

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 600**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 17209280 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3327017**

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

30 Prioridad:

10.01.2012 US 201261585077 P

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

24.01.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 738 600 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzamida como moduladores de la hormona folículo estimulante

Reivindicación de prioridad

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de la Patente de los EEUU n.º Acta: 61/585.077, presentada el 10 de enero, 2012.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden usar como moduladores alostéricos positivos del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR). Los objetos de la invención también incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de acuerdo con la reivindicación y los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de trastornos de fertilidad.

Antecedentes

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

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

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

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

quimioquina CXCR3, y para prevenir o tratar una enfermedad mediada por CXCR3, por ejemplo una inflamación. Aún persiste la necesidad de miméticos de hormonas de bajo peso molecular que activen selectivamente al FSHR.

Sumario de la invención

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

Sorprendentemente ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención y sales del mismo tienen propiedades farmacológicas muy valiosas con una buena tolerabilidad. En particular, actúan como agonistas de FSHR. La invención se refiere a compuestos de acuerdo con la reivindicación 1.

Descripción detallada de la invención

10 El compuesto se define para incluir derivados farmacéuticamente utilizables, solvatos, profármacos, tautómeros, enantiómeros, racematos y estereoisómeros de los mismos, incluyendo mezclas de los mismos en todas las proporciones.

15 La expresión "derivados farmacéuticamente utilizables" se refiere, por ejemplo, a las sales de los compuestos de acuerdo con la invención y también los denominados como compuestos profármaco. El término "solvatos" de los compuestos se refiere a aductos de moléculas de disolventes inertes sobre los compuestos, que se formaron debido a su fuerza de atracción mutua. Los solvatos son, por ejemplo, mono- o dihidratos o alcóxidos. La invención también comprende solvatos de sales de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos de acuerdo con la invención que se han modificado mediante, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos y que se escinden rápidamente en el organismo para formar los compuestos eficaces de acuerdo con la invención. Estos también incluyen derivados de polímeros biodegradables de los compuestos de acuerdo con la invención, como se describe, por ejemplo, en Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995). También es posible que los compuestos de la invención estén en forma de cualquier profármaco deseado tal como, por ejemplo, ésteres, carbonatos, carbamatos, ureas, amidas o fosfatos, en los casos en los que la forma realmente activa biológicamente se libera solo a través del metabolismo. Cualquier compuesto que pueda convertirse in vivo para proporcionar el agente bioactivo (es decir, los compuestos de la invención) es un profármaco. Varias formas de profármacos son bien conocidas en la técnica y se describen (por ejemplo, Wermuth CG et al., Capítulo 31: 671-696, The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press 1996; Bundgaard H, Design of Prodrugs, Elsevier 1985; Bundgaard H, Capítulo 5: 131-191, A Textbook of Drug Design and Development, Harwood Academic Publishers 1991). Además, se sabe que las sustancias químicas se convierten en el cuerpo en metabolitos que, en su caso, pueden provocar el efecto biológico deseado, en algunas circunstancias incluso en forma más pronunciada. Cualquier compuesto biológicamente activo que se haya convertido in vivo por metabolismo a partir de cualquiera de los compuestos de la invención es un metabolito.

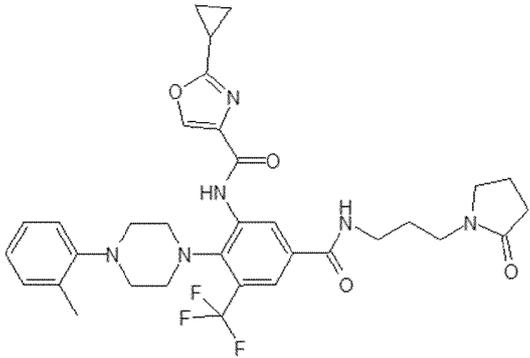
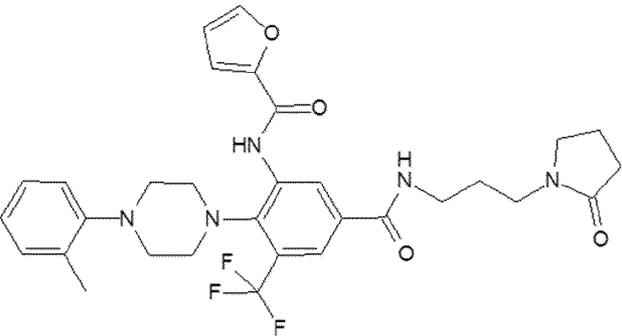
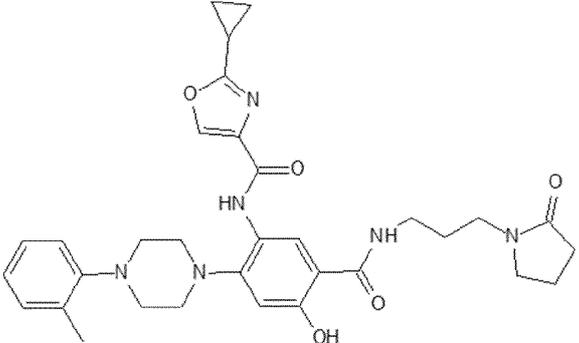
20 Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de sus isómeros de enlace doble como isómeros E o Z puros, o en forma de mezclas de estos isómeros de enlace doble. Donde sea posible, los compuestos de la invención pueden estar en forma de tautómeros, tal como tautómeros ceto-enol. La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

35 Puede usarse las mezclas de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000. Estas son de manera particularmente preferida mezclas de compuestos estereoisómeros.

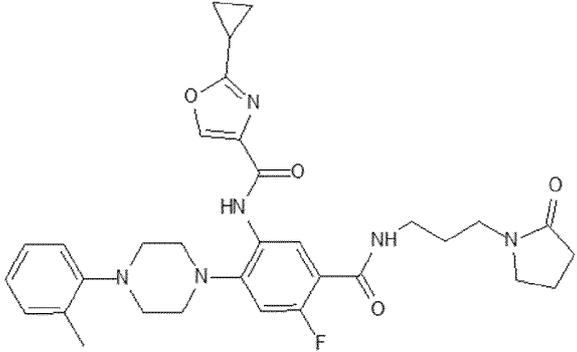
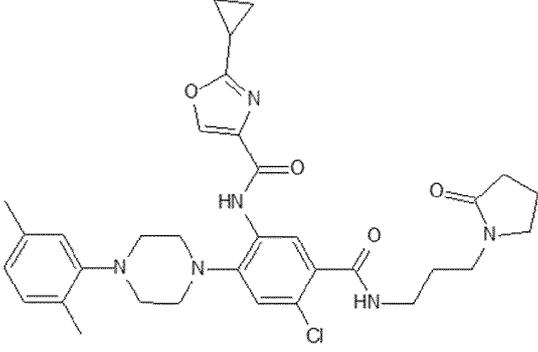
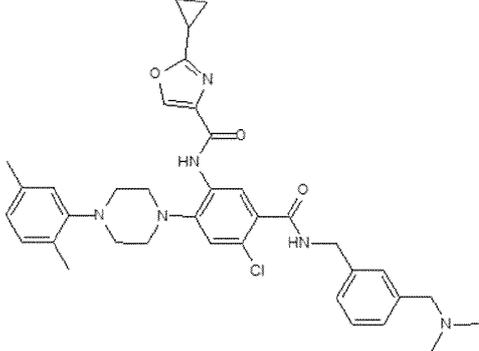
40 La nomenclatura como se usa en el presente documento para definir compuestos, especialmente los compuestos de acuerdo con la invención, en general se basa en las reglas de la organización IUPAC para compuestos químicos y especialmente compuestos orgánicos.

45 Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 se enumeran en la Tabla 1.

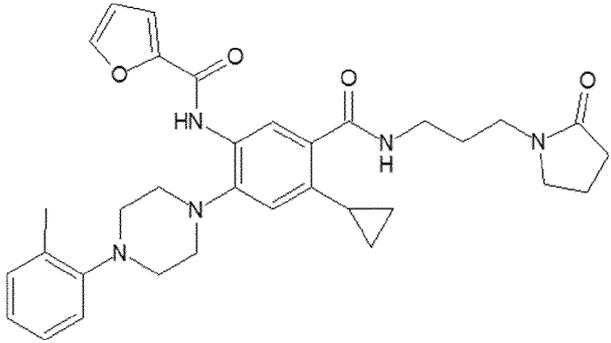
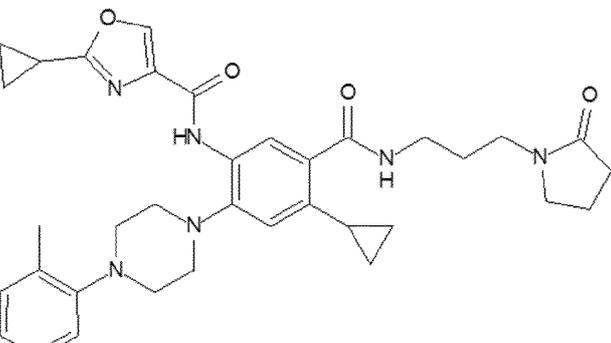
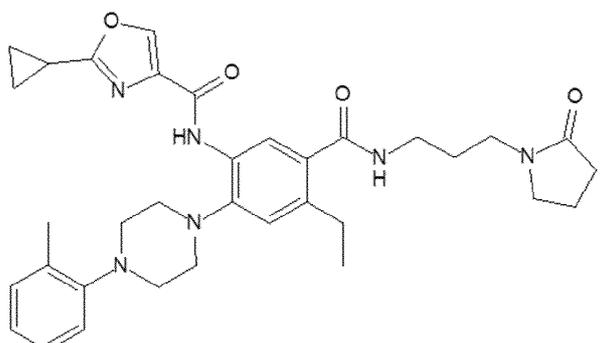
Tabla 1: Compuestos. Ensayo A: Ejemplo 17; Ensayo B: Ejemplo 18.

