	F95		HCl	CM A	F15- 19, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,63 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,01 (t, 2H), 2,87 (m, 3H), 2,74 (dd, 1H), 1,73 (br d, 2H), 1,55 (br s 1H) 133 (m 2H)
15	F96		HCl	CM A	F15- 17, F40- 5	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,89 min, MI: 512 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.70 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,33 (br d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 4H), 3,40 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,25 (m. 1H) 1,98 (m)
25	F97		HCl	CM A	F21, F40- 6	Método de LCMS: Método 3, RT: 4,46 min, MI: 558 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13,17 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,10 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,55 (t, 2H), 4,48 (t, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,65 - 3,59 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,21 (m, 2H)
30	F98		-	CM A	F15- 14, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,46 min, MI: 512 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,55 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,30 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,43 (q, 4H), 0,96 (t, 6H)
40	F99		HCl	CM A	F15- 4, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,44 min, MI: 524 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 1,76 (br d, 2H), 1,65 (br d, 3H), 1,32 (m, 1H) (5H)

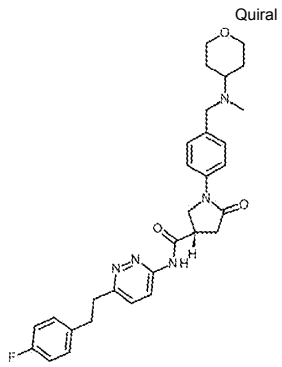
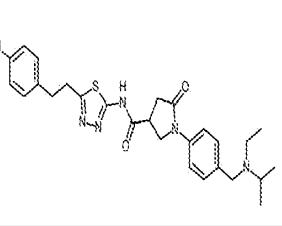
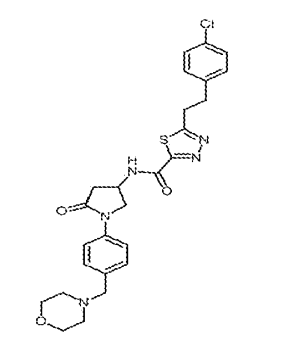
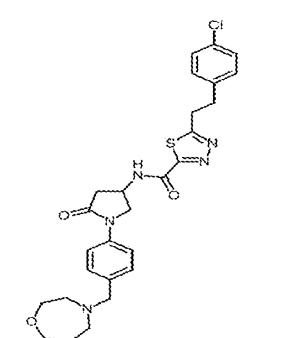
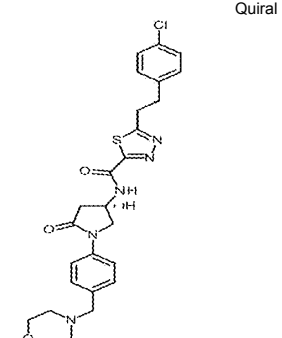
5	F100		HCl	CM A	F15- 24, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,39 min, Ml: 528 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,31 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,29 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,01 (t, 2H), 2,87
10	F101		HCl	CM A	F15- 17, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,24 min, Ml: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,74 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88
15	F102		HCl	CM A	F15- 6, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,32 min, Ml: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,24 (dd, 1H), 4,10 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,76 (dd, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,59 (m,
20	F103	Quiral 	HCl	CM A	F21- 5, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,22 min, Ml: 522 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,38 - 3,28 (m, 6H), 3,02 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,73 (br m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,62
25							
30							
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

5									
10	F104		Quiral	HCl	CM A	F21- 4, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,41 min, MI: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,84 - 3,58 (m, 6H), 3,29 (t, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,00 (m,	
15									
20	F105			HCl	CM A	F84, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,46 min, MI: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.67 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,14 (br s, 1H), 4,09 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (br dd, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,30 (t, 2H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H),	
25									
30	F106			HCl	CM A	F15- 4, F40- 5	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,81 min, MI: 494 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.69 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,6 (m, 2H), 3,28 (d, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,13 (m, 2H),	
35									
40	F107			-	CM A	F15- 2, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,56 min, MI: 482 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,58 (m, 5H), 3,41 (s, 2H), 3,95 (dd, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,61 (br s, 4H), 1,74 - 1,68 (m, 6H), 1,46 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,10 (m, 2H)	
45									
50									
55									
60									
65									

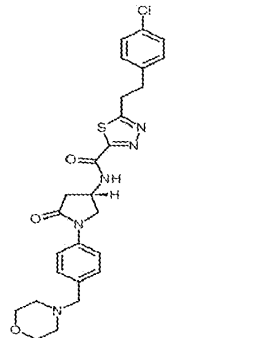
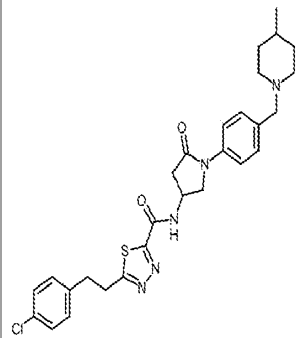
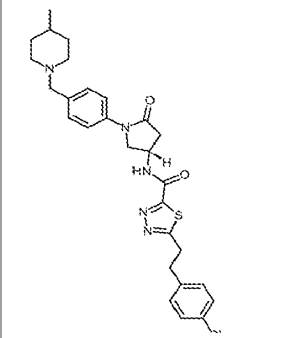
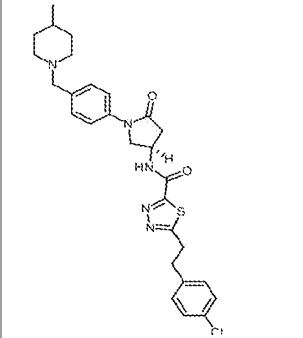
5		HCl	CM A	F21, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 4,00 min, Ml: 508 [M-1]</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,70 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 2,73 (dd, 2H), 2,67 (m, 1H)</p>				
10			-	CM A	F15- 16, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,52 min, Ml: 512 [M+1]</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,61 (br s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,07 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,29 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,25 (t, 2H), 2,08 (s, 3H),</p>			
15				HCl	CM A	F15- 15, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, Ml: 522 [M+1]</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,68 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,74 (br m, 2H), 0,81 (m, 1H),</p>		
20					-	CM A	F15- 18, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 3,71 min, Ml: 554 [M+1]</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (br s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 4H), 4,07 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,87 (dd, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,29 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,24 (dt, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H),</p>	
25						HCl	CM A	F15- 25, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,57 min, Ml: 540 [M+1]</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,71 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,09 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,96 (m, 1H),</p>
30							-	CM A	F15- 15, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, Ml: 522 [M+1]</p>
35							-	CM A	F15- 18, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 3,71 min, Ml: 554 [M+1]</p>
40							HCl	CM A	F15- 25, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,57 min, Ml: 540 [M+1]</p>
45							-	CM A	F15- 18, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 3,71 min, Ml: 554 [M+1]</p>
50							HCl	CM A	F15- 25, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,57 min, Ml: 540 [M+1]</p>
55							-	CM A	F15- 18, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 3,71 min, Ml: 554 [M+1]</p>
60							HCl	CM A	F15- 25, F40	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,57 min, Ml: 540 [M+1]</p>
65							-	CM A	F15- 18, F40	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 3,71 min, Ml: 554 [M+1]</p>

5	F113		HCl	CM A	F15- 29, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,93 min, MI: 500 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,59 (m, 2H), 5,02 - 4,73 (m, 1H), 4,25 (dd, 2H, sobreintegra debido al pico del agua), 4,11 (t, 1H, sobreintegra debido al pico del agua), 4,02 (dd, 1H, sobreintegra debido al pico del agua), 3,62 (m,
15	F114		HCl	CM A	F15- 13, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,61 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 4,28 (d, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,92 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,59 (m,
30	F115		HCl	CM A	F15- 30, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,90 min, MI: 518 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,73 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,33 (br s, 2H), 4,12 (t, 1H, sobreintegra debido al pico del agua), 4,02 (dd, 1H, sobreintegra debido al pico del agua), 3,63 (m, 1H), 3,37 (br s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H),
45	F116		HCl	CM A	F15- 23, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,74 min, MI: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,06 - 9,69 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,07 (m, 1H),

5	F122		HCl	CM A	F15- 17, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,86 min, MI: 498 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 4,34 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,85 - 3,60 (m, 9H, se sobreintegra, debe ser 5H), 3,42 (m, 1H), 3,32 (br d, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H),
10							
15							
20							
25	F123		HCl	CM A	F15- 28, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,31 min, MI: 518 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,34 (br s, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,31 (m, 2H), 1,73 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,09
30							
35	F124		-	CM A	F15- 2, F51	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,65 min, MI: 499 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,10 (br s, 1H), 10,56 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,42 (m, 3H), 2,86 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,33 (m, 4H)
40							
45	F125	Quiral 	HCl	CM A	F15- 10, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,64 min, MI: 554 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,30 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,08 (m, 2H), 3,02 (t, 1H),
50							
55							

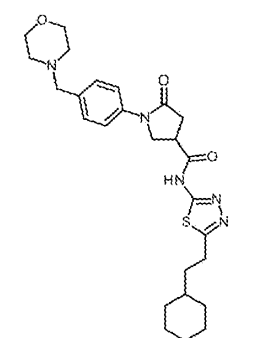
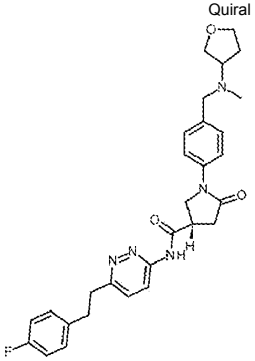
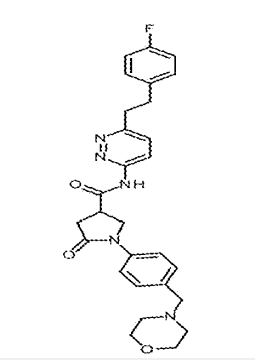
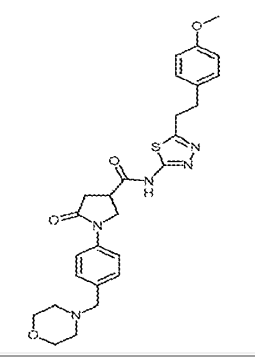
5	F126		HCl	CM A	F21- 9, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,00 min, MI: 532 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,60 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (tt, 2H), 4,43 (dd, 1H), 4,13 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,00 (m, 2H),
10	F127		-	CM A	F15- 20, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,38 min, MI: 526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,66 (br s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,30 (m, 6H), 4,07 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,29 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,38 (m, 2H), 0,96 (d, 6H), 0,92 (t,
15	F128		-	CM B	F27- 1, F67	Método de LCMS: Método 4, RT: 3,59 min, MI: 526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,71 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H),
20	F129		HCl	CM B	F27- 5, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,32 min, MI: 540 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,81 (br s, 1H), 9,79 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,8 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,9
25	F130		HCl	CM B	F32- 7, F67	Método de LCMS: Método 3, RT: 5,14 min, MI: 526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,34 (s, 1H), 9,79 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,84 (dd, 1H), 3,66 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,19 (d, 2H, parcialmente oscurecido por el pico grande del agua),
30							
35							
40							
45							
50							
55							
60							
65							

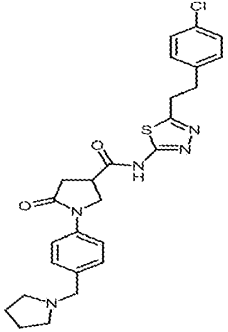
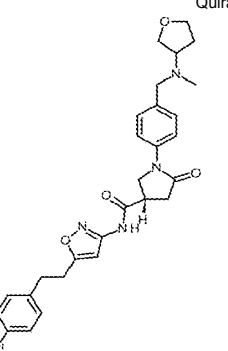
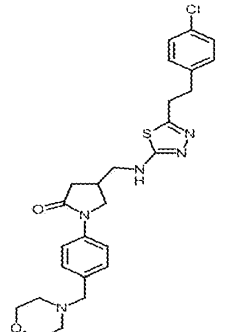
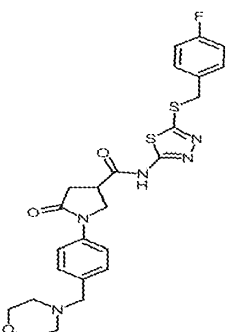
5		Quiral	HCl	CM B	F78, F67	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 1,81 min, MI: 512 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,67 (br s, 1H), 9,50 (d, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 4,58 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,74 (dd, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (m, 2H),</p>
10							
15							
20							
25							
30		Quiral	HCl	CM B	F32, F67	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 5,82 min, MI: 524 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (d, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,27 (br d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 1,78 (br d,</p>
35							
40							
45							
50							
55		Quiral	HCl	CM B	F36, F67	<p>Método de LCMS: Método 3, RT: 5,81 min, MI: 524 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (d, 1H), 9,67 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,26 (br d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 1,78 (br d,</p>
60							
65							
70							
75							
80		Quiral	HCl	CM B	F27- 4, F67	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, MI: 538 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (br s, 1H), 9,79 (d, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,68 (br s, 1H), 1,74 (d, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,79 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,26 (m, 2H),</p>
85							
90							
95							
100							

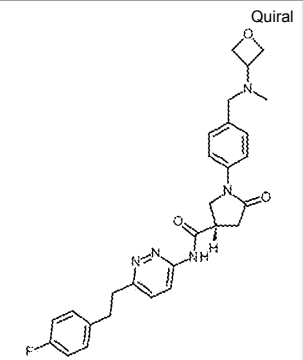
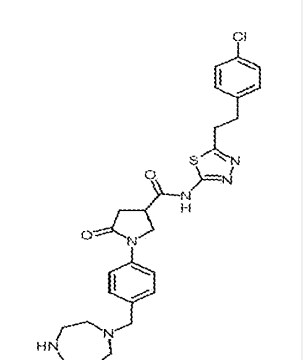
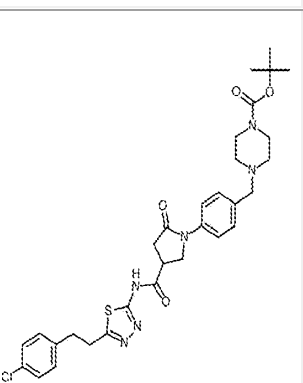
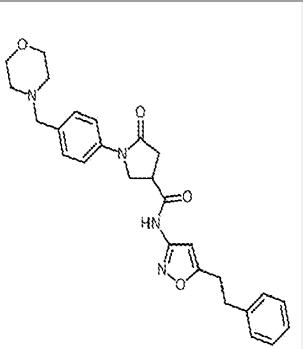
5	F135		Quiral	HCl	CM B	F36- 2, F67	Método de LCMS: Método 3, RT: 5,13 min, MI: 526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,72 (s, 1H), 9,79 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,92 (br d, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,09 - 3,02 (m, 4H), 2,93 (dd, 1H), 2,70
10								
15								
20								
25	F136			HCl	CM B	F27- 2, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,52 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,47 (t, 3H, debajo del solvente), 3,27 (d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,76 (d, 2H), 1,40 (m, 2H), 0,86
30	F137		Quiral	HCl	CM B	F36- 1, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,62 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,86 (br s, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,46 (dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,13 (dd, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,82 (br d, 2H), 2,69 (dd, 1H), 1,92 (t, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,34 (br s, 1H),
35								
40								
45								
50	F138		Quiral	HCl	CM B	F32- 8, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,49 min, MI: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,47 (t, 2H), 3,27 (br d, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 1,75 (br d, 2H), 1,56 (m,
55								
60								
65								

5	F139		HCl	CM B	F27, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,43 min, MI: 524 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,70 (br s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,94 (dd, 2H, debajo del solvente), 3,46 (t, 2H), 3,23 (d, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,96 (dd, 2H), 2,79 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 4H),
15	F140		HCl	CM B	F27- 6, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,33 min, MI: 522 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,82 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,24 (d, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,45 (t, 2H), 3,28 (m, 4H), 3,06 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,26 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 0,83 (m, 1H), 0,58 (m, 1H)
30	F141	Quiral 	HCl	CM B	F32- 5, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,89 min, MI: 537 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 5,85 (br s, 1H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,28 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,49 - 3,44 (m, 3H), 3,34 (br s, 2H), 3,16 - 3,07 (m, 5H), 2,71 (dd, 1H), 2,63 (t, 2H)
45	F142		HCl	CM B	F27- 3, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,34 min, MI: 528 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,10 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,08 (t, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,91 (m, 1H), 2,73

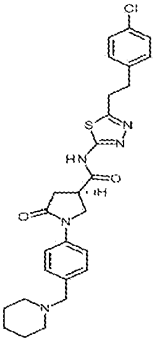
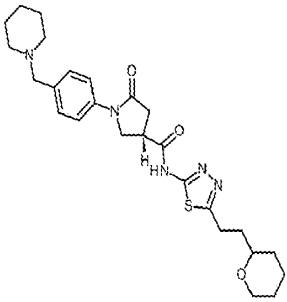
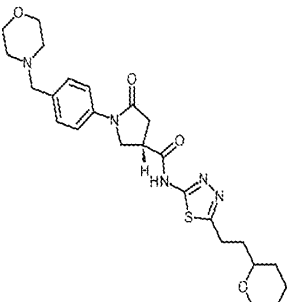
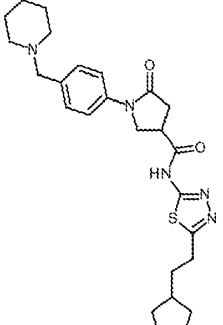
5		Quiral	HCl	CM C	F32, F61	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,41 min, MI: 507 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,08 (dd, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,98 (dd, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (br s, 4H), 1,76 (br s, 4H), 1,50 (br s,</p>
10							
15							
20							
25		Quiral	HCl	CM C	F27, F61	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,48 min, MI: 507 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,08 (dd, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,98 (dd, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (br s, 4H), 1,76 (br s, 4H), 1,50 (br s,</p>
30							
35							
40							
45		Quiral	HCl	CM C	F36, F61	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,42 min, MI: 507 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,23 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,78 (br s, 2H), 3,08 (dd, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,98 (dd, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (br s, 4H), 1,76 (br s, 4H), 1,50 (br s,</p>
50							
55							
60							
65		Quiral	HCl	CM D	F21- 6, F43	<p>Método de LCMS: Método 1, RT: 3,55 min, MI: 507 [M+1]</p>	<p>1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9,26 (br s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,41 (dd, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 6H), 2,38 (br s, 2H), 1,58 (br s, 6H), 1,43 (br s, 2H)</p>
60							
65							
70							

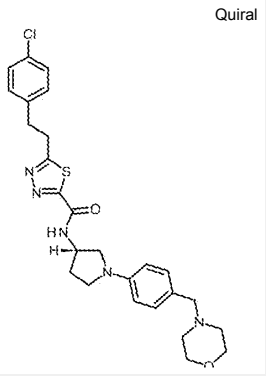
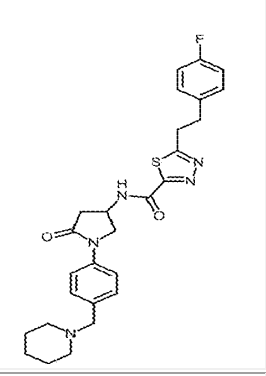
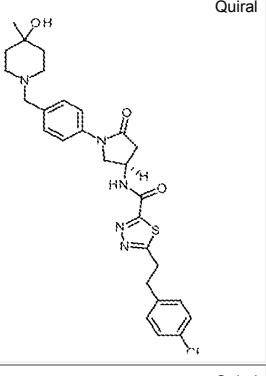
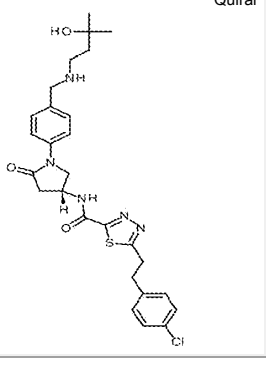


5							
10	F147		-	CM D	F15- 2, F40- 5	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,81 min, MI: 498 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 13,58 (br s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 4,34 - 4,19 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,77 - 3,65 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 4H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 1,79 - 1,59 (m, 6H), 1,37 - 1,08 (m, 5H), 1,00 - 0,86 (m, 2H)
15							
20	F148		HCl	CM D	F21- 8, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,97 min, MI: 518 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,33 (s, 1H), 10,22 (br d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,57 (m, 3H), 7,24 (dd, 2H), 7,07 (t, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,16 (m, 3H), 4,00 (m, 4H), 3,60 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,57 (dd, 2H), 2,25
25							
30	F149		HCl	CM D	F15- 2, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,10 min, MI: 504 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,44 (s, 0,8H), 11,39 (s, 0,2H), 11,15 (br s, 1H), 8,28 (d, 0,8H), 8,22 (d, 0,2H), 7,79 (d, 0,2H), 7,73 (m, 1,8H), 7,66 (d, 0,8H), 7,59 (m, 2H), 7,47 (d, 0,2H), 7,33 (m, 0,4H), 7,25 (m, 1,6H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,28 (d,
35							
40	F150		-	CM D	F15- 2, F40- 2	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,99 min, MI: 522 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 13,82 (br s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 2H), 3,94 - 3,85 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 4H), 3,46 (br s, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,12 - 2,79 (m, 4H), 2,47 - 2,37 (br s, 4H)
45							
50							
55							
60							
65							

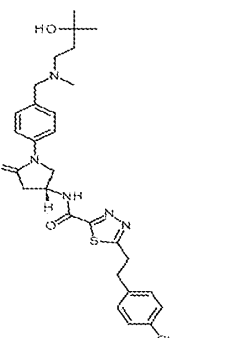
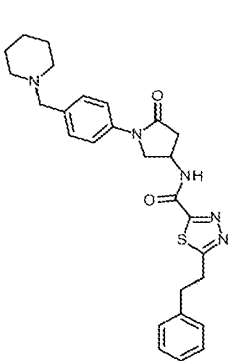
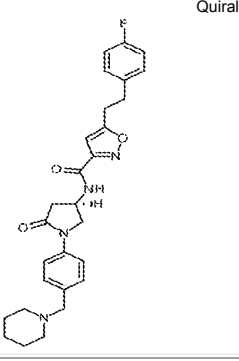
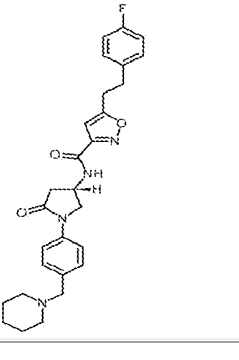
5	F151		HCl	CM D	F15- 7, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,38 min, MI: 510 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,10 (t, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,30 (br t, 4H), 3,02 (br t, 4H), 2,88 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,99 (br m, 2H), 1,86 (br m, 2H)
15	F152		HCl	CM F	F21- 8, F43	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,42 min, MI: 523 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,21 (s, 1H), 10,36 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 4,35 (ddd, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,97 (m, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,61 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H),
30	F153		-	CM J	F83, F40	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,59 min, MI: 512 [M+1]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,78 (t, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,35 - 7,28 (m, 6H), 3,94 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 2,94 (t, 2H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,69 - 2,63 (m, 1H), 2,36 - 2,31 (m, 5H)
45	F154		-	CM H	F15- 3, F40- 7	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,64 min, MI: 528 [M+1]	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 4H), 6,96 (dt, 2H), 4,34 (s, 2H), 4,23 (d, 2H), 3,78 - 3,86 (m, 1H), 3,71 (br s, 4H), 3,48 (br s, 2H), 3,0 - 3,13 (m, 2H), 2,45 (br s, 4H)

5							
10	F155		-	CM A	F21- 11, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,05 min, MI: 504 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,07 (tt, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,41 (t, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,29 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,00 (t, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,75
20	F156		Bis HCl	CM A	F15- 8, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,62 min, MI: 539 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,76 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,34 (br d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,62 (m, 3H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,89 (dd, 1H), 2,76 (dd,
30							
35	F157		-	CM A	F15- 9, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,98 min, MI: 625 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (d, 4H), 4,07 (t, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,31 (t, 2H, oculto por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,27 (m, 8H), 1,37 (s, 24H, sobreintegra, debería
45	F158		HCl	CM A	F15- 2, F43- 1	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,68 min, MI: 475 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,21 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,29 (br d, 2H), 4,06 (t, 1H), 3,94 (m, 3H), 3,68 (t, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,19 (d, 2H), 3,04 (t, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,70 (dd,
50							
55							
60							
65							

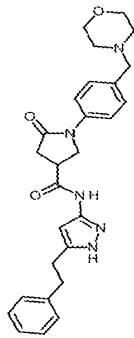
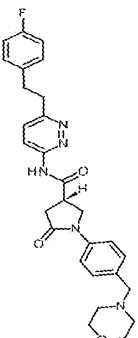
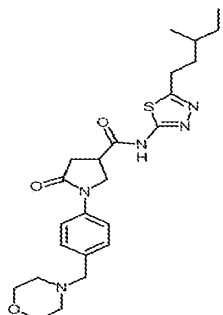
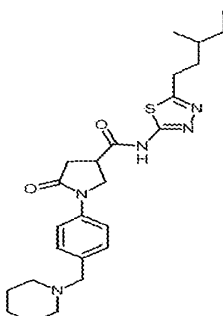
5	F159		-	CM A	F15- 21, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,47 min, MI: 512 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,67 (br s, 1H), 7,68 (br s, 2H), 7,44 (br s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,30 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 1,16 (br s, 6H) (6H)
15	F160		Bis HCl	CM A	F15- 9, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,31 min, MI: 525 [M+1]	-
20	F161	Quiral 	HCl	CM A	F22, F40	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,67 min, MI: 526/528 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,74 (br s, 1H), 11,21 (br s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,94 - 3,91 (br d, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 4H), 2,90 (dd, 1H),
30	F162		-	CM A	F15- 2, F38- 1	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,46 min, MI: 486 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,34 - 7,21 (m, 7H), 4,13 (t, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,20 (t, 1H), 3,04 (m, 2H, que sobreintegra debido al pico del agua, debería ser 1H), 2,87 (dd, 2H,

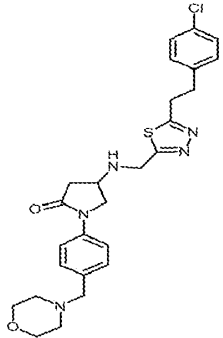
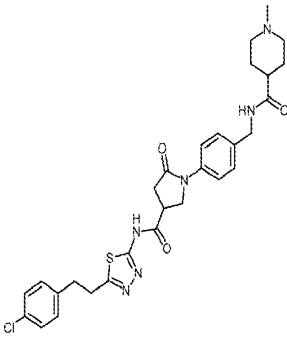
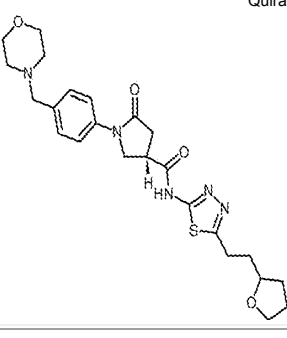
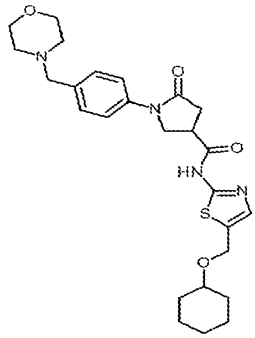
5	F163		Quiral	HCl	CM A	F22- 1, F40	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,76 min, MI: 524/526 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,79 (br s, 1H), 10,89 (br s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,31 (t, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,79 (m, 3H), 1,76 (m, 5H), 1,32 (m,
10								
15								
20								
20	F164		Quiral	HCl	CM A	F21- 6, F40- 12	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,90 min, MI: 498 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,69 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,11 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,31 - 3,20 (m, 4H), 3,07 - 2,96 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 3H), 1,78 (m, 5H), 1,66 (m, 3H), 1,56
25								
30								
35								
30	F165		Quiral	HCl	CM A	F21, F40- 12	Método de LCMS: Método 3, RT: 1,96 min, MI: 498 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 14,25 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,27 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,61 (m, 2H), 3,23 - 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 2H), 1,60 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,32 - 1,13 (m, 4H)
35								
40								
45								
45	F166			-	CM A	F15- 4, F40- 8	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,62 min, MI: 480 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,07 (t, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 2H), 2,49 (br s, 4H), 1,70 - 1,67 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,47 (m, 6H), 1,45 (m, 2H), 1,11 (m, 2H)
50								
55								
60								
65								

5	F167		Quiral	HCl	CM B	F78- 1, F67	Método de LCMS: Método 7, RT: 3,94 min, MI: 512 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,91 (br s, 1H), 9,50 (d, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,59 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,56 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (dd, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,24
10								
15	F168		Quiral	HCl	CM B	F27, F67- 2	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,01 min, MI: 508 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (d, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,29 (dd, 2H), 7,10 (t, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,23 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,94 (dd, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 1,79 (br d, 2H),
20								
25	F169		Quiral	HCl	CM B	F32- 3, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,29 min, MI: 554 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,88 - 4,82 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,46 (dd, 2H), 3,12 (dd, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,58 (br s, 2H), 2,41 (br t, 2H), 1,69 (br m, 2H), 1,59
30								
35	F170		Quiral	HCl	CM B	F32- 2, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, MI: 542 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 6,38 (dd, 1H), 1,63 (t, 2H), 1,20 (s, 6H)
40								
45	F170		Quiral	HCl	CM B	F32- 2, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, MI: 542 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 6,38 (dd, 1H), 1,63 (t, 2H), 1,20 (s, 6H)
50								
55	F170		Quiral	HCl	CM B	F32- 2, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, MI: 542 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 6,38 (dd, 1H), 1,63 (t, 2H), 1,20 (s, 6H)
60								
65	F170		Quiral	HCl	CM B	F32- 2, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, MI: 542 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,81 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 6,38 (dd, 1H), 1,63 (t, 2H), 1,20 (s, 6H)
70								

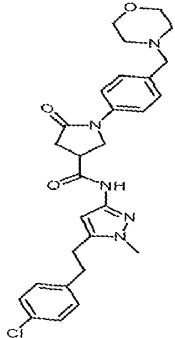
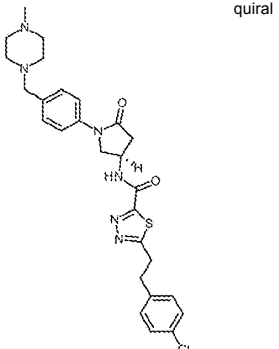
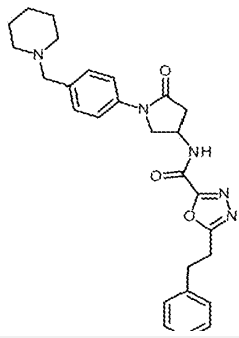
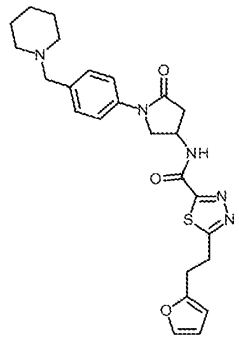
5	F171		Quiral	HCl	CM B	F32- 1, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,36 min, MI: 556 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 4,89 - 4,83 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,46 (dd, 2H), 3,15 (dd, 2H), 3,09 (dd, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,69 (dd, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,67 (t, 2H), 1,17 (d,
10								
15	F172			HCl	CM B	F27, F67- 1	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,98 min, MI: 490 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,83 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,33 - 7,28 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,48 (dd, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,13 (dd, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,37 (br s, 4H), 1,56 (br s, 4H), 1,42 (br s, 2H)
20								
25	F173		Quiral	HCl	CM C	F32, F61- 2	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,22 min, MI: 491 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,56 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 2H), 6,98 - 6,95 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,86 - 4,81 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68 (br s, 2H), 3,09 (dd, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,58 (br s, 3H), 1,73
30								
35	F174		Quiral	HCl	CM C	F36, F61- 2	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,18 min, MI: 491 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,11 - 3,05 (m, 3H), 3,00 (t, 2H), 2,63 (dd, 1H), 2,36 (br s, 4H), 1,42 (br s, 2H) (4H presumido bajo
40								
45								
50								
55								
60								
65								

5	F175		HCl	CM C	F27, F61- 1	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,17 min, MI: 473 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,52 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (t, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,11 (dd, 2H), 3,06 (dd, 1H), 3,03 (dd, 2H), 2,64 (dd, 1H), 2,40 (br s, 4H), 1,59 (br t,		
10		F176		HCl	CM D	F15- 2, F40- 1	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,00 min, MI: 492 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 12,68 (br s, 1H), 10,58 (br s, 1H), 7,77 - 7,72 (m, 2H), 7,57 - 7,54 (m, 2H), 7,31 - 7,16 (m, 5H), 4,30 (br d, 2H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,57 (m, 1H) sobrelapa con agua	
15			F177		-	CM D	F15- 12, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,22 min, MI: 484 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,53 (br s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,08 (t, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,30 (t, 2H oculto bajo el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,13 (s, 6H)
20				F178		HCl	CM D	F21- 6, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,15 min, MI: 502 [M+1]
25	Quiral								
30									
35									
40									
45									
50									
55									
60									
65									