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

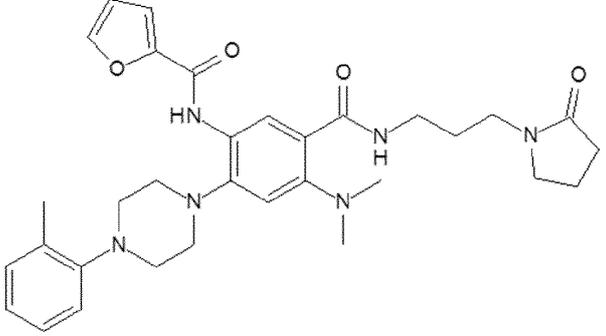
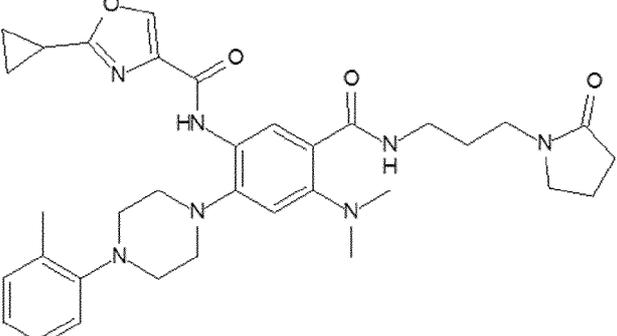
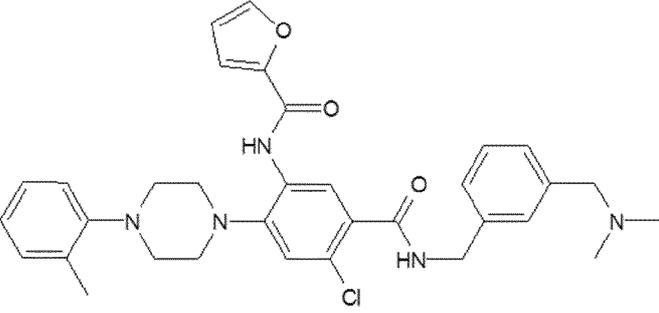
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	<p>++</p>	
	<p>++</p>	
	<p>+</p>	

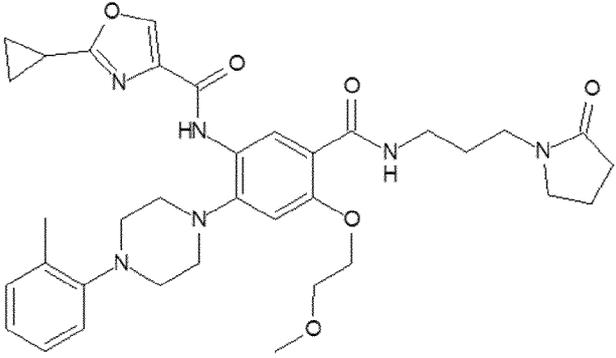
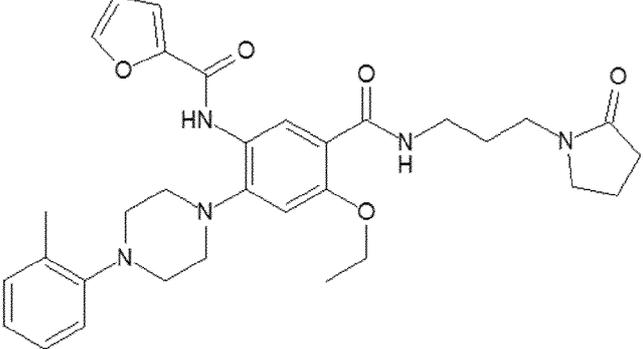
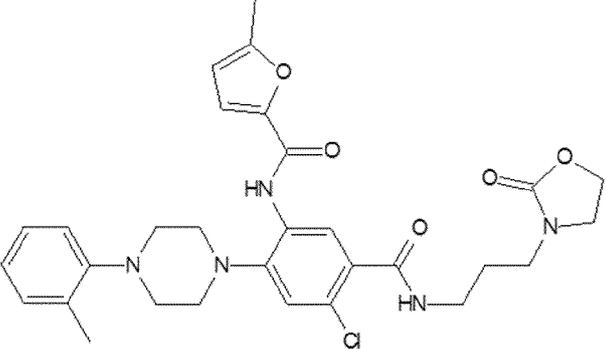
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	+	
	++	
	++	++

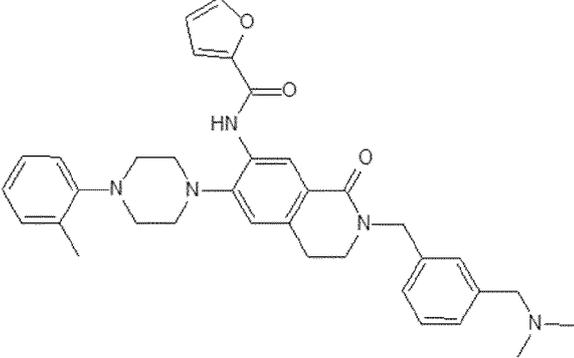
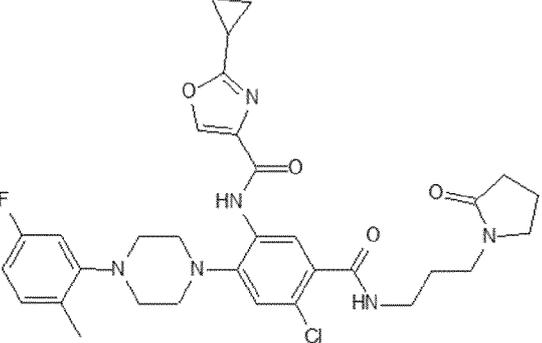
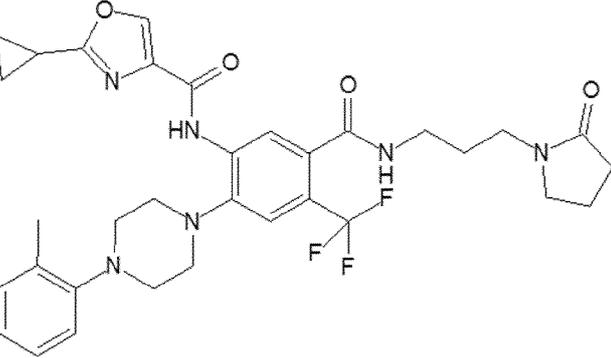
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
 <chem>CN1C(=O)N(C)C2=C(NC(=O)c3occc3)C=C(N4CCN(C5=CC=CC=C5)CC4)C2=O</chem>	+	
 <chem>CN1C(=O)N(C)C2=C(NC(=O)c3occc3)C=C(N4CCN(C5=CC=CC=C5)CC4)C2=O</chem>	++	++
 <chem>CN1C(=O)N(C)C2=C(NC(=O)c3occc3)C=C(N4CCN(C5=CC=CC=C5)CC4)C2=O</chem>	0	

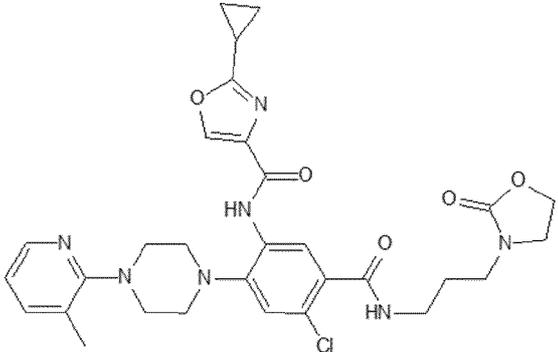
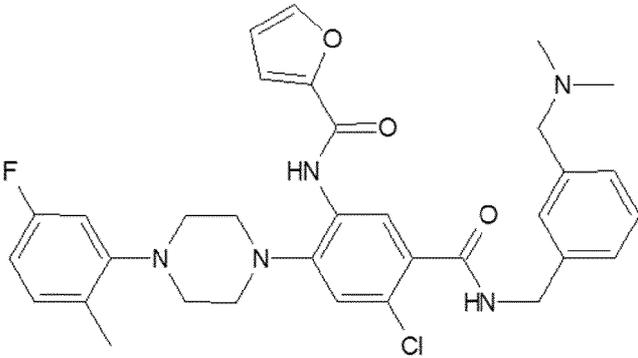
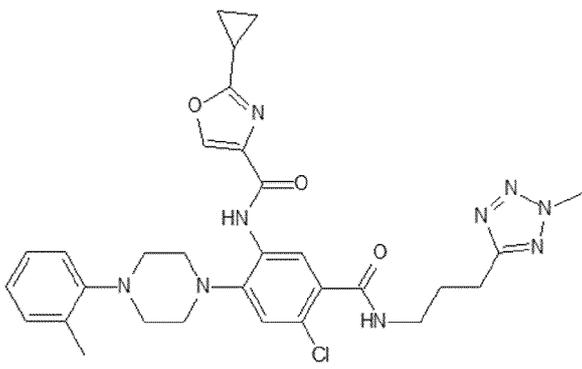
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	<p>++</p>	<p>++</p>
	<p>+</p>	
	<p>++</p>	