5	F179		-	CM D	F15-3, F51-1	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,41 min, MI: 474 [M+1]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,13 (br s, 1H), 10,58 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,17 - 7,31 (m, 7H), 6,33 (s, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,56 (t, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,43 - 3,48 (m, 1H), 2,83 - 2,92 (m, 4H), 2,66 - 2,80 (m, 2H), 2,33 (br s, 4H)	
10								
15		F180	Quiral 	HCl	CM F	F21, F38	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,98 min, MI: 504 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,38 (s, 1H), 10,97 (br s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,92 (br d, 2H), 3,75 (br t, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,20 - 3,15 (m, 4H), 3,08 - 2,99 (m,
20								
25								
30	F181		HCl	CM G	F15-2, F40-9	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,38 min, MI: 494 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,89 - 2,74 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,34 (t, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,35 (m, 2H), 1,15 (m,	
35								
40								
45	F182		HCl	CM G	F15-4, F40-9	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,44 min, MI: 468 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,72 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 4,20 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,38 (t, 1H), 3,24 (d, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,01 - 2,80 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,78 - 1,65 (m, 6H), 1,49 (m, 1H), 1,34 (m, 2H), 1,15 (m, 1H), 1,08 (t, 1H), 0,87 (d,	
50								
55								
60								
65								

5	F183		HCl	CM I	F27-1, F81	Método de LCMS: Método 7, RT: 3,94 min, MI: 512 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,71 (br s, 1H), 9,80 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 4,80 (br s, 1H), 4,30 (d, 2H), 4,24 - 4,08 (m, 3H), 3,93 (d, 2H), 3,73 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,89 (m, 1H) (4H presumido bajo el pico del agua)
15	F184		-	CM K	F84, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,52 min, MI: 581 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 4,24 (d, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (br m, 2H), 3,30 (t, 2H, bajo el pico del agua), 3,13 (m, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,84 (dd, 2H), 2,74 (s, 3H) (5H)
20	F186	Quiral 	HCl	CM A	F21, F40-11	Método de LCMS: Método 3, RT: 1,96 min, MI: 484 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,47 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 4,26 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 3H), 3,79 (m, 3H), 3,56 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,896 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 1H),
30	F187		-	CM A	F15-2, F50	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,65 min, MI: 499 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,69 (m, 4H), 3,50 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 1,87 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,27

5	F188		HCl	CM A	F15- 2, F40- 10	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,60 min, MI: 497 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 4,30 (d, 2H), 4,13 (t, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,93 (dd, 2H), 3,71 (dd, 2H), 3,25 - 3,19 (m, 4H), 3,06 (m, 1H), 3,00 (t, 4H), 2,91 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,62 (t, 1H), 1,65 - 1,48 (m, 4H), 1,48 (m, 1H),
10							
15	F189		HCl	CM A	F15- 4, F40- 10	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,61 min, MI: 496/498 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,71 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 4,21 (d, 2H), 4,11 (t, 1H), 4,03 (t, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,27 - 2,33 (m, 5H), 2,99 (t, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 5H), 1,77 (m, 2H), 1,57 - 1,44 (m, 6H), 1,37 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,13 (m, 2H)
20							
25	F190	Quiral 	HCl	CM A	F21- 6, F40- 10	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,65 min, MI: 498 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 4H), 3,00 (t, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,86 - 2,74 (m, 3H), 1,79 (d, 2H), 1,68 - 1,58
30							
35	F191	Quiral 	HCl	CM A	F21- 6, F40- 11	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,55 min, MI: 484 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 5H), 1,66
40							
45	F191		HCl	CM A	F21- 6, F40- 11	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,55 min, MI: 484 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 5H), 1,66
50							
55	F191		HCl	CM A	F21- 6, F40- 11	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,55 min, MI: 484 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 5H), 1,66
60							
65	F191		HCl	CM A	F21- 6, F40- 11	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,55 min, MI: 484 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 4,22 (d, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,27 (d, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,90 (dd, 1H), 2,84 - 2,74 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 5H), 1,66
65							

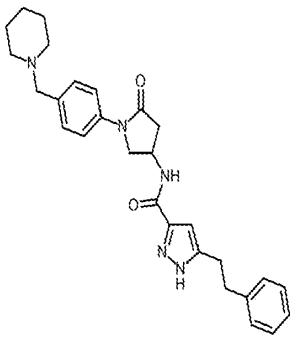
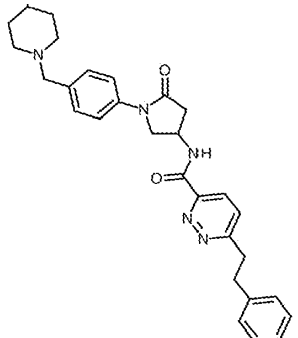
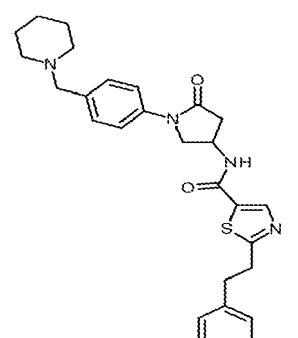
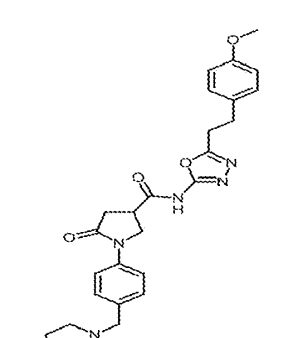
5	F192		-	CM A	F15- 3, F54	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,73 min, MI: 522/524 [M+1]	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,96 (br s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,71 (t, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (br s, 2H), 3,26 - 3,34 (m, 1H), 3,00 - 3,06 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 5H), 2,44 (br s, 4H)
10	F193	quiral 	HCl	CM B	F32- 4, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,25 min, MI: 537 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,98 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 4,89 - 4,82 (m, 1H), 4,24 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,45 (dd, 2H), 3,10 (dd, 2H), 3,05 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,45 (br s, 8H), 2,29 (s, 3H)
15	F194		HCl	CM B	F27, F58	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,69 min, MI: 474 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,69 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,26 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,24 (dd, 2H), 3,14 (dd, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,47 (br s, 4H), 1,60 (br q, 4H),
20	F195		HCl	CM B	F27, F67- 3	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,69 min, MI: 480 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,84 (br d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,34 - 7,32 (m, 3H), 6,28 (dd, 1H), 6,05 (d, 1H), 4,87 - 4,84 (m, 1H), 4,25 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,48 (br s, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,39 (br s, 4H), 1,58 (br s, 4H), 1,42

5	F196		HCl	CM B	F27, F69	Método de LCMS: Método 1, RT: 5,56 min, Ml: 525 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,17 (s, 1H), 8,31 (br s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 4,62 (br s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,19 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,62 (br s, 2H), 2,95 - 2,88 (m, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,65 (br s, 2H), 1,93 (br s, 6H) (2H)
15	F197		HCl	CM C	F27, F64	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,37 min, Ml: 489 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,53 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,87 - 4,80 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (dd, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,99 (dd, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 4H), 1,42 - 1,40 (m, 4H),
20	F198		HCl	CM C	F27, F73	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,06 min, Ml: 473 [M+1]	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,68 (br s, 1H), 9,45 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,30 - 7,15 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 3H), 3,78 (dd, 1H), 3,26 (br d, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 5H), 2,82 - 2,75 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 1,82 - 1,58 (m, 4H), 1,38
30	F199		-	CM D	F15- 2, F46	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,11 min, Ml: 505 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 9,82 (br s, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 2H), 7,13 - 7,08 (m, 2H), 6,85 - 6,79 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,79 - 3,67 (m, 7H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,00 - 2,86

5	F200		HCl	CM D	F15- 2, F45	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,20 min, MI: 475 [M+1]	1H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,89 (s, 1H), 10,76 (br s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,30 - 7,14 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 4,30 (br d, 2H), 4,09 (t, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 3H), 3,71 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,21 (d, 2H), 3,11 - 3,02 (m, 3H), 2,94 - 2,70 (m, 5H)
10	F201		HC O ₂ H	CM A	F15- 3, F48	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,51 min, MI: 491 [M+1]	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,71 (br s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 3H), 4,19 (dd, 1H), 3,93 (t, 1H), 3,74 (t, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,07 (t, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,56 (br s, 4H)
15	F202		HC O ₂ H	CM A	F15- 3, F54	Método de LCMS: Método 5, RT: 2,69 min, MI: 522/524 [M+1]	1H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,68 (br s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,22 (t, 1H), 4,02 (t, 1H), 3,72 (t, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,43 - 3,34 (m, 1H), 3,02 - 2,83 (m, 6H), 2,49 (br s, 4H)
20	F203		-	CM A	F84, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,29 min, MI: 456 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,06 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,27 (t, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H)

30

35

5	F204		HCl	CM C	F27, F76	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,95 min, MI: 472 [M+1]	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ 7,54 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,59 (br s, 2H), 3,05 (dd, 1H), 3,01 (dd, 2H), 2,94 (dd, 2H), 2,63 (dd, 1H), 2,49 (br s, 4H), 1,78 (br s, 4H), 1,46		
10		F205		HCl	CM C	F27, F55	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,92 min, MI: 484 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,49 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (d, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,32 (dd, 1H), 3,40 (s, 2H), 3,37 (dd, 2H), 3,14 (dd, 2H), 3,11 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,40 (br s, 4H), 1,59 (t, 4H),	
15			F206		HCl	CM C	F27, F64- 3	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,14 min, MI: 489 [M+1]	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 8,18 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,29 - 7,18 (m, 8H), 4,81 - 4,76 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,30 (dd, 2H), 3,10 (dd, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,33 (br s, 4H), 1,57 - 1,53 (m, 4H), 1,42 - 1,41 (m, 2H)
20				F207		-	CM D	F15- 2, F54- 1	Método de LCMS: Método 1, RT: 2,48 min, MI: 506 [M+1]
25									
30									
35									
40									
45									
50									
55									

5

10

15

20

25

30

35

40

45

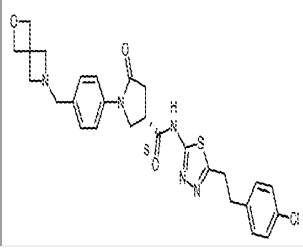
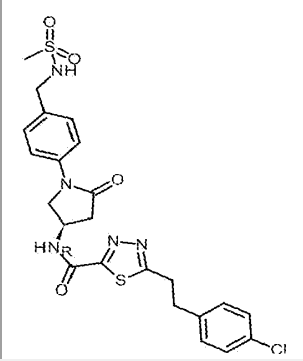
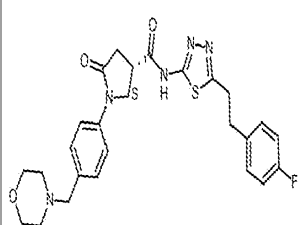
50

55

60

65

5	F208		HCl	CM G	F15- 32, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,45 min, MI: 542 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,67 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,25 (d, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 4H), 3,02 (t, 2H), 2,81 (m, 3H), 2,70 (dd, 1H), 1,78 - 1,65 (m, 5H), 1,34
15	F209		HCl	CM G	F15- 33, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,46 min, MI: 544 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,33 (d, 2H), 4,02 (t, 1H), 3,95 - 3,89 (m, 4H), 3,73 (t, 2H), 3,30 (t, 2H), 3,22 (d, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H)
20	F210		HCl	CM G	F15- 34, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,56 min, MI: 556 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,66 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,26 (d, 2H), 4,03 (t, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,03 (t, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,71 (dd, 1H), 1,76 (d, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,37
30	F211		-	CM A	F15- 22, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,42 min, MI: 498 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,68 (br s, 1H), 7,71 (br s, 2H), 7,46 (br s, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (t, 2H, parcialmente oculto por el pico del agua), 3,15 (d, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,88 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,18 (br s,
35	F212		-	CM G	F21- 12, F40	Método de LCMS: Método 1, RT: 3,25 min, MI: 552 [M+1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,57 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (m, 4H), 4,46 (d, 2H), 4,43 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (t, 2H, oculto parcialmente por el pico del agua), 3,02 (t, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,68
40							
45							
50							
55							
60							

5	F213		-	CM B	F21- 7, F40	Método de LCMS: Método 3, RT: 4,08 min, Ml: 538 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,56 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,13 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 3H), 3,44 (s, 4H), 3,30 (m, 5H, sobreintegra debido al pico del solvente, debería ser 2H), 3,07 (t, 2H), 2,91 (dd, 2H)
10	F214		-	CM B	F32- 6, F67	Método de LCMS: Método 1, RT: 4,83 min, Ml: 534 [M+1]	1H NMR (500 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (d, 2H), 7,40 (s, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,49 (t, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H) (1H falta, presumido bajo el pico del solvente)
15	F215		HCl	CM G	F21, F40- 4	Método de LCMS: Método 3, RT: 4,00 min, Ml: 508 [M-1]	1H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (t, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,93 (d, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 2,73 (dd, 2H), 2,67 (m, 1H)
20							
25							
30							
35							

Actividad de la Autotaxina (ATX)

Ensayo Quanta Red

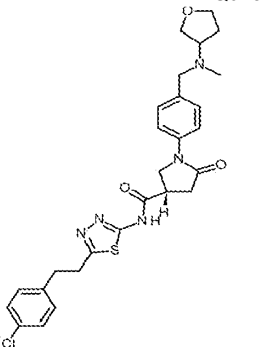
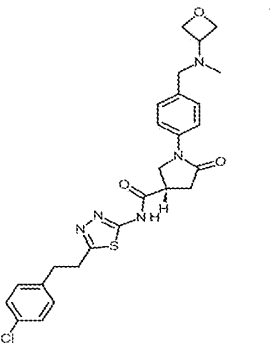
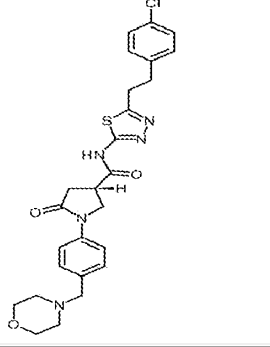
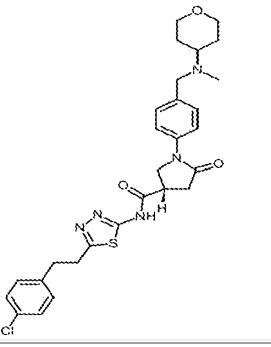
40 La medición de la actividad de ATX mediante el uso de un ensayo Quanta Red acoplada a enzima (Thermo Scientific-
Pierce Protein Research Products, Product # 15159) se determinó de la manera siguiente. 8 µL de ATX recombinante
humana (concentración final 0,8 µg/mL) en 1x tampón de Ensayo que contiene 50mM de Tris-HCl (pH 8,0), 5mM de CaCl₂
se añadió a una placa negra opaca de fondo plano de 384 pocillos (Corning, # 3575) que contenía 2 µL del compuesto de
45 prueba en 40 % de DMSO (4 % concentración final de DMSO). 10 µL de solución de Quanta Red, peroxidasa de rábano
(HRP), Colina Oxidasa (CO), Rac-1-Palmitoil-glicero-3-fosfocolina (concentración final 1:250 para Quanta Red, 0,5
unidades/ml de HRP, 0,5 unidades/ml de CO, 15µM de Rac-1-Palmitoil-glicero-3-fosfocolina) en 1x tampón de ensayo
(como se describió previamente) se añadió a cada pocillo para comenzar la reacción y la placa se incubó a temperatura
ambiente durante 2 horas. La reacción se detuvo después de 2 horas con una adición de 20 µL de solución de Parada
50 Quanta Red (dilución 1:20 en agua destilada). La mezcla descrita anteriormente con DMSO solo se usó como un control
positivo mientras que aquella con DMSO solo sin ATX se tomó como un control negativo.

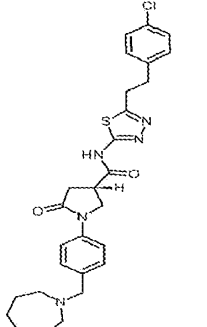
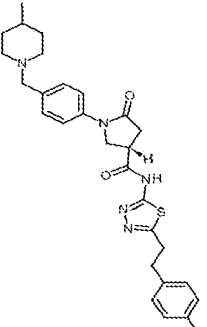
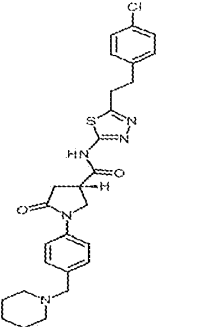
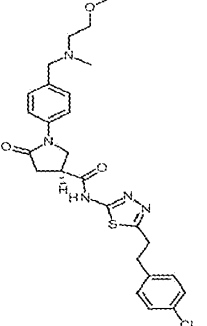
Para cada compuesto de prueba, se midieron diez concentraciones que cubren un intervalo de 6,1 nM a 120 µM para
determinar los valores de IC₅₀. La concentración superior se redujo a 1,2 µM cuando un valor de IC₅₀ de un compuesto de
prueba se evaluó en un intervalo nanomolar bajo. La fluorescencia se determinó en un lector de placa BMG Labtech
55 Pherastar plus (λ emisión = 540 nm, λ excitación = 590 nm). Los datos se analizaron mediante el uso del programa de
ajuste de Excel. Los valores de IC₅₀ se determinaron por duplicado.

Tabla 17-Actividad de ATX (Ensayo de Quanta Red)

60

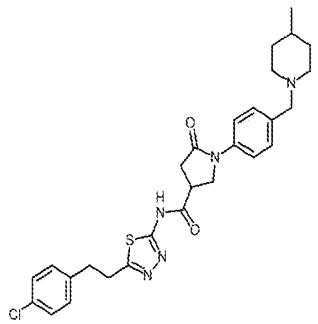
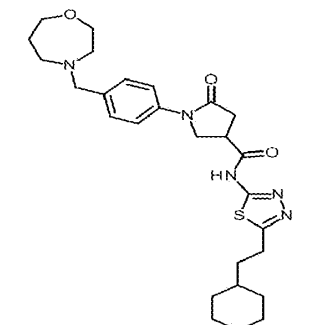
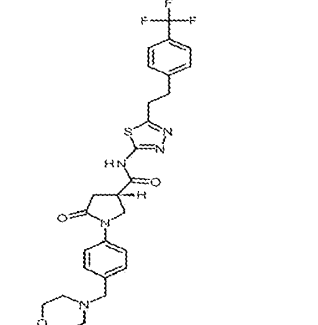
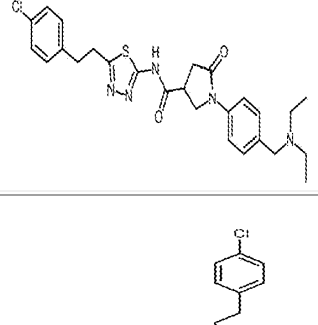
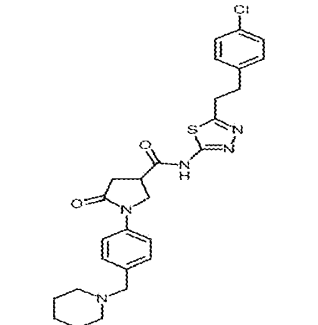
65

EJEMPLO	ESTRUCTURA	NOMBRE	SAL	IC50 PROMEDIO (MEDIA, μM)
5 10 15 20 F87	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.001
25 30 F88	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.001
35 40 45 F89	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)Fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.001
50 55 60 F90	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.001

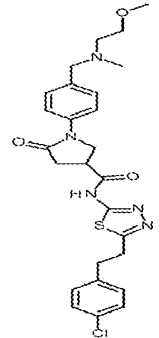
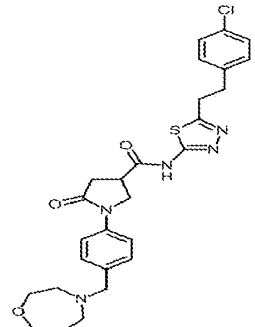
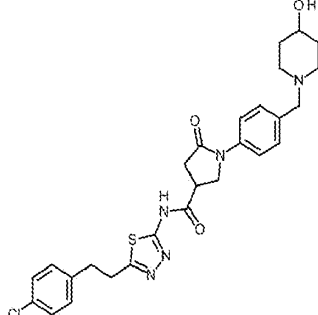
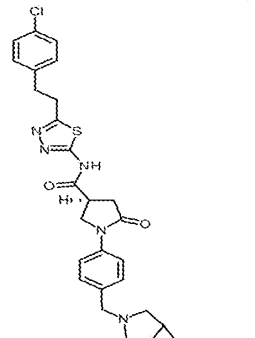
<p>5</p> <p>F91</p>	 <p>Quiral</p>	<p>(3S)-1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.001</p>
<p>15</p> <p>F92</p>	 <p>Quiral</p>	<p>(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.001</p>
<p>20</p> <p>F93</p>	 <p>Quiral</p>	<p>(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.001</p>
<p>30</p> <p>F94</p>	 <p>Quiral</p>	<p>(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.001</p>

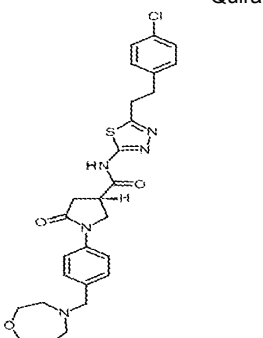
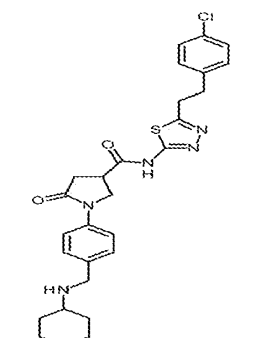
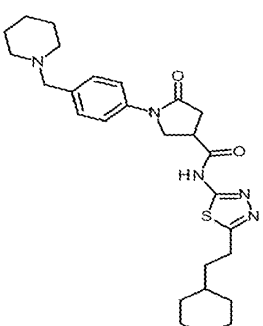
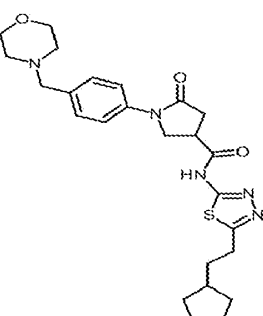
60

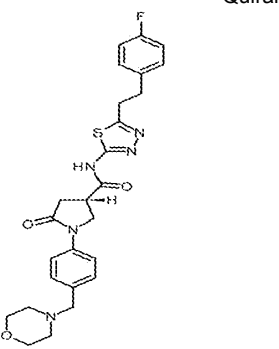
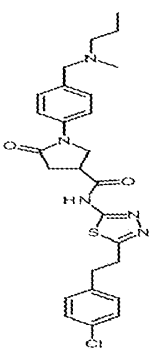
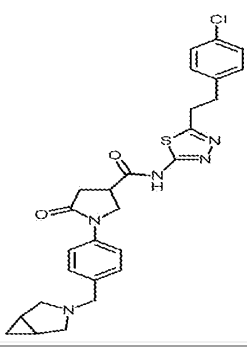
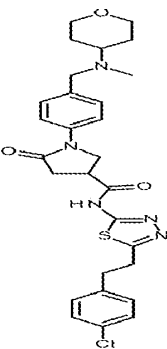
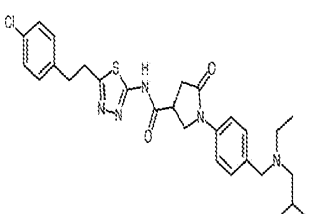
65

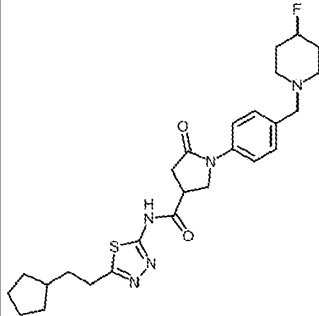
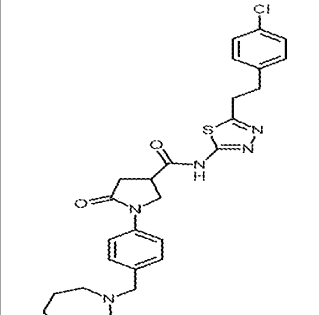
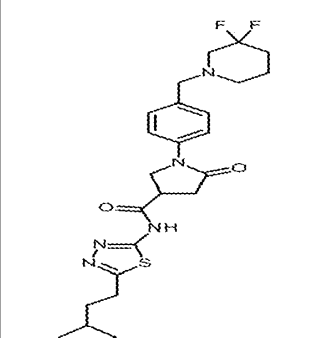
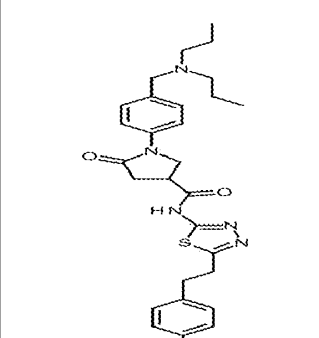
5				
10	F95		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.002
15	F96		N-[5-(2-ciclohexiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.002
20				
25				
30	F97	Quiral 	(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenil]-5-oxo-N-[5-[2-[4-(trifluorometil)fenilo]etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.002
35				
40				
45	F98		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(dietilaminometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	- 0.002
50				
55	F99		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.002
60				
65				

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>F100</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.002</p>
<p>F101</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>F102</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>F103</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-1-[4-(3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>

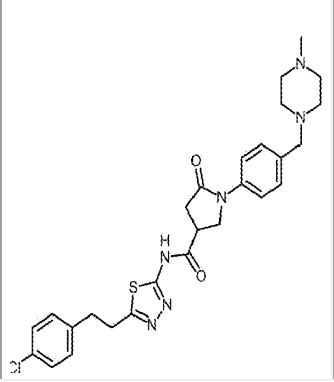
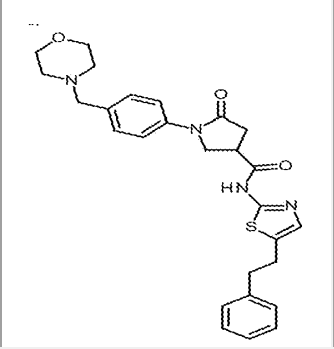
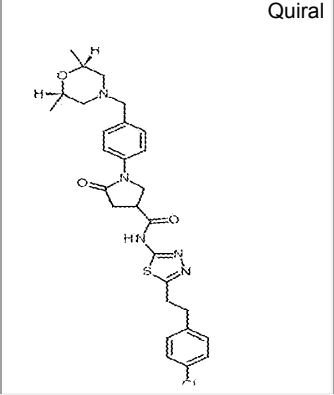
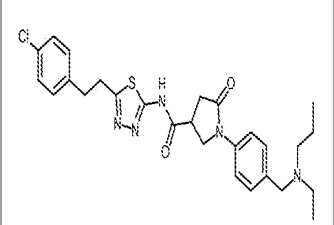
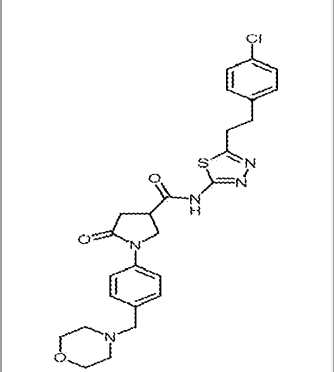
<p>5</p> <p>F104</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>10</p> <p>F105</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-[(tetrahidropiran-4-oxo-1-[4-[(tetrahidropiran-4-ilamino)metilo]fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>15</p> <p>F106</p>		<p>N-[5-(2-ciclohexiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>20</p> <p>F107</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.003</p>

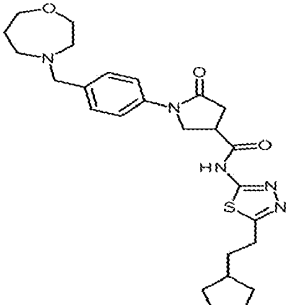
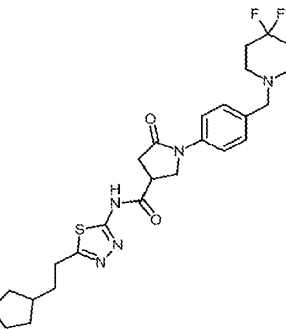
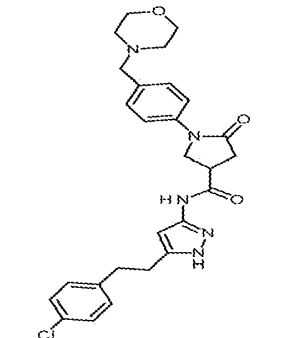
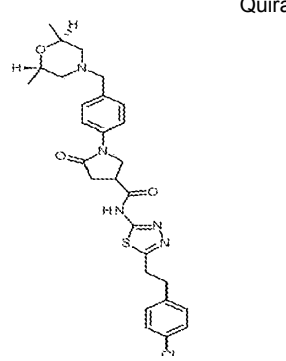
5		Quiral		HCl	0.003
10		F108			
15				-	0.003
20					
25				HCl	0.003
30					
35				-	0.003
40					
45				HCl	0.003
50					
55					
60					
65					

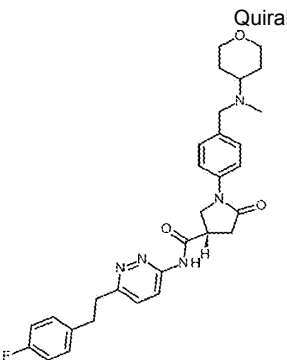
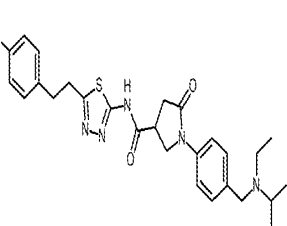
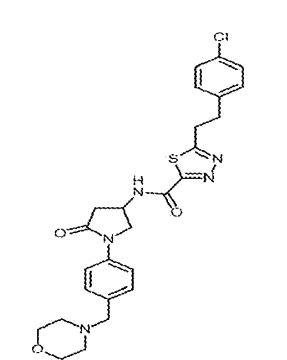
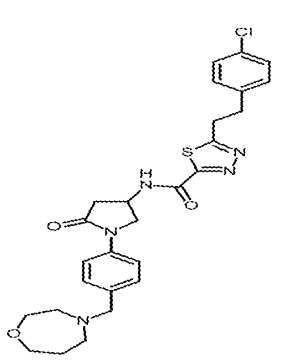
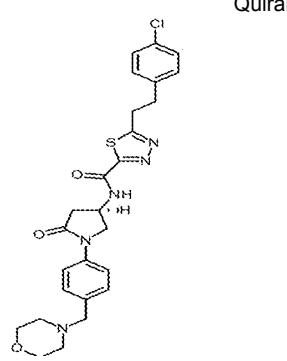
<p>5</p> <p>F113</p> <p>10</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-fluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>15</p> <p>F114</p> <p>20</p> <p>25</p>		<p>1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>30</p> <p>F115</p> <p>35</p> <p>40</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(3,3-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>45</p> <p>F116</p> <p>50</p> <p>55</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(dipropilamino)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>

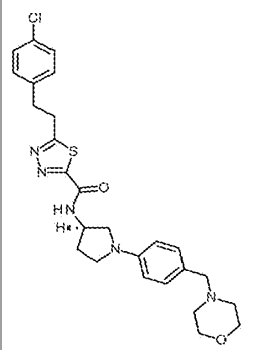
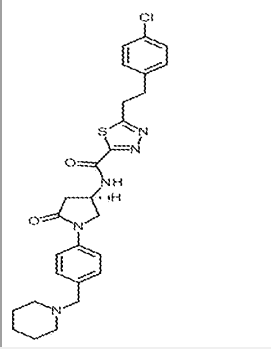
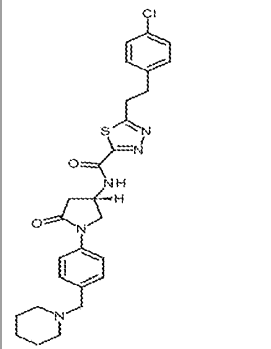
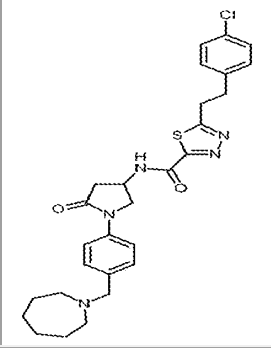
60

65

5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
F117		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	Bis HCl	0.004
F118		1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletiletil)tiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida	-	0.004
F119	 Quiral	N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(2S,6R)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.004
F120		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(propil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.004
F121		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenil]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.004