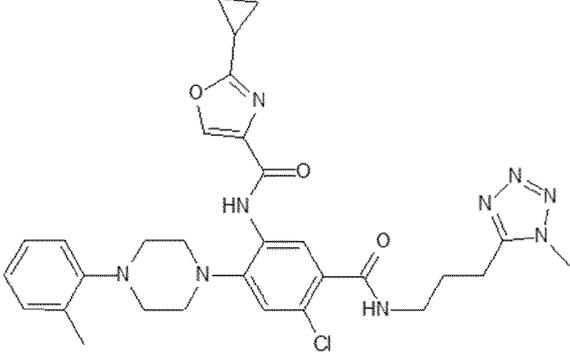
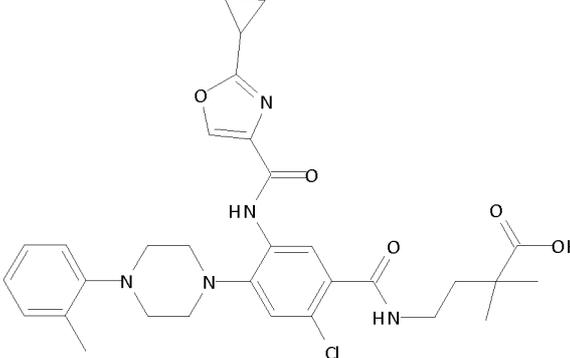
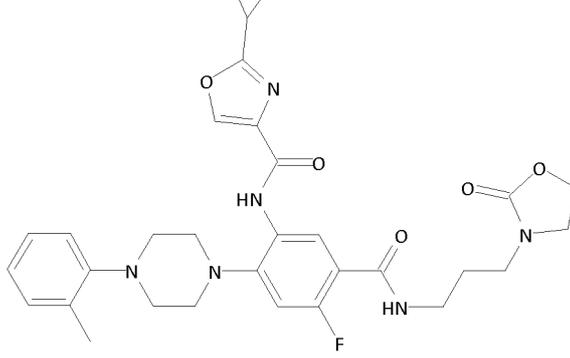
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	+	
	++	
	++	

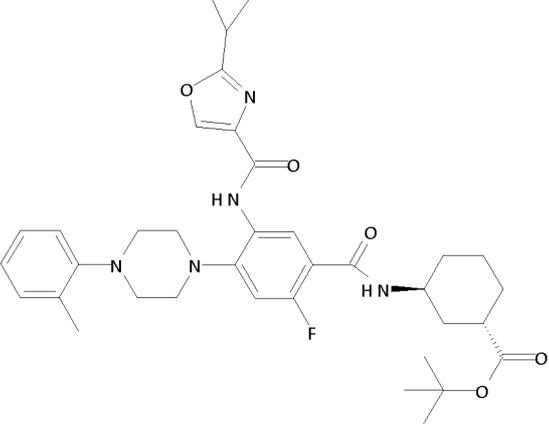
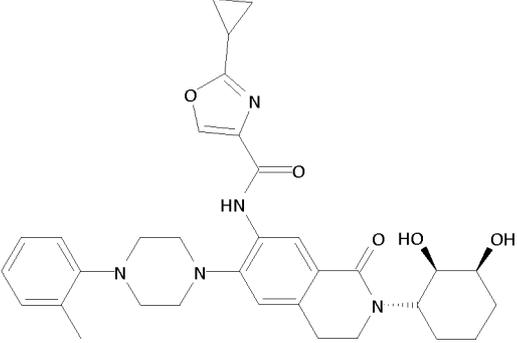
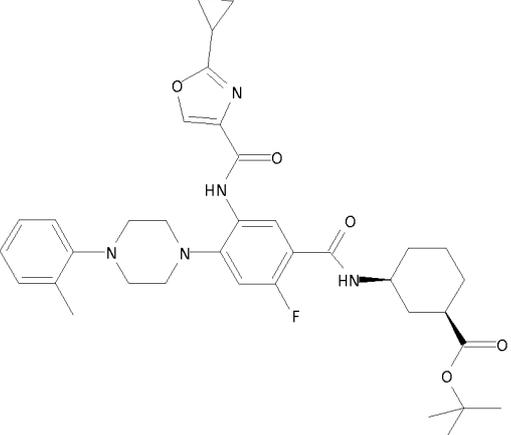
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	+++	++
	+	
	++	+

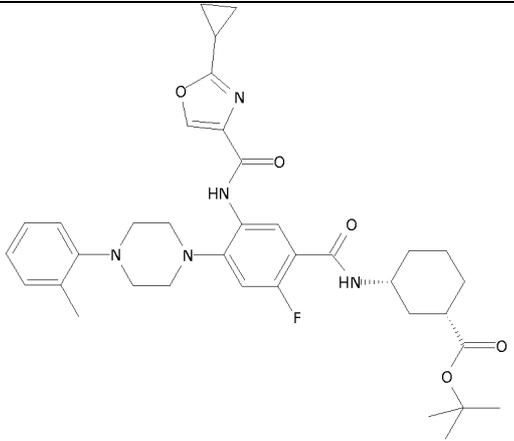
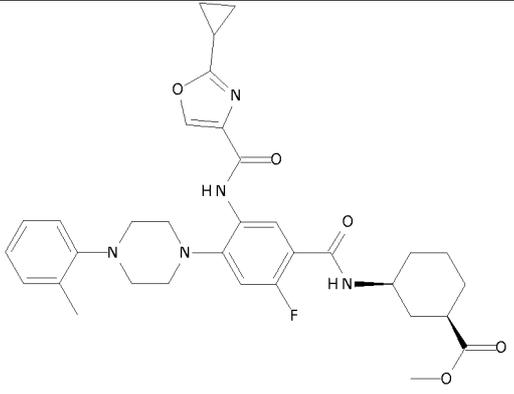
(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	<p>++</p>	<p>++</p>
	<p>++</p>	<p>46 % (3 > 25 μM)</p>
	<p>++</p>	<p>+</p>

(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	<p>++</p>	<p>39 %</p>
	<p>++</p>	<p>+</p>
	<p>0</p>	<p>11 %</p>

(continuación)

Estructura	Ensayo A	Ensayo B
	++	+++
	++	

Los derivados benzamida de acuerdo con la reivindicación 1 y los materiales de partida para su preparación, respectivamente, se producen mediante métodos conocidos *per se*, como se describe en la bibliografía (por ejemplo, en los trabajos estándar, tales como Houben-Weilo, *Methoden der Organischen Chemie* [Métodos de Química Orgánica], Georg-Thierrie-Verlag, Stuttgart), es decir bajo condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para dichas reacciones.

5

También se puede hacer uso de variantes que se conocen *per se*, pero que no se mencionan en el presente documento con mayor detalle. Si se deseara, los materiales de partida también se pueden formar *in situ* dejándolos en un estado no aislado en la mezcla de reacción cruda, pero después convirtiéndolos inmediatamente en el compuesto de acuerdo con la invención. Por otro lado, es posible conducir la reacción por pasos.

- 10 Las reacciones preferentemente se llevan a cabo bajo condiciones básicas. Las bases adecuadas son óxidos de metales, por ejemplo óxido de aluminio, hidróxidos de metales alcalinos (hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio, entre otros), hidróxidos de metales alcalinotérreos (hidróxido de bario e hidróxido de calcio, entre otros), alcoholatos de metales alcalinos (etanolato de potasio y propanolato de sodio, entre otros) y varias bases orgánicas (piperidina o dietanolamina, entre otras).
- 15 En general, la reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte. Los disolventes inertes adecuados son, por ejemplo, hidrocarburos, tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados, tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetracloruro de carbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o *terc*-butanol; éteres, tal como dietiléter, diisopropiléter, tetrahydrofurano (THF) o dioxano; glicoléteres, tales como monometilenglicol o monoetiléter, dimetiléter de etilenglicol (digluma); cetonas, tales como acetona o butanona; amidas, tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos, tal como acetonitrilo; sulfóxidos, tal como dimetilsulfóxido (DMSO); disulfuro de carbono; ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico, ácido acético o ácido trifluoroacético (TFA); compuestos nitro, tal como nitrometano o nitrobenzono; ésteres, tal como acetato de etilo, o mezclas de dichos disolventes. Se prefieren en particular DMF, TFA, H₂O, THF, *terc*-butanol, alcohol *terc*-amílico, trietilamina o dioxano.

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

Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 se pueden modificar, tal como hidrogenar o reducir con metales, para retirar el cloro, o se puede incorporar una reacción de sustitución, y/o se pueden transformar con un ácido o una base en una sal, preferentemente con un ácido fuerte. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el especialista en la materia de la química orgánica, estrategias y tácticas químicas, rutas de síntesis, protección de intermediarios, procedimientos de clivaje y purificación, aislamiento y caracterización. Las modificaciones químicas generales son conocidas por el especialista en la materia. La halogenación de arilos o la sustitución de hidroxilo por halógenos de ácidos, alcoholes, fenoles y sus estructuras tautoméricas preferentemente se pueden llevar a cabo mediante el uso de POCl_3 o SOCl_2 , PCl_5 , SO_2Cl_2 . En algunos casos también es útil el cloruro de oxalilo. Las temperaturas pueden variar entre 0 °C y reflujo dependiendo de la tarea de halogenar una estructura piridona o un ácido carboxílico o un ácido sulfónico. También se ajustará el tiempo entre minutos y varias horas o aún durante la noche. De manera similar, la alquilación, la formación de éteres, la formación de ésteres, la formación de amida son conocidas por el especialista en la materia. La arilación con ácidos arilborónicos se puede realizar en la presencia de un catalizador de Pd, ligandos y bases apropiadas, preferentemente una sal carbonato, fosfato, borato de sodio, potasio o cesio. También se pueden usar bases orgánicas, como Et_3N , DIPEA o el más básico DBU. Asimismo, pueden variar los disolventes, desde tolueno, dioxano, THF, diglima, monoglima, alcoholes, DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, en algunos casos hasta agua, y otros. Los catalizadores utilizados comúnmente como Pd (PPh_3)₄ o Pd(OAc)₂, precursores tipo PdCh de catalizadores PdO han avanzado a algunos más complejos con ligandos más eficientes. En las arilaciones C-C son de utilidad en lugar de ácidos y ésteres borónicos (acoplamiento de Stille) las sales de aril trifluoroborato de potasio (acoplamiento de Suzuki-Miyaura), organosilanos (acoplamiento de Hiyama), reactivos de Grignard (Kumada), organilos de zinc (acoplamiento de Negishi) y organilos de estaño (acoplamiento de Stille). Esto también se puede transferir a las arilaciones N y O. Hay numerosos artículos y métodos disponibles que son de utilidad para el especialista en la materia con respecto a la N-arilación y aún de anilinas deficientes en electrones (Biscoe et al., *JACS* 130: 6686 (2008)), y con cloruros de arilo y anilinas, así como para la O-arilación mediante el uso de catálisis con Cu y catálisis con Pd.