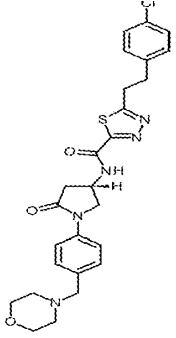
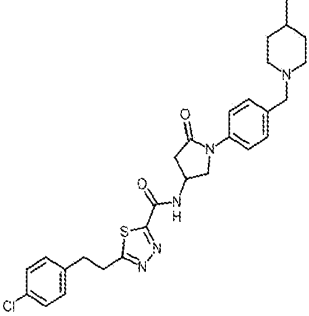
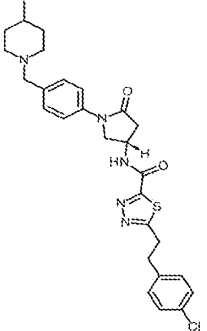
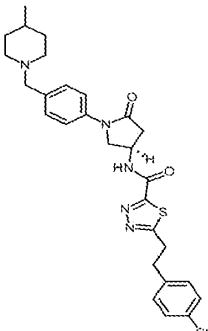
<p>5 F122</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.004</p>
<p>15 F123</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4,4-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.005</p>
<p>30 F124</p>		<p>N-[3-[2-(4-clorofenil)etil]-1H-pirazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.005</p>
<p>45 F125</p>	<p>Quiral</p> 	<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2S,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.008</p>

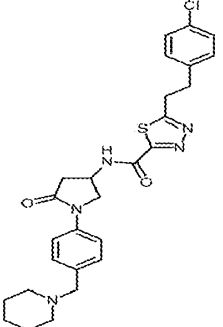
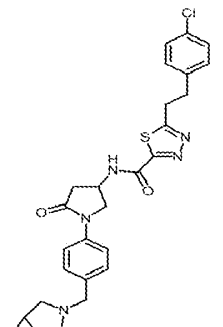
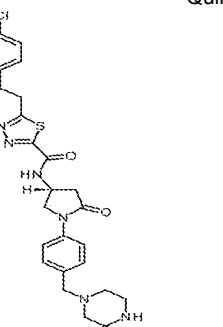
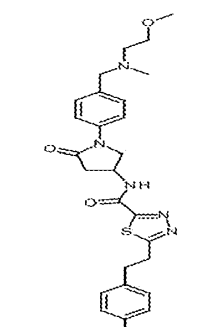
5					
10	F126		(3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropirani)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.008
15	F127		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(isopropil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.009
20	F128		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	-	0.001
25	F129		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.002
30	F130		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.002
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					

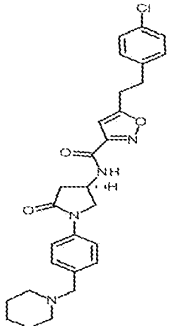
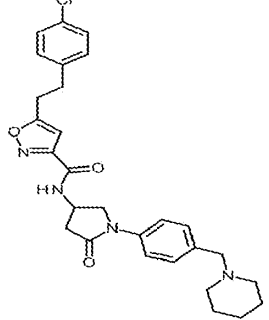
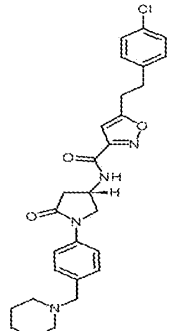
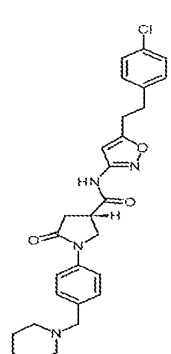
5		Quiral			
10	F131		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.002
20	F132	Quiral			
25	F132		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.003
35	F133	Quiral			
40	F133		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.003
50	F134				
55	F134		N-[1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	HCl	0.003

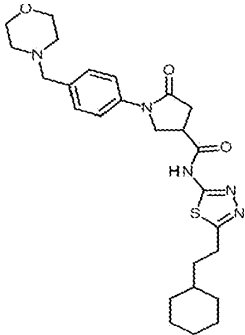
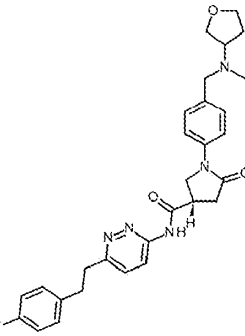
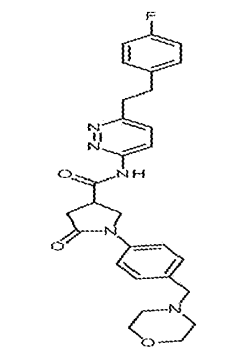
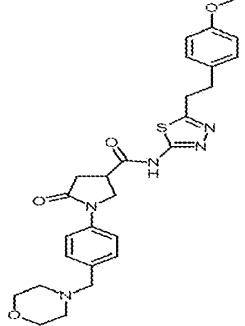
60

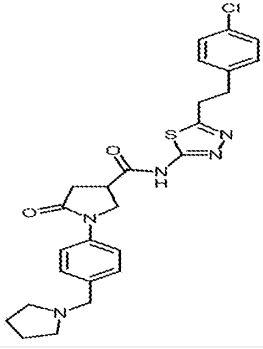
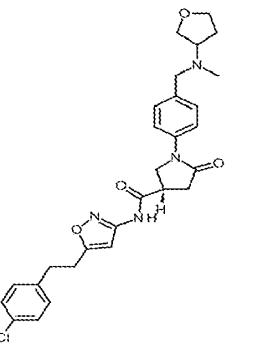
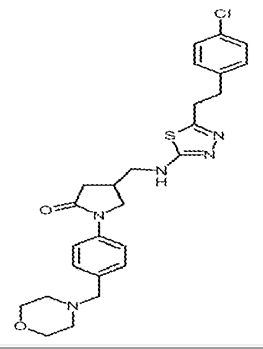
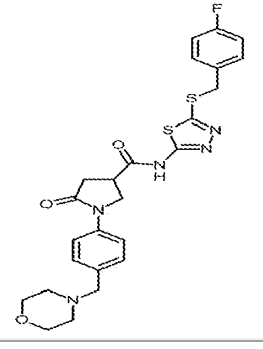
65

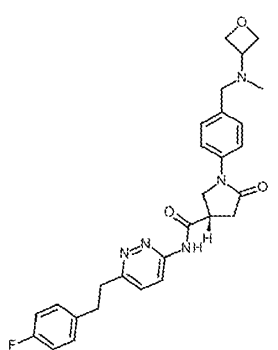
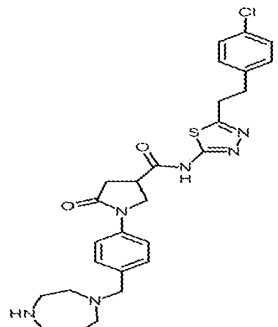
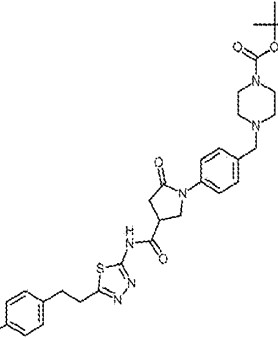
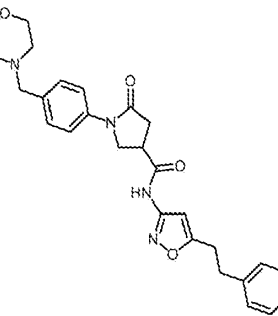
<p>5</p> <p>F135</p>	 <p>Quiral</p>	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>10</p> <p>F136</p>		<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.004</p>
<p>15</p> <p>F137</p>	 <p>Quiral</p>	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.004</p>
<p>20</p> <p>F138</p>	 <p>Quiral</p>	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.005</p>

<p>5</p> <p>F139</p>		<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.005</p>
<p>10</p> <p>F140</p>		<p>N-[1-[4-(3-azabiclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.005</p>
<p>15</p> <p>F141</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-[(3-oxopiperazin-1-il)metilo]fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.008</p>
<p>30</p> <p>F142</p>		<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.009</p>

<p>5</p> <p>F143</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.002</p>
<p>10</p> <p>F144</p>		<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.002</p>
<p>15</p> <p>F145</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.003</p>
<p>20</p> <p>F146</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.001</p>

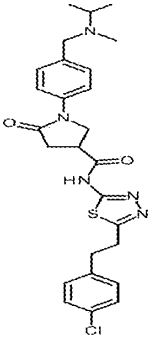
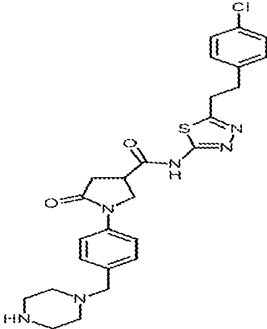
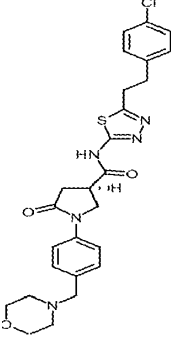
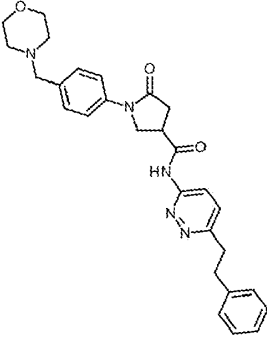
<p>5 F147</p>		<p>N-[5-(2-ciclohexiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.002</p>
<p>15 F148</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.006</p>
<p>30 F149</p>		<p>N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.007</p>
<p>45 F150</p>		<p>N-[5-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.008</p>

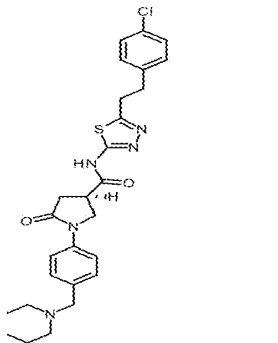
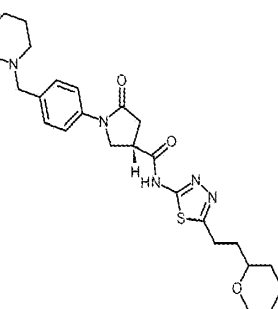
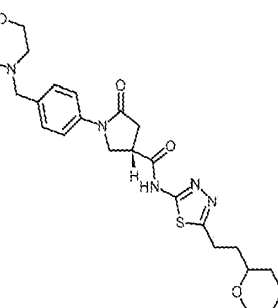
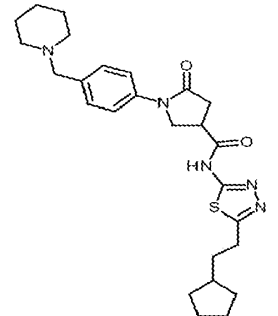
5				
10				
15				
20				
25				
30				
35				
40				
45				
50				
55				
60				
65				
	F151		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.009
	F152	Quiral 	(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl 0.002
	F153		4-[[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino]metilo]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona	- 0.002
	F154		N-[5-[(4-fluorofenil)metilsulfanil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	- 0.003

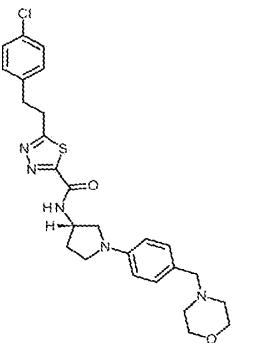
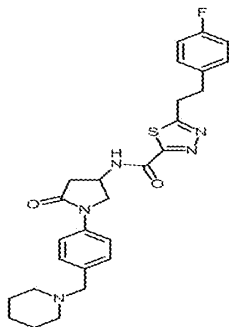
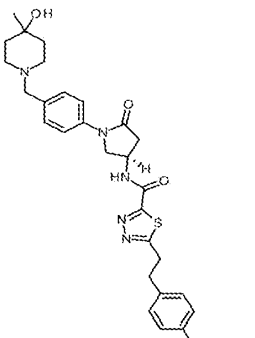
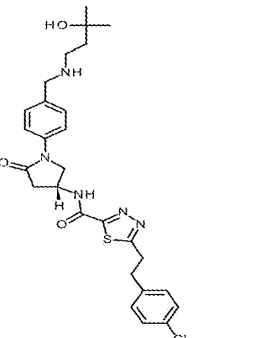
<p>5</p> <p>F155</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.011</p>
<p>20</p> <p>F156</p> <p>25</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>Bis HCl</p>	<p>0.014</p>
<p>30</p> <p>F157</p> <p>35</p> <p>40</p>		<p>terc-butil 4-[[4-[4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoi]o]-2-oxopirrolidin-1-il]fenilo]metilo]piperazina-1-carboxilato</p>	<p>-</p>	<p>0.015</p>
<p>45</p> <p>F158</p> <p>50</p> <p>55</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-fenilet)il]isoxazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.017</p>

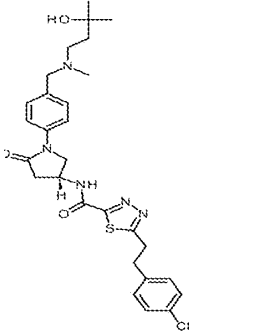
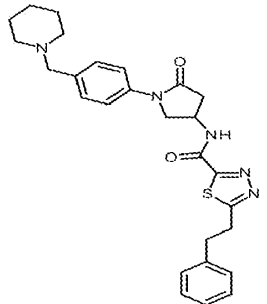
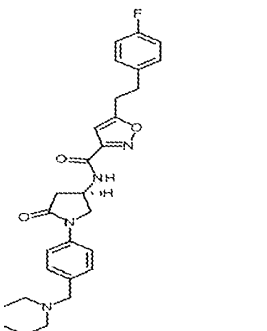
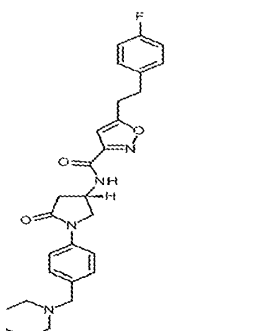
60

65

5					
10	F159		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[isopropil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.018
15					
20	F160		N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida	Bis HCl	0.024
25					
30		Quiral			
35	F161		(3R)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.037
40					
45	F162		1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[6-(2-feniletil)piridazin-3-il]pirrolidin-3-carboxamida	-	0.037
50					
55					
60					
65					

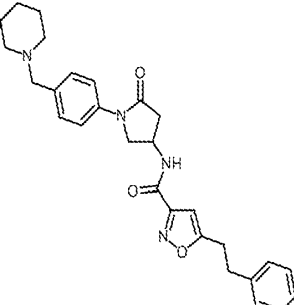
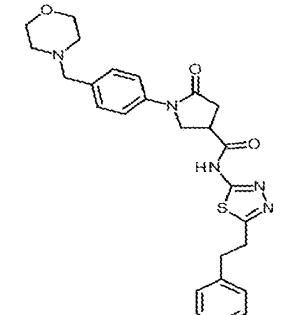
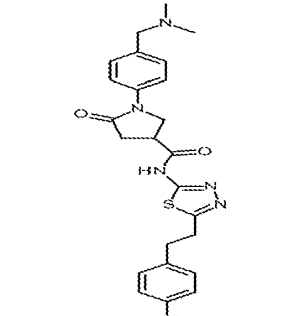
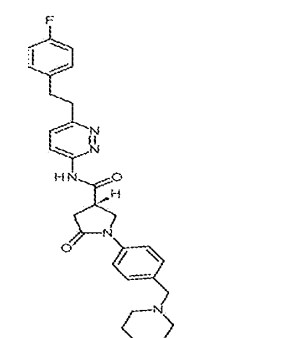
<p>5</p> <p>F163</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3R)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.049</p>
<p>20</p> <p>F164</p> <p>25</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-ilettil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.070</p>
<p>30</p> <p>F165</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-ilettil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.095</p>
<p>45</p> <p>F166</p> <p>50</p> <p>55</p>		<p>N-[5-(2-ciclopentilettil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.016</p>

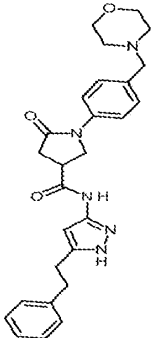
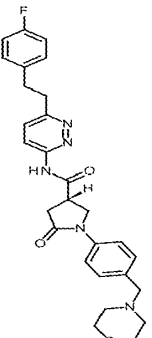
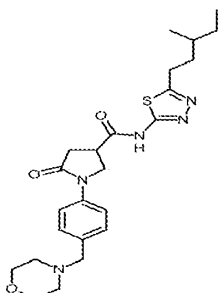
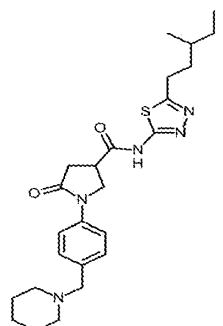
<p>5</p> <p>F167</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.016</p>
<p>20</p> <p>F168</p> <p>25</p>		<p>5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.017</p>
<p>30</p> <p>F169</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-hidroxi-4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.022</p>
<p>45</p> <p>F170</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(3-hidroxi-3-metilbutil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida idrocloruro</p>	<p>HCl</p>	<p>0.058</p>

<p>5</p> <p>F171</p> <p>10</p> <p>15</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(3-hidroxi-3-metilo-butil)-metilo-amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.058</p>
<p>20</p> <p>F172</p> <p>25</p>		<p>N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.076</p>
<p>30</p> <p>F173</p> <p>35</p> <p>40</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.024</p>
<p>45</p> <p>F174</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.033</p>

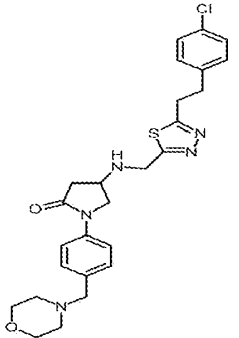
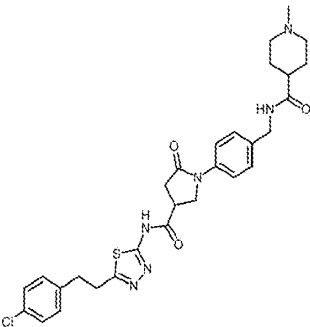
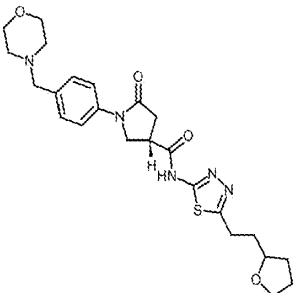
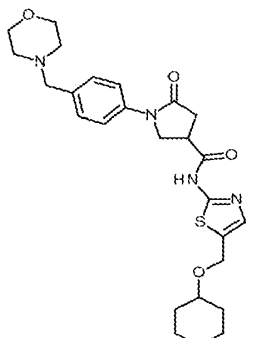
60

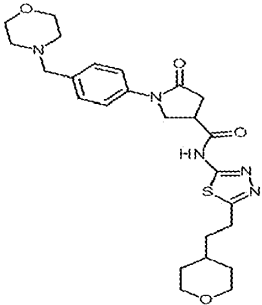
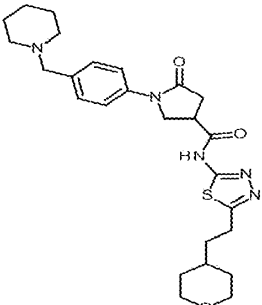
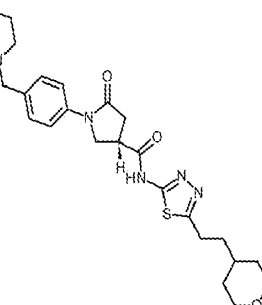
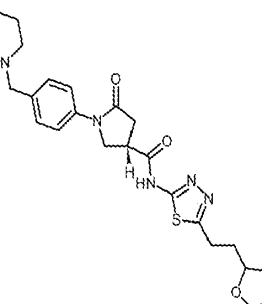
65

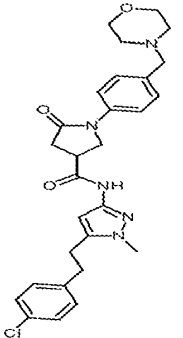
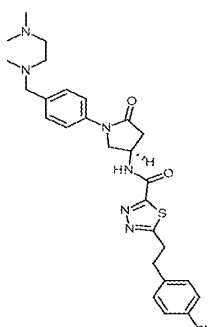
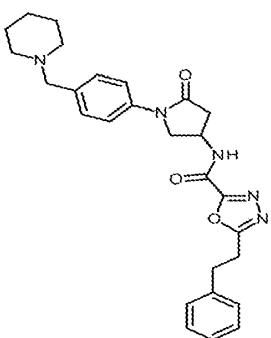
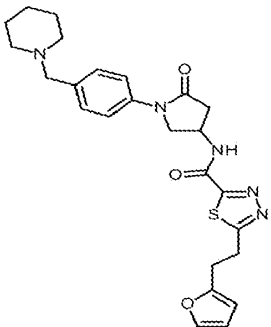
<p>5</p> <p>F175</p>		<p>N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)isoxazol-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.047</p>
<p>15</p> <p>F176</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.011</p>
<p>30</p> <p>F177</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(dimetilamino)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.029</p>
<p>45</p> <p>F178</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.030</p>

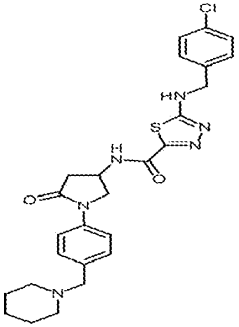
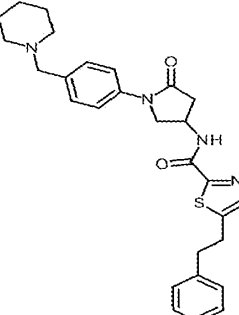
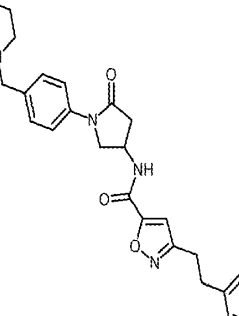
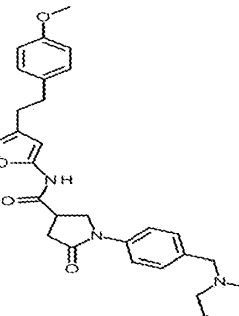
<p>5</p> <p>F179</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-fenilettil)-1H-pirazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.038</p>
<p>15</p> <p>F180</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.011</p>
<p>20</p> <p>F181</p>		<p>N-[5-(3-metilpencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.011</p>
<p>30</p> <p>F182</p>		<p>N-[5-(3-metilpencil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.021</p>

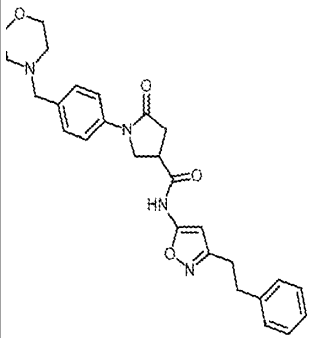
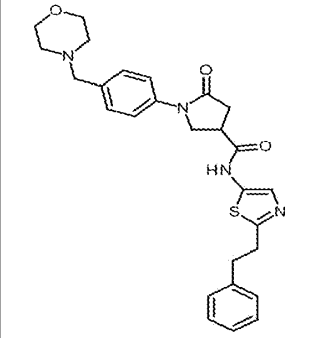
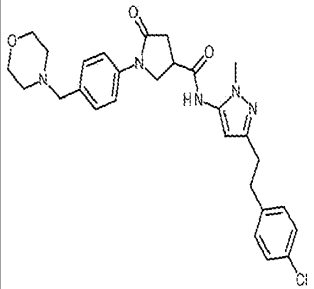
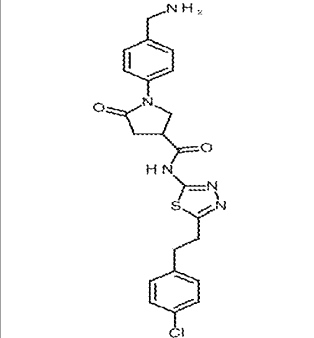
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

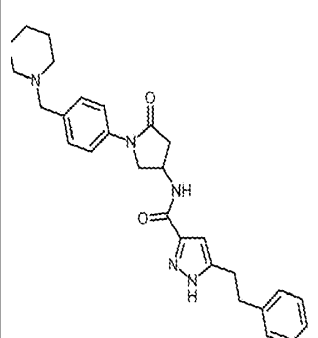
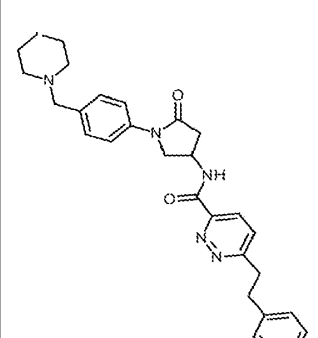
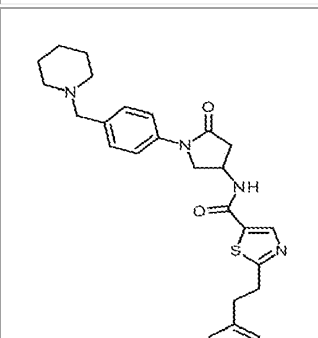
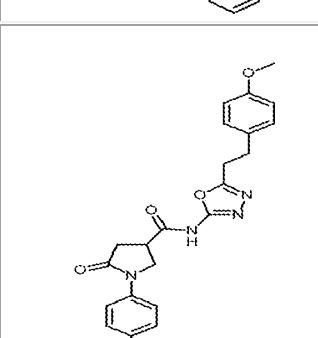
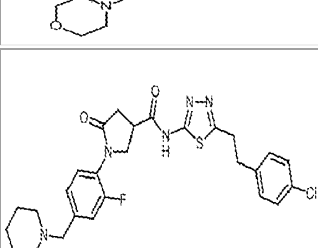
F183		4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metilamino]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona	HCl	0.023
F184		N-[[4-[4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoilo]-2-oxopirrolidin-1-il]fenilo]metilo]-1-metilo-piperidina-4-carboxamida	-	0.045
F186	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 	(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida	HCl	0.134
F187		N-[5-(ciclohexoximetil)tiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.163

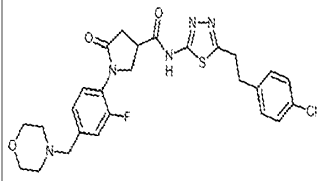
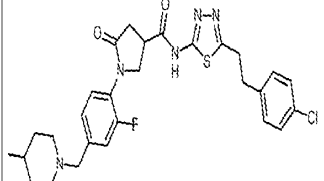
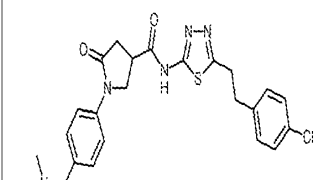
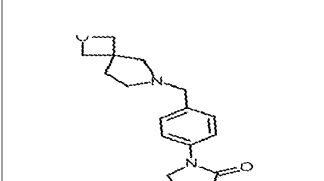
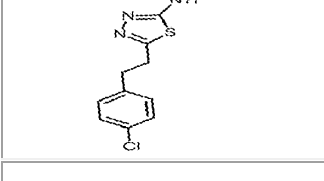
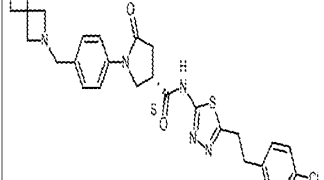
<p>5</p> <p>F188</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.358</p>
<p>15</p> <p>F189</p>		<p>5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.487</p>
<p>30</p> <p>F190</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.526</p>
<p>40</p> <p>F191</p>	<p>Quiral</p> 	<p>(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.615</p>

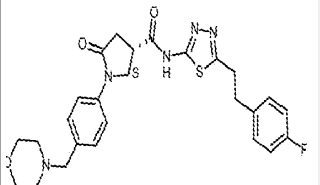
<p>5</p> <p>F192</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.773</p>
<p>10</p> <p>15</p> <p>F193</p>	<p>Quiral</p> 	<p>5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.124</p>
<p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>F194</p>		<p>N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.649</p>
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>F195</p>		<p>5-[2-(2-furil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.766</p>

<p>5 F196</p>		<p>5-[(4-clorofenil)metilamino]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.103</p>
<p>15 F197</p>		<p>N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletil)tiazol-2-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.465</p>
<p>30 F198</p>		<p>N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-feniletil)isoxazol e-5-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.989</p>
<p>45 F199</p>		<p>N-[3-[2-(4-metoxifenil)etil]isoxazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.293</p>

<p>5</p> <p>F200</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[3-(2-fenilettil)isoxazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCl</p>	<p>0.760</p>
<p>10</p> <p>F201</p>		<p>1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[2-(2-fenilettil)tiazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCOO H</p>	<p>1.0703</p>
<p>15</p> <p>F202</p>		<p>N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>HCOO H</p>	<p>1.5483</p>
<p>20</p> <p>F203</p>		<p>1-[4-(aminometil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida</p>	<p>-</p>	<p>0.385</p>

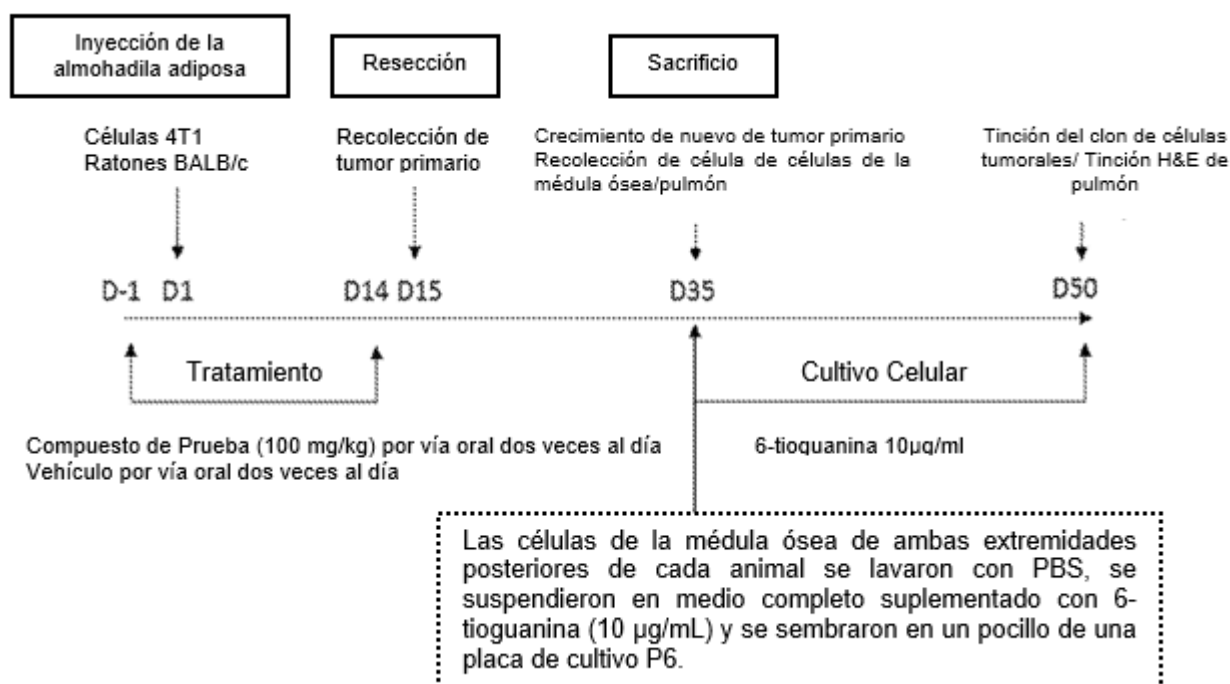
5	F204		N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-fenilettil)-1H-pirazol-5-carboxamida	HCl	1.0834
10					
15	F205		N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-6-(2-fenilettil)piridazina-3-carboxamida	HCl	7.0612
20					
25	F206		N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-2-(2-fenilettil)tiazol-5-carboxamida	HCl	9.3531
30					
35	F207		N-[5-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	2.4454
40					
45	F208		1-[4-(4-{5-[2-(4-Clorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoiil}-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluorobencil]-piperidinio; cloruro	HCl	-
50					
55					
60					
65					

5	F209		4-[4-(4-{5-[2-(4-Clorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoi]-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluorobencil]-morfolin-4-io; cloruro	HCl	-
10	F210		1-[4-(4-{5-[2-(4-Clorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoi]-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluorobencil]-4-metilo-piperidinio; cloruro	HCl	-
15	F211		ácido 1-{4-[(Etil-metilo-amino)-metilo]-fenilo}-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida	-	0.009
20	F212		(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-7-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.001
25	F213		(3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida	-	0.001
30	F214		5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(metanosulfonamidometil)fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida	-	0.134

5 F215		1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico ácido {5-[2-(4-fluorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il)-amida; hidrocloreuro	HCl	0.003
-----------	---	--	-----	-------

Datos In vivo

Modelo murino de cáncer de mama metastásico ortotópico ATX 4T1



Procedimiento

En el día -1, se inició la dosificación del compuesto de prueba por sonda (100 mg/kg del compuesto de prueba en solución de metilcelulosa al 1 %, dos veces al día con la segunda dosis 8 horas después de la primera y asumiendo un peso de ratón de 20 g) en ratones hembras BALB/c de 6 semanas de edad (Charles River). El compuesto de prueba (Ejemplo F93) se dosificó durante 15 días (día -1 a día 14)

En el día 1 se inyectaron células 4T1 (10^5 en 10µl de PBS) en la almohadilla adiposa de la 4^{ta} glándula mamaria de los ratones. Antes de la inyección, las células se almacenaron a temperatura ambiente durante un período que no excedió las 2 horas a este tiempo se preparó un nuevo lote de la suspensión celular. Al día 15 los animales se anestesiaron y se eliminaron quirúrgicamente los tumores primarios. Los tumores primarios se pesaron, se fijaron con paraformaldehído (PFA 4 %) durante 48 horas, se deshidrataron durante 24 horas en 70 % de etanol y se incluyeron en parafina. Los ratones se monitorearon después durante un período adicional de 3 semanas. A este tiempo se sacrificaron. Los tumores primarios que volvieron a crecer se recogieron, se pesaron, se fijaron con PFA, se deshidrataron con 70 % de etanol y se incluyeron en parafina como se describió anteriormente.