Opcionalmente se provee una sal de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1. Los compuestos mencionados de acuerdo con la invención se pueden usar en su forma final no salina. Por otro lado, la presente invención también abarca el uso de estos compuestos en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, que pueden derivar de diversos ácidos y bases orgánicas e inorgánicas mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formas de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención se preparan mayormente mediante métodos convencionales. Si el compuesto de acuerdo con la invención contiene un grupo carboxilo, una de sus sales adecuadas se puede formar mediante la reacción del compuesto con una base adecuada para dar la correspondiente sal de adición básica. Dichas bases son, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, incluyendo hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinoterreos, tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcóxidos de metales alcalinos, por ejemplo etóxido de potasio y propóxido de sodio; y diversas bases orgánicas, tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Se incluyen asimismo las sales de aluminio de los compuestos de acuerdo con la invención. En el caso de determinados compuestos de acuerdo con la invención, se pueden formar sales de adición ácida mediante tratamiento de estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo haluros de hidrógeno, tales como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y las correspondientes sales de los mismos, tales como sulfatos, nitratos o fosfatos y semejantes, y alquil y monoarilsulfonatos, tales como etansulfonato, toluensulfonato y bencensulfonato, y otros ácidos orgánicos y las correspondientes sales de los mismos, tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y semejantes. Por lo tanto, las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen las que siguen: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, ciclopentanpropionato, digluconato, fosfato diácido, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, galactato (del ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metansulfonato, metilbenzoato, fosfato monoácido, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, pero esta enumeración no representa ninguna restricción.

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

farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar para modular un receptor de la FSH, en particular en presencia de FSH. El término "modulación" denota cualquier cambio en la transducción de señales mediada por FSHR, que se basa en la acción de los compuestos específicos que se describen en el presente documento de poder interactuar con el FSHR blanco de una manera tal que posibilita el reconocimiento, la unión y la activación. Los compuestos se caracterizan por una gran afinidad tal por el FSHR, lo cual asegura una unión confiable y preferentemente una modulación alostérica positiva del FSHR. Más preferentemente, las sustancias son mono-específicas con el fin de garantizar un reconocimiento exclusivo y dirigido con el único blanco de FSHR. En el contexto de la presente invención, el término "reconocimiento" – en un sentido no taxativo – se relaciona con cualquier tipo de interacción entre los compuestos específicos y el blanco, en particular un enlace o asociación covalente o no covalente, tal como un enlace covalente, interacciones hidrofóbicas/hidrofílicas, fuerzas de van der Waals, puentes de iones, puentes de hidrógeno, interacciones de ligando-receptor y semejantes. Dicha asociación también puede abarcar la presencia de otras moléculas tales como secuencias de péptidos, proteínas o nucleótidos. La interacción de receptor/ligando de la presente se caracteriza por una gran afinidad, una gran selectividad y una reactividad cruzada mínima o aún ausente con otras moléculas blanco para excluir efecto no saludables y perjudiciales en el sujeto tratado.

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

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

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

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

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

El uso de acuerdo con los párrafos precedentes de la descripción puede efectuarse en modelos *in vitro* o *in vivo*. La modulación se puede monitorear mediante las técnicas que se describen en el transcurso de la presente descripción. El uso *in vitro* preferentemente se aplica a muestras de humanos que padecen trastornos de fertilidad. Las pruebas con varios compuestos específicos y/o derivados de los mismos permiten seleccionar aquel principio activo que es el más adecuado para el tratamiento del sujeto humano. La velocidad de dosificación *in vivo* del derivado elegido se

preajusta ventajosamente a la susceptibilidad de FSHR y/o la gravedad de la enfermedad del sujeto respectivo con respecto a los datos in vitro. Por ello, mejora considerablemente la eficacia terapéutica.

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

10 Un "medicamento" es cualquier agente en el campo de la medicina que comprende uno o más compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, o preparaciones con los mismos (por ejemplo, una composición farmacéutica o una formulación farmacéutica) y se puede usar en la profilaxis, una terapia, el seguimiento o el cuidado posterior de los pacientes que padecen enfermedades que están asociadas con la actividad del FSHR, de una manera tal que se podría establecer una modificación patológica de su condición general o de la condición de regiones particulares del organismo, por lo menos temporalmente.

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

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

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

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

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

45 La composición farmacéutica de la invención se produce de una manera conocida usando vehículos, diluyentes y/o aditivos sólidos o líquidos comunes y los adyuvantes habituales para la modificación farmacéutica y con una dosificación apropiada. La cantidad del material de excipiente que se combina con el principio activo para producir una sola forma de dosificación varía dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Los excipientes adecuados incluyen sustancias orgánicas o inorgánicas que son adecuadas para las diferentes rutas de administración, tal como en una aplicación enteral (por ejemplo, oral), parenteral o tópica, y que no reaccionan con los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 o sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados son agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, alquilenglicoles, polietilenglicoles, triacetato de glicerol, gelatina, carbohidratos, por ejemplo lactosa o almidón, estearato de magnesio, talco y jalea de petróleo.

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

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

No hace falta decir que, además de los constituyentes particularmente mencionados antes, las formulaciones también pueden comprender otros agentes comunes en la técnica con respecto al tipo de formulación particular; así, por ejemplo, las formulaciones que son adecuadas para una administración por vía oral pueden comprender saborizantes.

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

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

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

La respectiva dosis o rango de dosificación para administrar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención es suficientemente alta a fin de alcanzar el efecto profiláctico o terapéutico deseado de reducir los síntomas de las enfermedades mencionadas, cáncer y/o enfermedades fibróticas. Se comprenderá que el nivel de dosis específico, la frecuencia y el período de administración a cualquier ser humano particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el momento y la ruta de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la severidad de la enfermedad particular en la cual se aplica la terapia específica. La dosis exacta puede ser determinada por un especialista en la materia como una cuestión de experimentación de rutina usando medios y métodos bien conocidos. La divulgación previa de la presente descripción es válida y aplicable sin restricciones a la composición farmacéutica que comprende los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 si fuera necesario.

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

precedentemente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Aún más, las formulaciones farmacéuticas de este tipo se pueden preparar usando un proceso que es conocido en general en el arte farmacéutico.

5 Aunque la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención será determinada en última instancia por el médico o veterinario a cargo teniendo en cuenta numerosos factores (por ejemplo, la edad y el peso del animal, la condición precisa que requiere del tratamiento, la severidad de la condición, la naturaleza de la formulación y el método de administración), una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo, un carcinoma de colon o mama, generalmente se encuentra en el rango entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en particular típicamente en el rango entre 1 y 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, la cantidad real por día para un mamífero adulto que pesa 70 kg habitualmente comprende entre 70 y 700 mg, donde esta cantidad puede administrarse como una sola dosis por día o habitualmente en una serie de dosis parciales (tal como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total será la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de un derivado fisiológicamente funcional del mismo se puede determinar como una fracción de la cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la invención *per se*. Cabe suponer que dosis similares serán adecuadas para el tratamiento de otras condiciones mencionadas precedentemente.

15 La composición farmacéutica de la invención se puede emplear como un medicamento en la medicina de humanos y veterinaria. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos son adecuados para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Se prefiere particularmente que las enfermedades sean trastornos de fertilidad.

Se prefiere en particular la estimulación del desarrollo folicular, la inducción de la ovulación, la hiperestimulación ovárica controlada, la tecnología de reproducción asistida, incluyendo la fertilización *in vitro*, el hipogonadismo masculino y la esterilidad masculina, incluyendo algunos tipos de falla de la espermatogénesis.

25 Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o las sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Además, los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos se pueden usar en la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos también se pueden emplear como intermediarios en la preparación de otros principios activos de medicamentos. El medicamento preferentemente se prepara de una manera no química, por ejemplo, mediante la combinación del principio activo con por lo menos un vehículo o excipiente sólido, líquido y/o semilíquido, y opcionalmente junto con uno solo o más sustancias activas adicionales en una forma de dosificación apropiada.

35 Se proporcionan compuestos de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de enfermedades causadas, mediadas y/o propagadas por la actividad del FSHR. Otro objeto de la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la invención y/o sales fisiológicamente aceptables de los mismos para su uso en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de trastornos de fertilidad. La divulgación previa de la presente descripción referida a los compuestos de acuerdo con la fórmula 1, incluyendo cualquier forma de realización preferido de los mismos, es válida y aplicable sin restricciones a los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y sus sales para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el monitoreo de los trastornos de fertilidad.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar antes o después del inicio de una enfermedad una vez o varias veces a modo de una terapia. Los compuestos mencionados precedentemente y los productos médicos del uso que se describe en el presente documento se utilizan en particular para un tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia hasta algún grado uno o más síntomas de un trastorno o vuelve a la normalidad, ya sea de manera parcial o completa, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causales de la enfermedad o de condiciones patológicas. Se considera al monitoreo como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren a intervalos distintos, por ejemplo con el fin de reforzar la respuesta y erradicar por completo los patógenos y/o síntomas de la enfermedad. Se pueden aplicar un compuesto idéntico o compuestos diferentes. El medicamento también se puede usar para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o aún prevenir el inicio de los trastornos asociados con la actividad del FSHR por adelantado o para tratar los síntomas que surjan y continúan. Los trastornos implicados en la invención preferentemente son trastornos de fertilidad.