Las células de la médula ósea de ambas extremidades posteriores de cada animal se lavaron con PBS, se suspendieron en medio RPMI 1640 que contenía 10 % de FBS suplementado con 6-tioguanina (10 µg/mL) y se sembraron en un pocillo de una placa de cultivo de 6 pocillos. Después de un período de incubación de dos semanas a 37 °C, las colonias de tumores se tiñeron con violeta cristal y contaron. Los niveles de células tumorales diseminadas en hueso se expresaron como el número de colonias por pocillo.

En el momento del sacrificio del animal, los pulmones se inflaron con PFA antes de la extracción, luego se fijaron con PFA durante 48 horas, se deshidrataron con etanol y se incluyeron en parafina como se describió anteriormente para

muestras de tumores primarios. Se cortaron secciones de 5 μ m cada 50 μ m a lo largo de los pulmones y el número y volumen total de las metástasis se determinó asumiendo que las metástasis eran esféricas.

Los resultados se resumen en las Figuras 1 a 3. En las cuales:

- 5 • la Figura 1 muestra volumen total de las metástasis de pulmón por Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.
- la Figura 2 muestra el número de las metástasis de pulmón por Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.
- 10 • la Figura 3 muestra el efecto en la formación de colonia metastásica de hueso en presencia del Ejemplo F93 en comparación con el vehículo, en el modelo de cáncer de mama metastásico ortotópico 4T1.

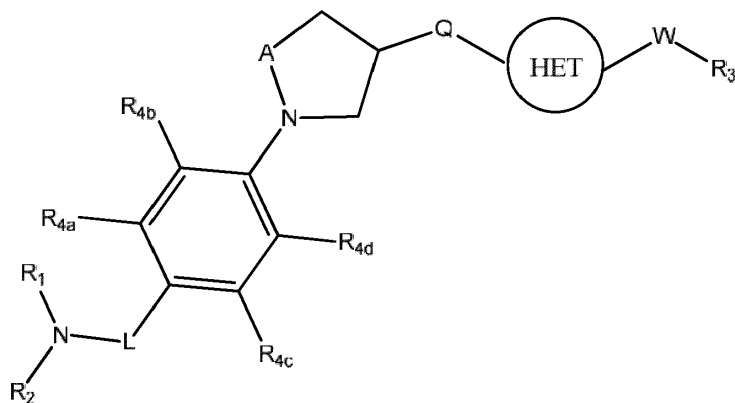
Referencias

- 1) Aznavoorian y otros, 1990, "Signal transduction for chemotaxis and haptotaxis by matrix molecules in tumor cells", *The Journal of Cell Biology*, Vol. 110, pp. 1427-1438.
- 2) Baumforth y otros, 2005, "Induction of autotaxin by the Epstein-Barr virus promotes the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells", *Blood*, Vol. 106, pp. 2138-2146.
- 3) Boucharaba y otros, 2004, "Platelet-derived lysophosphatidic acid supports the progression of osteolytic bone metastases in breast cancer", *J Clin Invest.*, 114:1714-25.
- 4) Boucher y otros, 2005, "Potential involvement of adipocyte insulin resistance in obesity-associated up-regulation of adipocyte lysophospholipase D/autotaxin expression", *Diabetologia*, Vol. 248, pp. 569-577.
- 5) Choi y otros, 2010, "LPA receptors: subtypes and biological actions", *Annu Rev Pharmacol Toxicol.*, 50:157-86.
- 6) Cui y otros, 2007, "Synthesis and biological evaluation of phosphonate derivatives as autotaxin (ATX) inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 17, pp. 1634- 1640.
- 7) Cui y otros, 2008, " α - and β -Substituted phosphonate analogs of LPA as autotaxin inhibitors", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 16, pp. 2212-2225.
- 8) Ferry y otros, 2008, "S32826, A Nanomolar Inhibitor of Autotaxin: Discovery, Synthesis and Applications as a Pharmacological Tool," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Vol. 327, pp. 809-819.
- 9) Gajewiak y otros, 2008, "Synthesis, Pharmacology, and Cell Biology of sn-2-Aminoxy Analogues of Lysophosphatidic Acid", *Org. Lett.*, Vol. 10, No. 6, pp. 1111-1114.
- 10) Hausman y otros, 2001, "The biology of white adipocyte proliferation", *Obes. Rev.*, Vol. 2, pp. 239-254.
- 11) Houben AJ, Moolenaar WH, 2011, "Autotaxin and LPA receptor signaling in cancer", *Cancer Metastasis Rev.*, 30(3-4):557-65.
- 12) Inoue y otros, 2004, "Initiation of neuropathic pain requires lysophosphatidic acid receptor signalling", *Nat. Med.*, Vol. 10, pp. 712-718.
- 13) Inoue y otros, 2008, "Autotaxin, a synthetic enzyme of lysophosphatidic acid (LPA), mediates the induction of nerve-injured neuropathic pain", *Molecular Pain*, Vol. 4, p. 6.
- 14) Jiang y otros, 2007, "Substituted Phosphonate Analogues of Lysophosphatidic Acid (LPA) Selectively Inhibit Production and Action of LPA", *Chem. Med. Chem.*, Vol. 2, pp. 679-690.
- 15) Kanda y otros, 2008, "Autotaxin, an ectoenzyme that produces lysophosphatidic acid, promotes the entry of lymphocytes into secondary lymphoid organs", *Nat.Immunol.*, Vol. 9, pp. 415-423.
- 16) Kremer y otros, 2012, "Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and Responds to therapeutic interventions" *Hematology*, Vol 56, pp1391-1400.
- 17) Knowlden S, Georas SN., 2014, "The autotaxin-LPA axis emerges as a novel regulator of lymphocyte homing and inflammation", *J Immunol.*, 192(3):851-7
- 18) Leblanc R y Peyruchaud O., 2014, "New insights into the autotaxin/LPA axis in cancer development and metastasis", *Exp Cell Res*
- 19) Lin y otros, 2009, "The absence of LPA2 attenuates tumor formation in an experimental model of colitis-associated cancer", *Gastroenterology*, Vol. 136, No. 5, pp. 1711-1720.
- 20) Liu y otros, 2009, "Expression of Autotaxin and Lysophosphatidic Acid Receptors Increases Mammary Tumorigenesis, Invasion, and Metastases", *Cancer Cell*, Vol. 15, No. 6, pp. 539-550, published 02 June 2009.
- 21) Marshall y otros, 2012, "Effect of inhibition of the lysophosphatidic acid receptor 1 on metastasis and metastatic dormancy in breast cancer", *J Natl Cancer Inst.*, 104:1306-19
- 22) Masuda y otros, 2008, "Serum autotaxin measurement in haematological malignancies: a promising marker for follicular lymphoma", *Br. J. Haematol.*, Vol. 143, pp. 60-70.
- 23) Meyer zu Heringdorf y otros, 2007, "Lysophospholipid receptors: signalling, pharmacology and regulation by lysophospholipid metabolism", *Biochim. Biophys. Acta*, Vol. 1768, pp. 923-940.
- 24) Moolenaar WH, y otros, 2013, "Autotaxin in embryonic development", *Biochim Biophys Acta.*, 2013;1831:13-9
- 25) Murakami y otros, 2008, "Identification of the orphan GPCR, P2Y10 receptor as the sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid receptor", *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 371, pp. 707-712.
- 26) Nakamura y otros, 2007, "Serum lysophospholipase D/autotaxin may be a new nutritional assessment marker: study on prostate cancer patients", *Ann. Clin. Biochem.* Vol. 44, pp. 549-556.
- 27) Nakao y otros, 2014, "Serum autotaxin levels correlate with pruritus in patients with atopic dermatitis", *Journal of Investigative Dermatology* 134, 1745-1747; doi:10.1038/jid.2014.24; published online 6 February 2014

- 28) Nakasaki y otros, 2008, "Involvement of the Lysophosphatidic Acid-Generating Enzyme Autotaxin in Lymphocyte-Endothelial Cell Interactions", *Am. J. Pathol.*, Vol. 173, pp. 1566-1576.
- 29) Nishimura y otros, 2014, "ENPP2 contributes to adipose tissue expansion and insulin resistance in diet-induced obesity", *Diabetes*, 63(12):4154-64
- 5 30) Pamuklar y otros, 2009, "Autotaxin/lysopholipase D and lysophosphatidic acid regulate murine hemostasis and thrombosis," *J. Biol. Chem.*, e-publication 12 January 2009.
- 31) Pradere y otros, 2007, "LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis", *J. Am. Soc. Nephrol.*, Vol. 18, pp. 3110-3118.
- 32) Reynolds G., "The autotaxin-lysophosphatidate axis plays a key role in the pathogenesis of Hepatitis C virus-associated Hepatocellular carcinoma", Oral Presentation at the European Congress of Pathology 2014, London.
- 10 33) Siess y otros, 1999, "Lysophosphatidic acid mediates the rapid activation of platelets and endothelial cells by mildly oxidized low density lipoprotein and accumulates in human atherosclerotic lesions", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 96, pp. 6931-6936.
- 34) Saga y otros, 2014, "A Novel Highly Potent Autotaxin/ENPP2 Inhibitor Produces Prolonged Decreases in Plasma Lysophosphatidic Acid Formation In Vivo and Regulates Urethral Tension", *PLoS ONE* 9(4): e93230. doi:10.1371/journal.pone.0093230
- 15 35) Siess y otros, 2004, "Thrombogenic and atherogenic activities of lysophosphatidic acid", *Cell Biochem.*, Vol. 92, pp. 1086-1094.
- 36) Tabata y otros, 2007, "The orphan GPCR GPR87 was deorphanized and shown to be a lysophosphatidic acid receptor", *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, Vol. 363, pp. 861-866.
- 20 37) Tager y otros, 2008, "The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak", *Nat. Med.*, Vol. 14, pp. 45-54.
- 38) Taghavi y otros, 2008, "In vitro genetic screen identifies a cooperative role for LPA signaling and c-Myc in cell transformation", *Oncogene*, Vol. 27, pp. 6806-6816.
- 25 39) Tigyi, 2001, "Physiological responses to lysophosphatidic acid and related glycerophospholipids", *Prostaglandins*, Vol. 64, pp. 47-62.
- 40) van Meeteren y otros, 2005, "Inhibition of autotaxin by lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate", *J. Biol. Chem.*, Vol. 280, pp. 21155-21161.
- 41) Van Meeteren y otros, 2007, "Regulation and biological activities of the autotaxin-LPA axis", *Prog. Lipid Res.*, Vol. 46, pp. 145-160.
- 30 42) Watanabe y otros, 2007, "Both plasma lysophosphatidic acid and serum autotaxin levels are increased in chronic hepatitis C", *J Clin Gastroenterol.*, Jul;41(6):616-23
- 43) Wu y otros, 2010, "Autotaxin expression and its connection with the TNF-alpha-NF-kappaB axis in human hepatocellular carcinoma" *Molecular Cancer*, 9:71
- 35 44) Zhang y otros (2012), "Autotaxin through lysophosphatidic acid stimulates polarization, motility, and transendothelial migration of naive T cells", *J Immunol.*, 89:3914-24
- 45) Zhang y otros, 2009, "Dual Activity Lysophosphatidic Acid Receptor Pan- Antagonist/Autotaxin Inhibitor Reduces Breast Cancer Cell Migration In vitro and Causes Tumor Regression In vivo", *Cancer Res.*, Vol. 69, No. 13, pp. 5441-5449.
- 40 46) Zhao y otros, 2007, "Distinctive gene expression of prostatic stromal cells cultured from diseased versus normal tissues.", *J. Cell Physiol.*, Vol. 210, pp. 111-121.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, que tiene la fórmula estructural (I) mostrada a continuación:



(I)

en donde:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, -S(O)_yR_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H, (1-4C)alquilo o (1-4C)alcoxi, y es 0, 1 o 2, y en donde cualquier (1-8C)alquilo, (4-7C)cicloalquilo, heterociclilo de 4-7 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_bR_c, OR_b, C(O)R_b, C(O)OR_b, OC(O)R_b, C(O)N(R_b)R_c, N(R_b)C(O)R_c, S(O)_yR_b (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_b)R_c, N(R_b)SO₂R_c o (CH₂)_zNR_bR_c (donde z es 1, 2 o 3), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_b y R_c se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo; o

R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, NR_dR_e, OR_d, C(O)R_d, C(O)OR_d, OC(O)R_d, C(O)N(R_e)R_d, N(R_e)C(O)R_d, S(O)_yR_d (donde y es 0, 1 o 2), SO₂N(R_e)R_d, N(R_e)SO₂R_d o (CH₂)_zNR_dR_e (donde z es 1, 2 o 3), (4-6C)heterociclilo, arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de H o (1-4C)alquilo;

L es un (1-3C)alquilenlo opcionalmente sustituido por fluoro, (1-2C)alquilo u oxo;

R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, halo, (1-2C)alquilo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-2C)haloalquilo, (1-2C)alcoxi, o (1-2C)haloalcoxi;

A es C(=X) o CR_fR_g;

en donde X es O, NH o S; y

R_f y R_g se seleccionan independientemente de H o (1-2C)alquilo;

Q se selecciona de -NH-S(O)_y-, -S(O)_y-NH-, -C(O)NR_h-, -NR_hC(O)-, -NR_h-S(O)(NH)-, -S(O)(NH)-NR_h-, -C(O)O-, -OC(O)-, -CH₂CH₂-, -CH₂NR_h- o -NR_hCH₂-, en donde y es 0, 1 o 2 y R_h se selecciona de H o (1-2C)alquilo;

HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, (1-4C)alquilo, halo, ciano, nitro, hidroxilo, amino, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, carboxilo, carbamoilo, amido o sulfamoilo;

W es un grupo de la fórmula:



en donde:

Q₁ está unido a HET y es -C(O)- o -CH₂-; y

R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CHR_j-, -NR_j-, o -O-, en donde R_j se selecciona de H o (1-2C)alquilo; o W es un grupo de la fórmula:



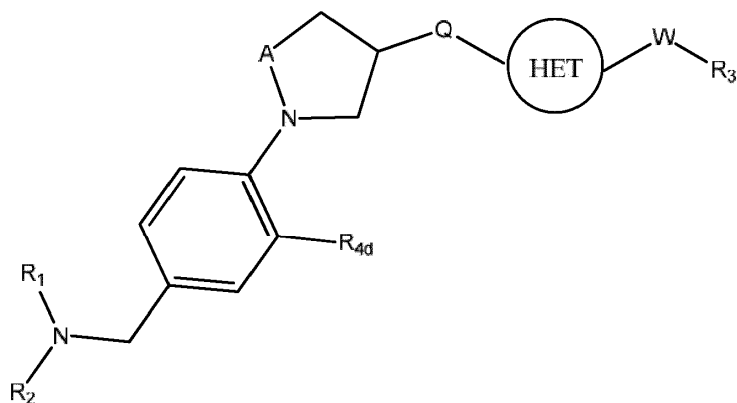
en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -C(O)- o -CH₂-; y

R_k está unido a HET y se selecciona de CHR_i, NR_i, O o S(O)_y, en donde y es 0, 1 o 2 y R_i es H o (1-4C)alquilo;

R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo o heterociclilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)haloalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)haloalcoxi, (3-6C)cicloalquilo, (3-6C)cicloalquilo(1-2C)alquilo, (2-4C)alquilenilo o (2-4C)alquiniilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde L es un metileno.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en donde R_{4a}, R_{4b}, R_{4c} y R_{4d} se seleccionan cada uno independientemente de H, fluoro, metilo o CF₃
4. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 y 3, en donde R_{4a}, R_{4b} y R_{4c} son H, y R_{4d} se selecciona de H o fluoro.
5. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto tiene la estructura (Ia) mostrada a continuación:



Ia

- en donde R₁, R₂, R₃, R_{4d}, A, Q, HET y W tiene cada uno cualquiera de los significados definidos en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, donde R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, (1-6C)alquilo, heterociclilo de 4-6 miembros, -S(O)₂R_a o C(O)R_a, en donde R_a se selecciona de H o metilo, y en donde cualquier (1-6C)alquilo, o heterociclilo de 4-6 miembros se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, fluoro o hidroxilo; o R₁ y R₂ se unen de manera que, juntos con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico mono o bicíclico de 4 a 10 miembros que se sustituye opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, metilo, fluoro, hidroxilo o C(O)OR_d, en donde R_d se selecciona de H o (1-4C)alquilo.
7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en donde
 A es C(=O) o CH₂;
 Q se selecciona de -C(O)NH-, -NHC(O)-, -CH₂NH- o -NHCH₂; o
 HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de H, metilo, fluoro hidroxilo, amino, CF₃, OMe o OCF₃; adecuadamente, HET es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde W es un grupo de la fórmula:



en donde:

Q₁ está unido a HET y es -C(O)- o -CH₂-; y
 R_i está unido a R₃ y se selecciona de -CH₂- o -O-;
 o W es un grupo de la fórmula:



en donde:

Q₂ está unido a R₃ y se selecciona de -CH₂-; y
 R_k está unido a HET y es NH o S.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en donde R₃ se selecciona de (1-6C)alquilo, fenilo, (4-8C)carbociclilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de (1-4C)alquilo, halo, (1-4C)fluoroalquilo, (1-4C)alcoxi, (1-4C)fluoroalcoxi, ciclopropilo, ciclobutilo, (2-4C)alquenoilo o (2-4C)alquinilo;

adecuadamente R₃ se selecciona de (1-4C)alquilo, fenilo, (5-6C)carbociclilo, o heterociclilo de 5 a 6 miembros, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, halo, CF₃ o OMe.

- 5 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado de cualquiera de los siguientes:
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 10 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 15 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 20 N-[5-(2-ciclohexiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-[2-[4-(trifluorometil)fenilo]etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(dietilaminometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 25 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 30 (3S)-1-[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-[(tetrahidropiran-4-ilamino)metilo]fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 35 N-[5-(2-ciclohexiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[2-(4-fluorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(propil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 40 1-[4-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 45 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(isobutil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-fluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(3,3-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 50 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(dipropilamino)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletil)tiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 55 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(propil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[(4,4-difluoro-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 60 N-[3-[2-(4-clorofenil)etil]-1H-pirazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[2,6-dimetilmorfolin-4-il]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidropiran-4-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 65

- N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[etil(isopropil)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-(1,4-oxazepan-4-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[1-[4-(azepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[1-[4-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-[(3-oxopiperazin-1-il)metilo]fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[1-[4-[[2-metoxietil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclohexiletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]isoxazol-3-il]-1-[4-[[metilo(tetrahidrofuran-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 4-[[[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]amino]metilo]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona;
- N-[5-[(4-fluorofenil)etilsulfanil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-[[metilo(oxetan-3-il)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(1,4-diazepan-1-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- terc-butil 4-[[[4-[4-[[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoilo]-2-oxopirrolidin-1-il]fenilo]metilo]piperazina-1-carboxilato;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletilel)isoxazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[isopropil(metilo)amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3R)-N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[6-(2-feniletilel)piridazin-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3R)-N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-(2-ciclopentiletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[(4-idroxi-4-metilo-1-piperidil)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[[3-idroxi-3-metilbutil]amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida hidrocloreuro;
- 5-[[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-[[3-idroxi-3-metilo-butilel]-metilo-amino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
- 5-[[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3R)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- 5-[[2-(4-fluorofenil)etil]-N-[(3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]isoxazol-3-carboxamida;
- N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletilel)isoxazol-3-carboxamida;
- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletilel)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
- N-[5-[[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-[[dimetilamino]metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
- (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;

- 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-feniletíl)-1H-pirazol-3-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-N-[6-[2-(4-fluorofenil)etil]piridazin-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(3-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(3-metilpentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-carboxamida;
 5 4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]metilamino]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]pirrolidin-2-ona;
 N-[[4-[4-[[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]carbamoilo]-2-oxo-pirrolidin-1-il]fenilo]metilo]-1-metilo-
 piperidina-4-carboxamida;
 (3S)-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletíl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-(ciclohexoximetil)tiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 10 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletíl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletíl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidropiran-4-iletíl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 (3S)-5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]-N-[5-(2-tetrahidrofuran-2-iletíl)-1,3,4-tiadiazol-2-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 15 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)metilo]fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-
 carboxamida;
 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletíl)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
 5-[2-(2-furil)etil]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 5-[4-clorofenil]metilamino]-N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida;
 20 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-5-(2-feniletíl)tiazol-2-carboxamida;
 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-feniletíl)isoxazol-5-carboxamida;
 N-[3-[2-(4-metoxifenil)etil]isoxazol-5-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[3-(2-feniletíl)isoxazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-N-[2-(2-feniletíl)tiazol-5-il]pirrolidin-3-carboxamida;
 25 N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-2-metilo-pirazol-3-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 1-[4-(aminometil)fenilo]-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-3-(2-feniletíl)-1H-pirazol-5-carboxamida;
 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-6-(2-feniletíl)piridazina-3-carboxamida;
 N-[5-oxo-1-[4-(1-piperidilmetil)fenilo]pirrolidin-3-il]-2-(2-feniletíl)tiazol-5-carboxamida;
 30 N-[5-[2-(4-metoxifenil)etil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-1-[4-(morfolinometil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxamida;
 1-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-piperidinio;
 cloruro;
 4-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-morfolin-4-io;
 cloruro;
 35 1-[4-(4-{5-[2-(4-Cloro-fenilo)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-ilcarbamoil}-2-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-bencil]-4-metilo-
 piperidinio; cloruro;
 ácido 1-[4-[(Etil-metilo-amino)-metilo]-fenilo]-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-cloro-fenilo)-etil]-
 [1,3,4]tiadiazol-2-il}-amida;
 40 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-7-azaspiro[3.4]octan-7-ilmetil)fenilo]-5-oxo-pirrolidin-
 3-carboxamida;
 (3S)-N-[5-[2-(4-clorofenil)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-1-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-ilmetil)fenilo]-5-oxo-
 pirrolidin-3-carboxamida;
 5-[2-(4-clorofenil)etil]-N-[(3R)-1-[4-(metanosulfonamidometil)fenilo]-5-oxopirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2-
 carboxamida;
 45 ácido 1-(4-Morfolin-4-ilmetil-fenilo)-5-oxo-pirrolidin-3-carboxílico {5-[2-(4-fluorofenil)-etil]-[1,3,4]tiadiazol-2-il}-
 amida; hidrocloreuro.
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, o un
 50 solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, en mezcla con un portador o diluyente farmacéuticamente
 aceptable.
12. Un compuesto, o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste, como se definió en cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10, para el uso en terapia.
- 55 13. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las
 reivindicaciones de 1 a 10, para el uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, adecuadamente un trastorno
 proliferativo benigno.
14. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las
 60 reivindicaciones de 1 a 10, para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno proliferativo es
 cáncer.
15. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las
 65 reivindicaciones de 1 a 10, para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el trastorno proliferativo es
 fibrosis, adecuadamente seleccionada de fibrosis de pulmón (por ejemplo pulmonaria), fibrosis renal, fibrosis
 hepática y fibrosis de la piel.

5

16. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, para el uso en el tratamiento de la inflamación, dolor, diabetes mellitus, hipertensión, aterosclerosis, trombosis, enfermedad obstructiva uretral, hepatitis B y C y/o prurito.
17. Una combinación de un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, con uno o más agentes terapéuticos adicionales para el uso en el tratamiento del cáncer, inflamación, dolor, diabetes mellitus, hipertensión, aterosclerosis, trombosis, enfermedad obstructiva uretral, fibrosis, hepatitis B y C y/o prurito.

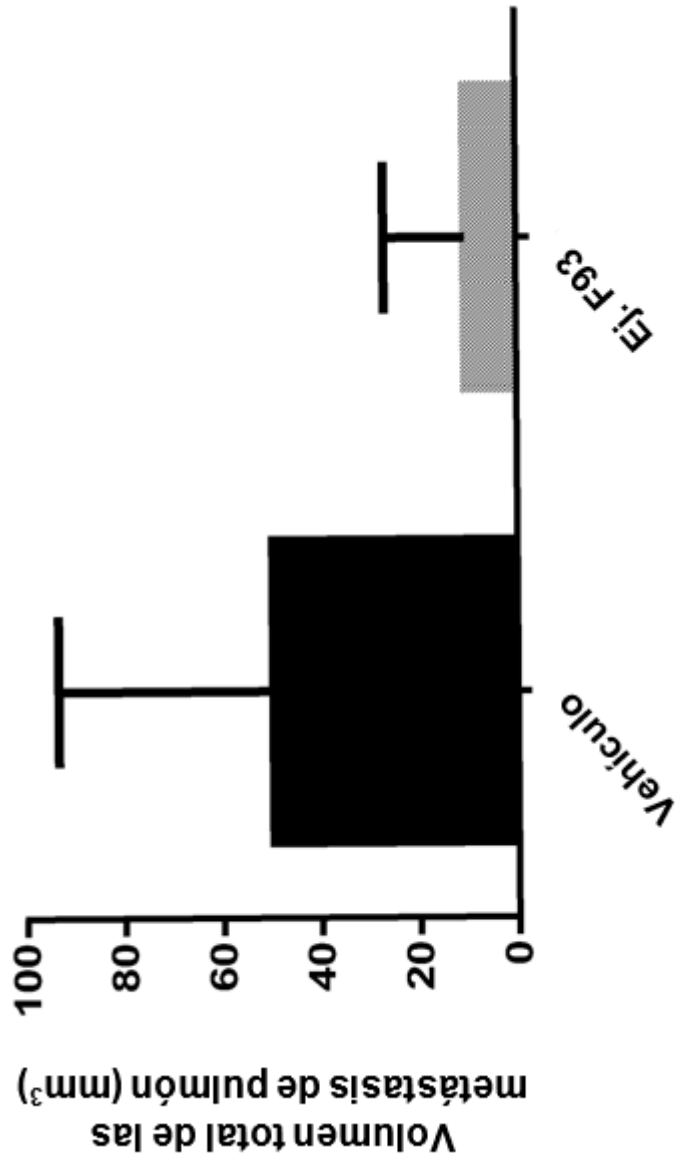


Figura 1

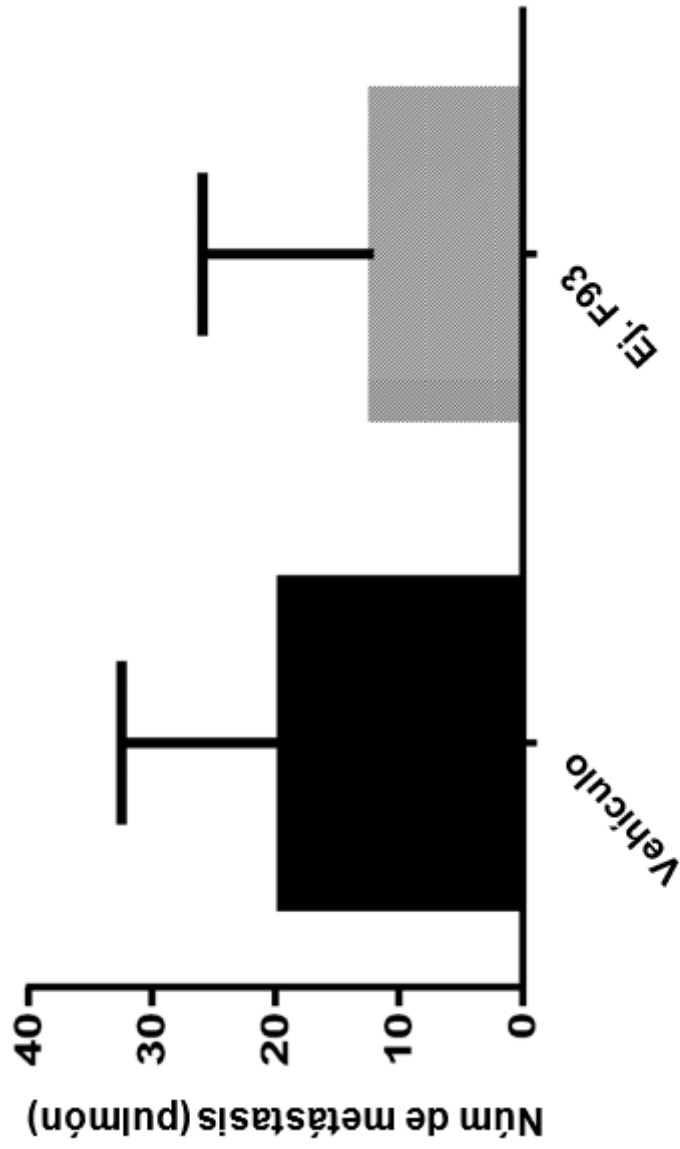


Figura 2

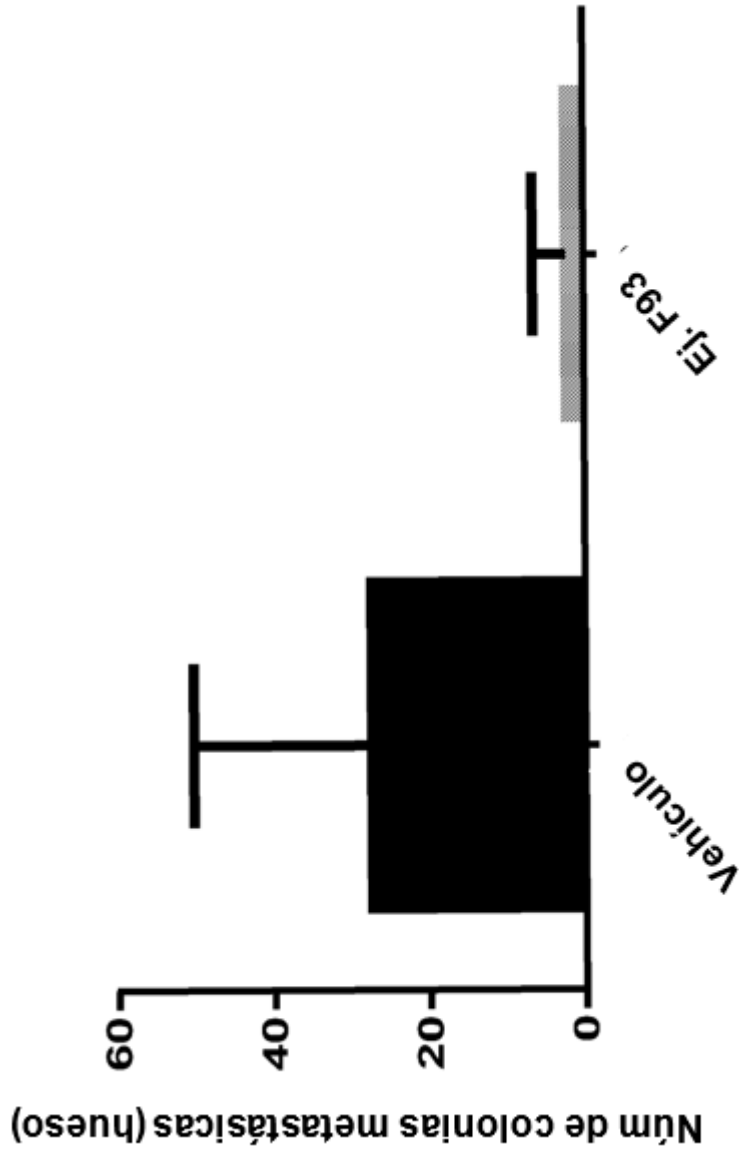


Figura 3