55 Un tratamiento profiláctico resulta aconsejable si el sujeto presenta cualquier condición previa de las condiciones fisiológicas o patológicas mencionadas precedentemente, tal como una predisposición familiar, un defecto genético o una enfermedad que tuvo lugar previamente.

En el alcance de la presente invención se proporciona por primera vez nuevos compuestos benzamida de acuerdo con la reivindicación 1. Los compuestos de bajo peso molecular de la invención son moduladores fuertes y selectivos del

receptor de la FSH. Su selectividad por el receptor de la FSH es 10 mayor que por el receptor de LH y aún 100 veces mayor que por el receptor de TSH, en tanto la CI_{50} alcanza a más de 10 μM sobre los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) no relacionados o los blancos que no son GPCR. Los derivados benzamida para usar en la regulación y/o modulación de la cascada de señales del FSHR se pueden aplicar ventajosamente como una herramienta de investigación, para el diagnóstico y/o en el tratamiento de cualquier trastorno debidos a la señalización del FSHR.

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

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

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

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

Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, sus sales, isómeros, tautómeros, formas enantioméricas, diastereómeros, racematos, derivados, profármacos y/o metabolitos se caracterizan por una gran especificidad y estabilidad, costos de producción bajos y un manejo conveniente. Estas características forman la base de una acción reproducible, en donde está incluida la falta de reactividad cruzada, y para una interacción confiable y segura con la estructura blanco.

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

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

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

Descripción estándar del equipo analítico

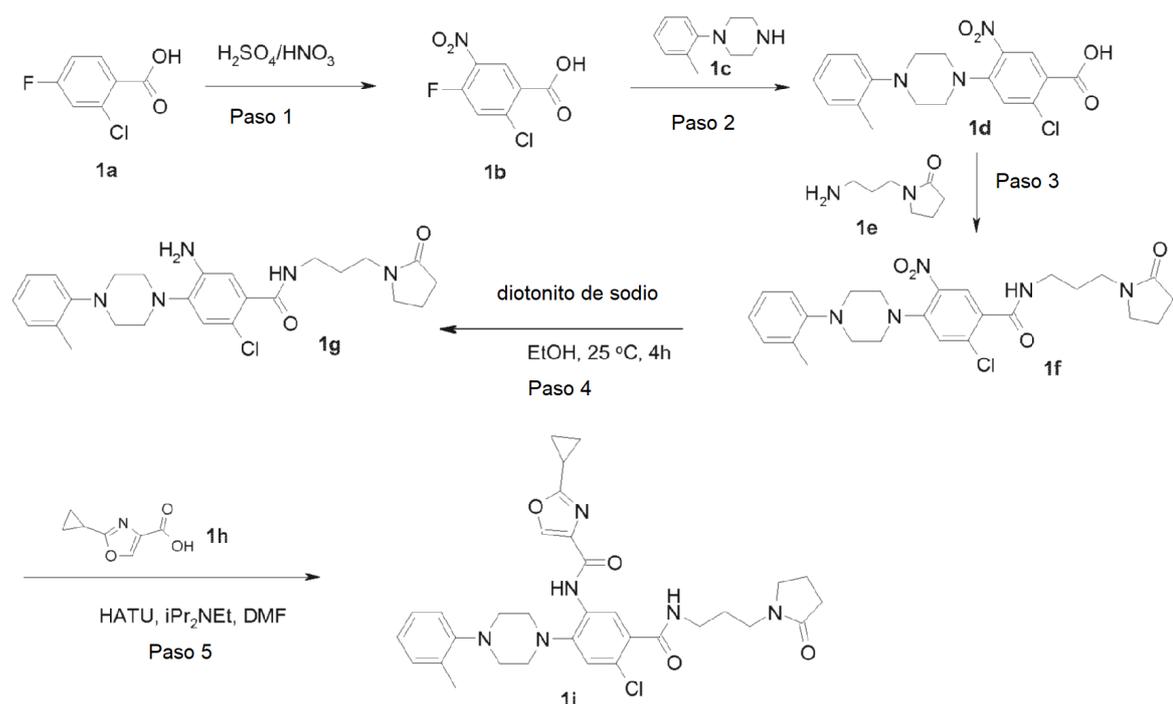
Los espectros de RMN se adquirieron con un espectrómetro Varian ^{Unit}Inova 400 MHz RMN equipado con una sonda Automation Triple Broadband (ATB). La sonda ATB se ajustó simultáneamente para ¹H, ¹⁹F y ¹³C. Para los espectros típicos de RMN ¹H, el ángulo del pulso era de 45 grados, se sumaron 8 barridas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

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

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

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

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



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

5 Paso 2: A una solución de ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico 1b (2,0 g, 9,1 mmol) en DMF (20,0 ml) se le añadió lentamente carbonato de potasio (2,51 g, 18,21 mmol) seguido por 1-o-tolil-piperazina 1c (1,9 g, 10,93 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cuidadosamente agua y la solución se acidificó a pH 5,0 usando HCl 1 N para dar un sólido de color amarillo el cual se filtró y se secó.

10 Paso 3: A una solución de ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (1,0 g, 2,6 mmol) en DMF se le añadió HATU (2,0 g, 5,32 mmol) y se agitó durante 4 min. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,3 ml, 13,30 mmol) y la solución se agitó durante otros 4 min. Se añadió 1-(3-Amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,56 ml, 3,99 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de litio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró y se colocó 1f en bruto al siguiente paso.

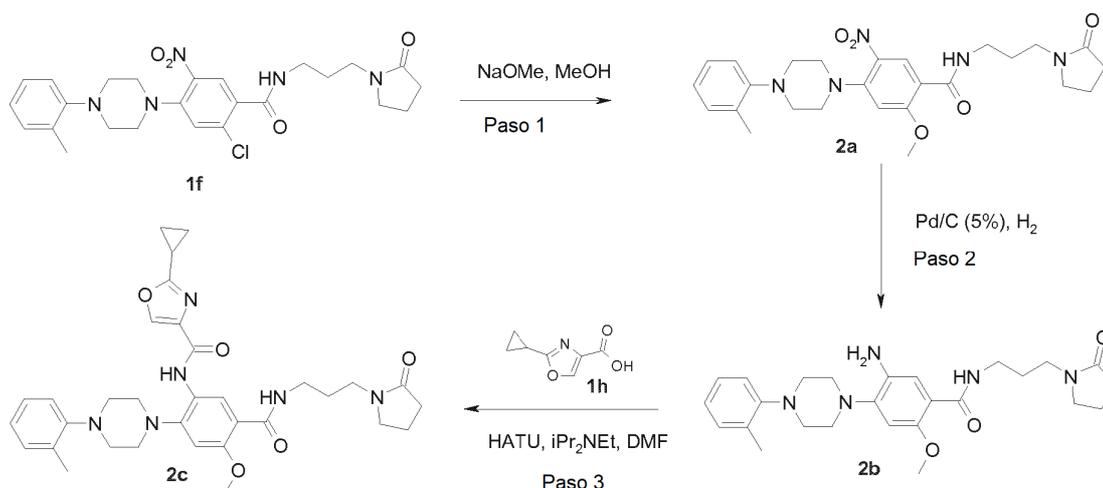
15 Paso 4: 2-Cloro-5-nitro-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1f (0,7 g, 1,40 mmol) se colocó en etanol (20,0 ml). Se disolvió ditionito de sodio (0,98 g, 5,6 mmol) en agua (10,0 ml) y se añadió a éste. Esta reacción se agitó a 45 °C durante 6 h. Se enfrió y el etanol se sometió a un rotavapor. Se extrajo 1g en bruto con diclorometano y se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando diclorometano/MeOH (10 %) (376 mg, 57 %).

20 Paso 5: A una solución de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (122,2 mg, 0,79 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió HATU (404,4 mg, 1,06 mmol) y se agitó durante 3 min. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,66 mmol) seguido por 5-amino-2-cloro-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 1g (250,0 mg, 0,53 mmol) en DMF (5,0 ml) y la reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La LCMS indicó la finalización de la reacción. Se añadió una solución saturada de cloruro de litio y los contenidos se extrajeron con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y el 1i en bruto se purificó en HPLC preparativa usando agua/metanol (TFA al 0,1 %) (42,0 mg, 13 %).

LCMS (ESI) 605 (M+H);

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

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



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

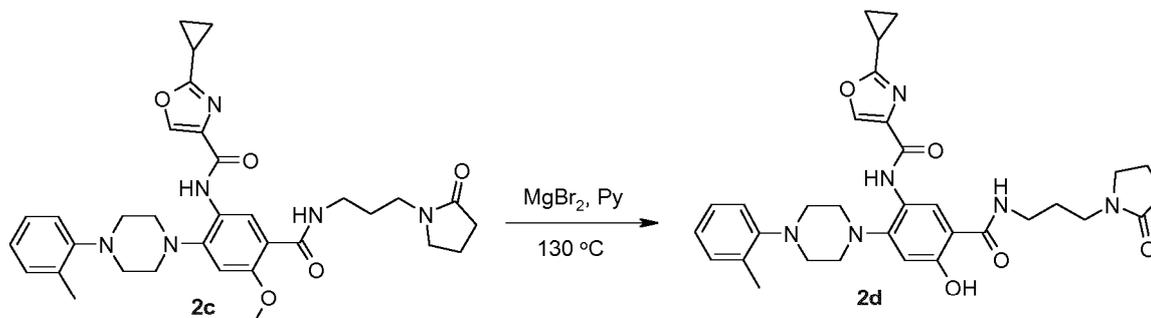
Paso 2: Se colocó 2-metoxi-5-nitro-*N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 2a (350,0 mg, 0,706 mmol) en etanol y se evacuó y se purgó el nitrógeno. Se añadió a un recipiente que contenía Pd/C (5 % en peso) (300,6 mg, 0,141 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El recipiente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

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

LCMS (ESI) 601 (M+H);

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

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

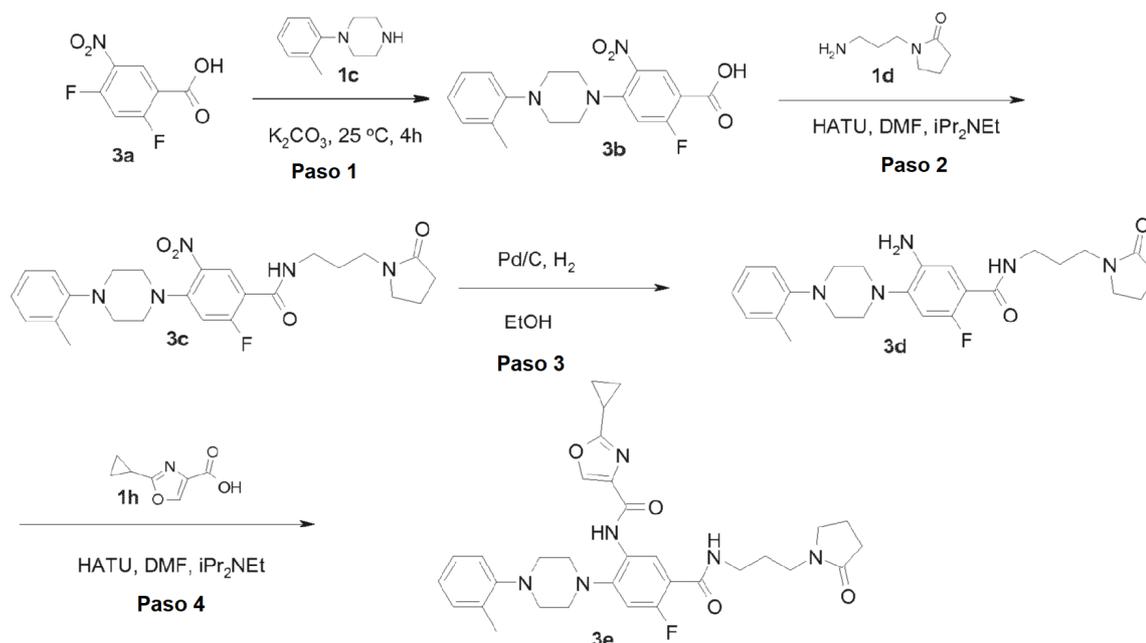


A una solución de [4-metoxi-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 2c (40,0 mg, 0,067 mmol) en piridina (5,0 ml) se le añadió bromuro de magnesio (49,0 mg, 0,268 mmol). La reacción se agitó a 130 °C durante 16 h. Se enfrió, se concentró y el 2d en bruto se disolvió en una mezcla de metanol/agua y se purificó sobre HPLC preparativa usando metanol/agua como eluyente.

LCMS (ESI) 587 (M+H);

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

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



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

LCMS (ESI) 360 (M+H);

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

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

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

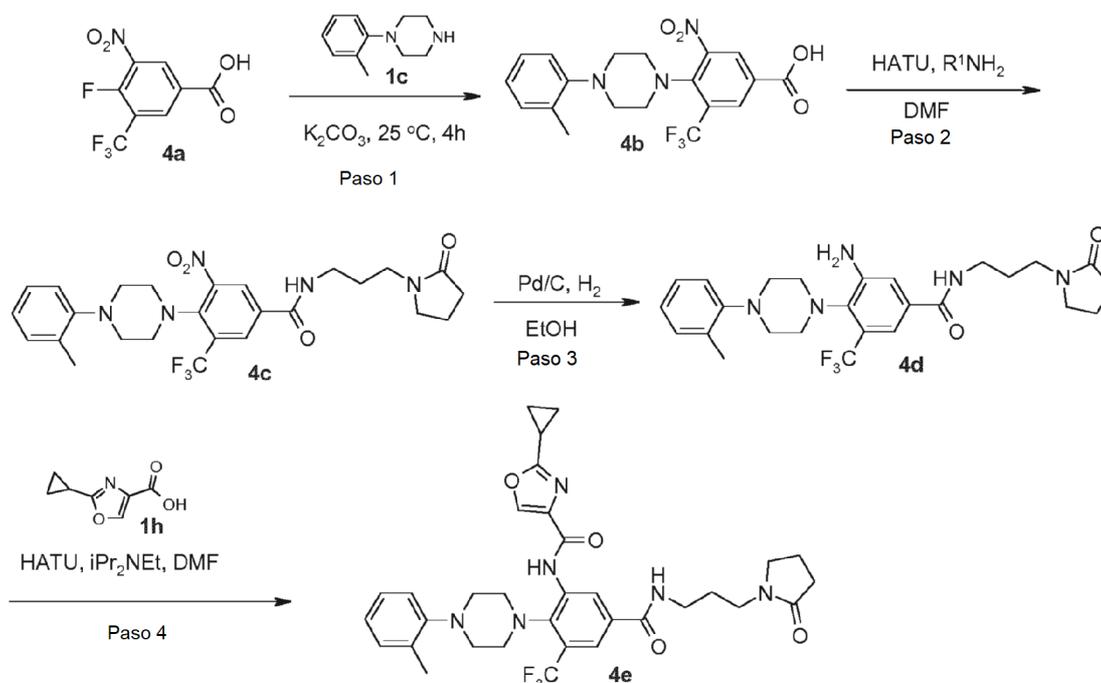
- 30 Paso 4: A una solución de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1 h (22,8 mg, 0,149 mmol) en DMF (5,0 ml) se le añadió HATU (75,4 mg, 0,198 mmol) y se agitó durante 3 min. Se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,086 ml, 0,496 mmol) seguido por 5-amino-2-fluoro- *N*-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida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

35 LCMS (ESI) 589 (M+H);

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,04-1,18 (m, 4H) 1,65- 1,87 (m, 2H) 1,85-1,92 (m, 1H) 1,99 - 2,18 (m, 3H)

2,33 (s, 5H) 3,07 - 3,20 (m, 8H) 3,32 - 3,41 (m, 4H) 3,44 - 3,54 (m, 2H) 6,91 - 7,02 (m, 1H) 7,10 - 7,20 (m, 5H) 8,23 - 8,34 (m, 1H) 8,67 - 8,78 (m, 1H).

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



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

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

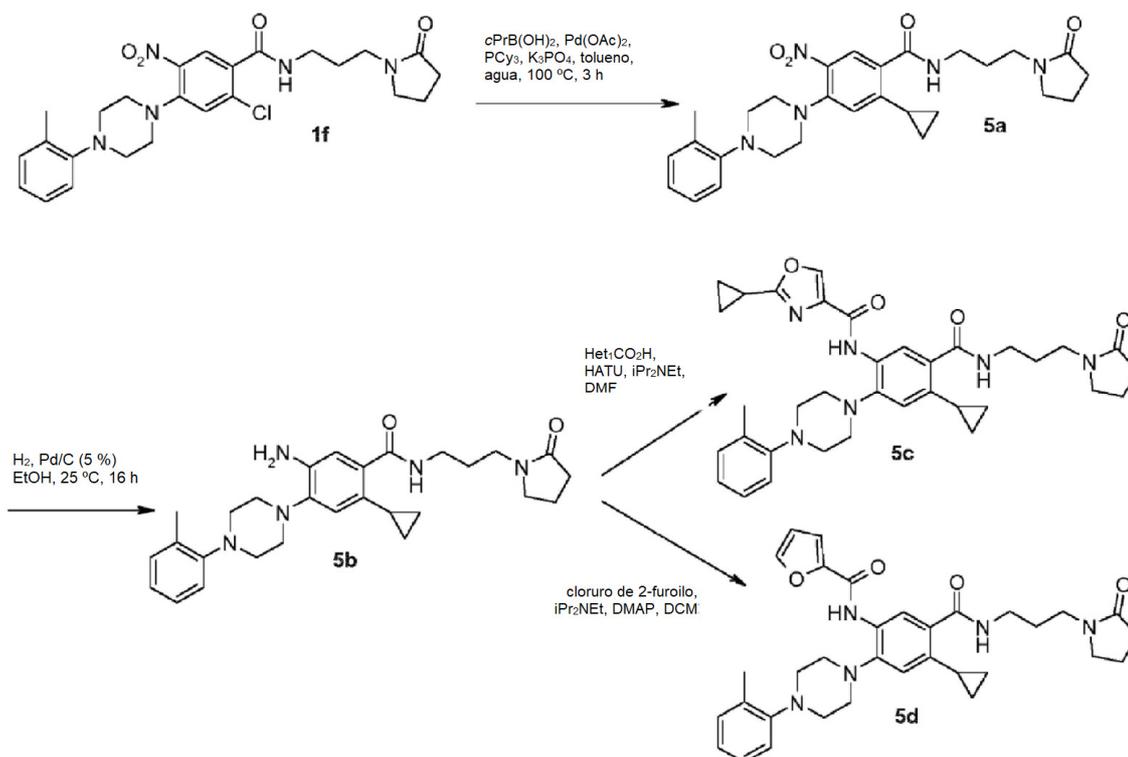
Paso 3: Se colocó 3-Nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-benzamida 4c (600,0 mg, 1,125 mmol) en etanol y se evacuó y se purgó la atmósfera nitrógeno. Se añadió a un recipiente que contenía Pd/C (5 % en peso) (23,9 mg, 0,23 mmol) en nitrógeno. La solución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

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

LCMS (ESI) 639 (M+H);

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

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



5

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

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

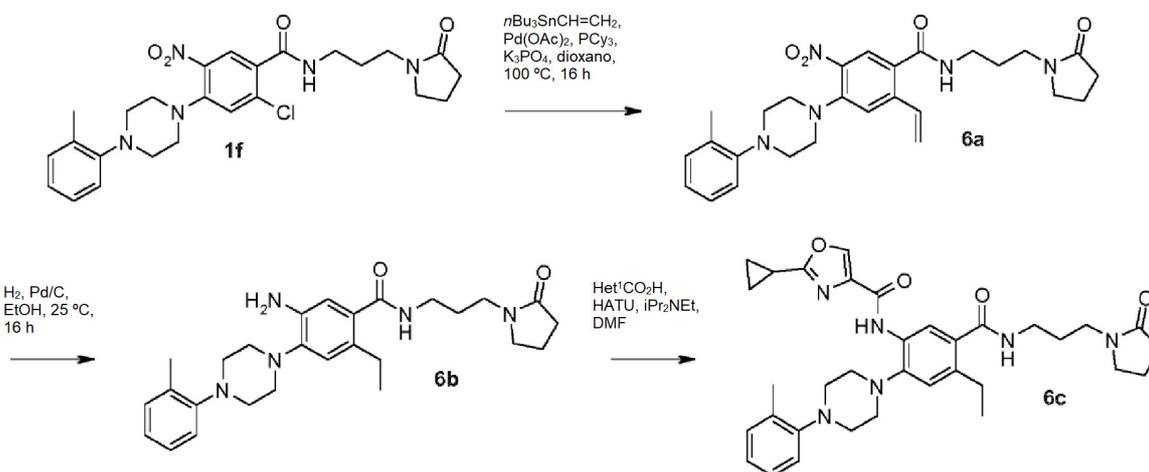
Paso 3-5c: Se combinaron 5-amino-2-ciclopropil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5b (89,0 mg, 0,19 mmol, 100 % mol), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1 h (43,0 mg, 0,28 mmol, 150 % mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,56 mmol, 300 % mol) en N,N-dimetilformamida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

LCMS (ESI) 611 (M+H);
 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,63-0,79 (m, 2H) 0,88- 1,04 (m, 2H) 1,09- 1,19 (m, 4H) 2,04 - 2,13 (m, 2H) 2,36 (s, 5H) 2,99 - 3,11 (m, 4H) 3,17 (d, J=4,98 Hz, 4H) 3,40 (d, J=6,98 Hz, 4H) 3,48 - 3,64 (m, 2H) 6,96 (s, 2H) 7,12 -

7,27 (m, 3H) 8,31 (s, 1H) 8,40 (s, 1H).

Paso 3-5d: A una solución de 5-amino-2-ciclopropil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 5b (66,0 mg, 0,14 mmol, 100 % mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,07 ml, 0,42 mmol, 300 % mol) en diclorometano (4,0 ml) se le añadieron 5 añadió cloruro de furan-2-carbonilo (0,02 ml, 0,21 mmol, 150 % mol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10 % de metanol/diclorometano) para dar 10 [4-ciclopropil-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2-carboxílico 5d (39,3 mg; 0,07 mmol, 49,7 %) como un sólido de color blanco opaco. LCMS (ESI) 570 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 0,64 - 0,81 (m, 2H) 0,90 - 1,05 (m, 2H) 2,04 - 2,14 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,37 - 2,47 (m, 2H) 3,02 - 3,19 (m, 8H) 3,37 - 3,45 (m, 4H) 3,48 - 3,61 (m, 2H) 6,60 - 6,72 (m, 1H) 6,93 - 7,03 (m, 2H) 7,12 - 7,21 (m, 3H) 7,24 - 7,33 (m, 1H) 7,69 - 7,90 (m, 1H) 8,20-8,40 (m, 1H).

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



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

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

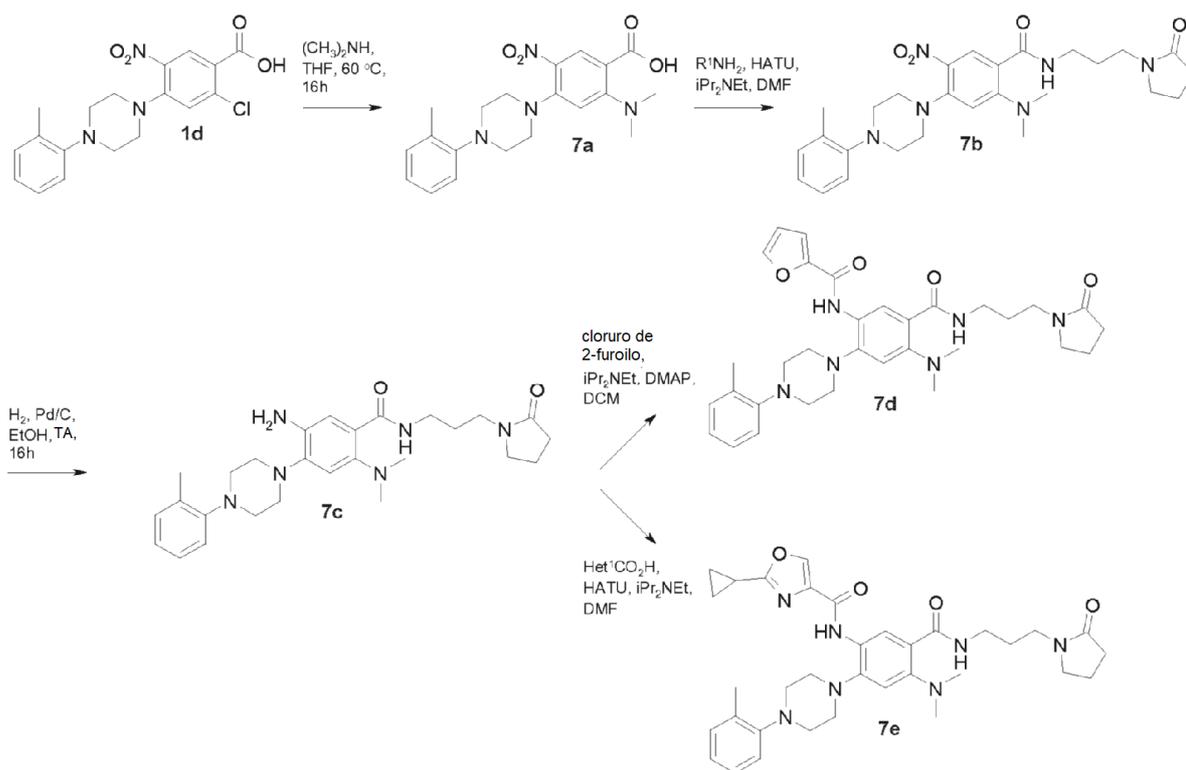
Paso 3: Se combinaron 5-amino-2-etil-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 6b (36,0 mg, 0,08 mmol, 100 % mol), ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (17,8 mg, 0,12 mmol, 150 % mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol, 300 % mol) en N,N-dimetilformamida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

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

LCMS (ESI) 599 (M+H);

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

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



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

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

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

30

Paso 4-7d: A una solución de 5-amino-2-dimetilamino-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 7c (91,7 mg, 0,19 mmol, 100 % mol) y N,N-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,58 mmol, 300 % mol) en diclorometano (4,0 ml) se le añadió cloruro de furan-2-carbonilo (0,02 ml, 0,23 mmol, 120 % mol) y una cantidad catalítica de N,N-dimetilaminopiridina. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10 % de metanol/diclorometano) para dar [4-dimetilamino-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoi]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida de ácido furan-2-carboxílico 7d (50,0 mg; 0,09 mmol, 45,6 %) como un sólido de color blanco opaco.

LCMS (ESI) 573 (M+H);

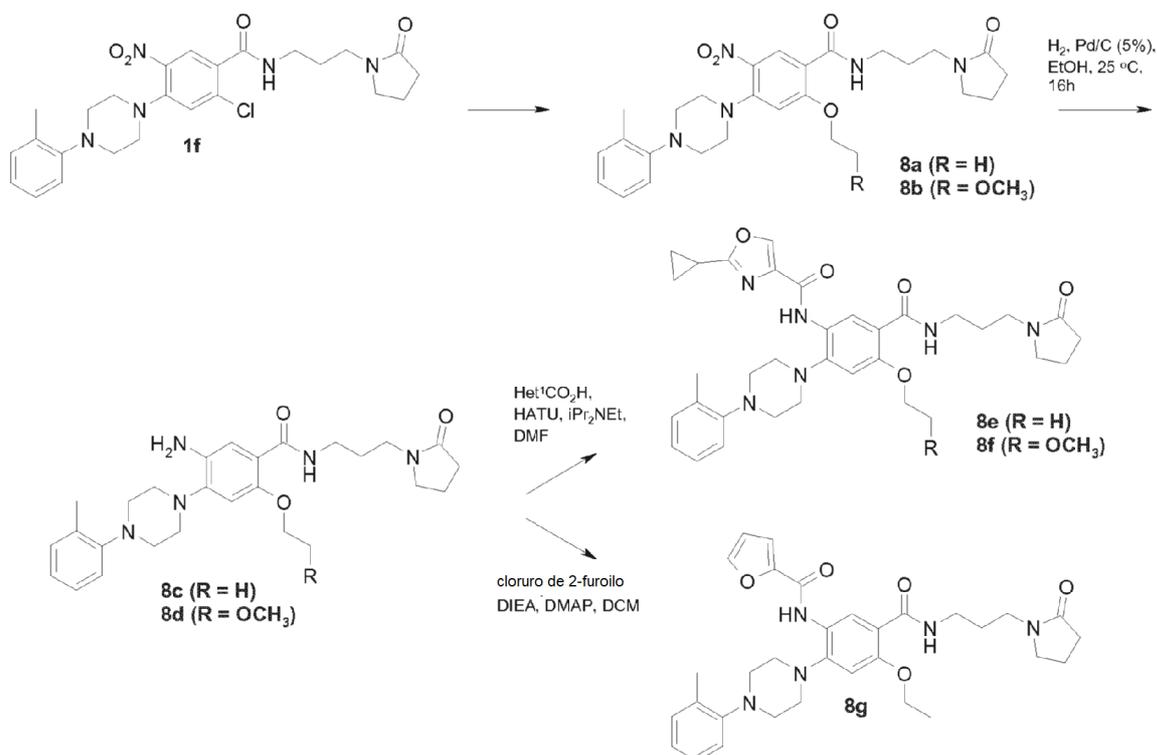
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,86 (s, 2H) 1,99-2,15 (m, 2H) 2,35 (s, 3H) 2,38 (d, J=8,15 Hz, 2H) 2,80 (s, 6H) 3,10 - 3,21 (m, 8H) 3,37 - 3,46 (m, 4H) 3,51 (t, J=7,13 Hz, 2H) 6,62 - 6,74 (m, 1H) 6,91 - 7,05 (m, 1H) 7,11 - 7,22 (m, 4H) 7,24 - 7,31 (m, 1H) 7,73 - 7,86 (m, 1H) 8,70 (s, 1H).

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

LCMS (ESI) 614 (M+H);

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

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



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

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

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

LCMS (ESI) 615 (M+H);
 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,08 - 1,16 (m, 4H) 1,51 (t, J= 7,03 Hz, 3H) 1,84 (t, J=6,64 Hz, 2H) 2,06 (d, J=7,61 Hz, 3H) 2,34 (s, 3H) 2,36 - 2,44 (m, 2H) 3,06 - 3,21 (m, 8H) 3,36 - 3,44 (m, 4H) 3,49 (t, J= 7,03 Hz, 2H) 4,27 (d, J=7,03 Hz, 2H) 6,97 (s, 2H) 7,12 - 7,24 (m, 3H) 8,28 (s, 1H) 8,41 - 8,52 (m, 1H) 8,89 (s, 1H).

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

LCMS (ESI) 574 (M+H);
 RMN ¹H (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,55 (m, 2H) 1,81 (t, J=6,74 Hz, 2H) 1,93 - 2,11 (m, 2H) 2,30 (d, J=8,40 Hz, 2H) 2,35 (s, 3H) 3,05 - 3,26 (m, 8H) 3,30 - 3,49 (m, 6H) 4,25 (q, J=6,96 Hz, 2H) 6,59 (dd, >3,51, 1,76 Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 7,14 (s, 1H) 7,17 - 7,27 (m, 3H) 7,59 (d, >0,98 Hz, 1H) 8,05 - 8,20 (m, 1H) 8,94 (s, 1H) 8,99 (s, 1H).

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

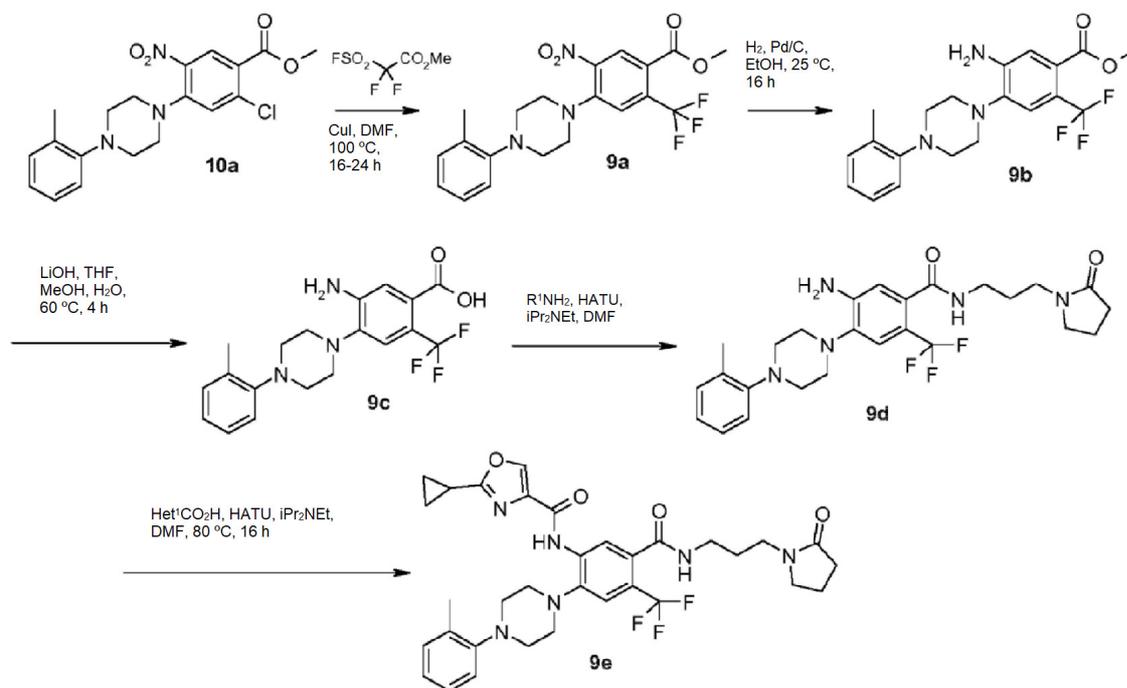
Paso 2-8f: El residuo resultante 8b se disolvió en 12 ml de etanol y se añadió una cantidad catalítica (10 % mol) de paladio al 5 % sobre carbono. El recipiente se cargó con una atmósfera de hidrógeno y la reacción se agitó durante 16 h. La suspensión después se filtró a través de un lecho de Celite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

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

LCMS (ESI) 645 (M+H);
 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,06 - 1,16 (m, 4H) 1,85 (t, J = 6,96 Hz, 2H) 1,99 - 2,18 (m, 3H) 2,33 (s, 3H)

2,34 - 2,41 (m, 2H) 3,03 - 3,17 (m, 8H) 3,35 - 3,43 (m, 4H) 3,44 (s, 3H) 3,48 (t, $J=7,05$ Hz, 2H) 3,74 - 3,89 (m, 2H) 4,25 - 4,40 (m, 2H) 6,90 - 7,05 (m, 2H) 7,11 - 7,25 (m, 3H) 8,27 (s, 1H) 8,53 - 8,68 (m, 1H) 8,94 (s, 1H).

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



5

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

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

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

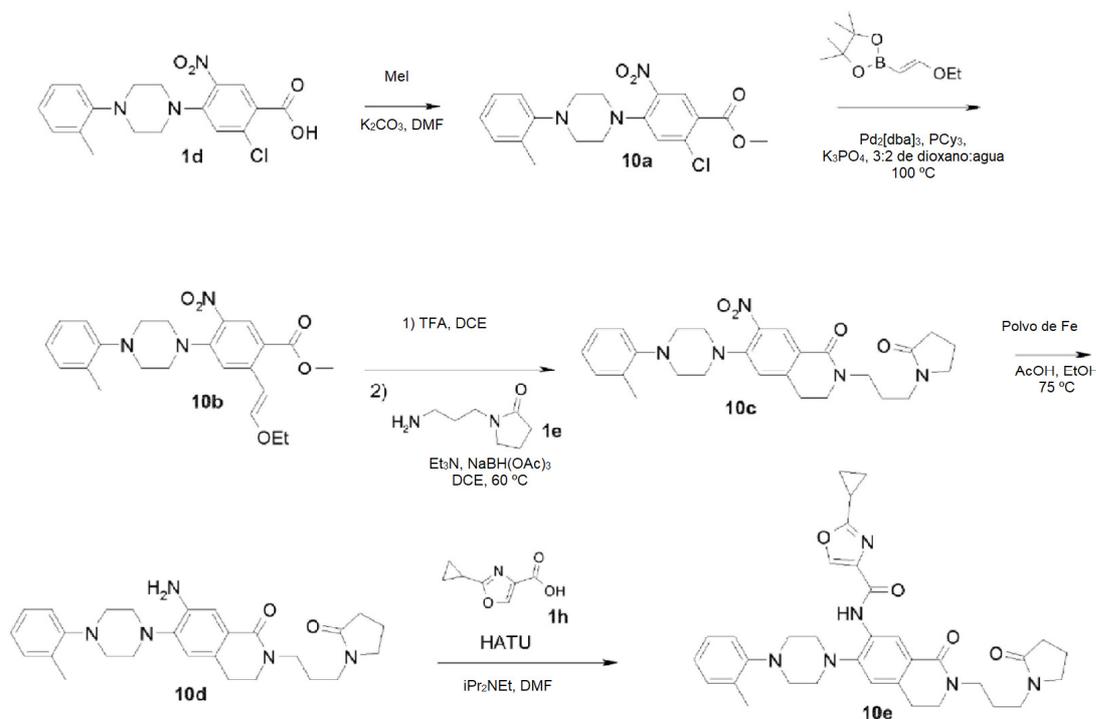
Paso 4: A una solución de ácido 5-amino-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-2-trifluorometil-benzoico 9c (160,0 mg, 0,42 mmol, 100 % mol), 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (0,30 ml, 2,11 mmol, 500 % mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol, 300 % mol) en *N,N*-dimetil-formamida (3,0 ml) se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

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

Paso 5: Este material se disolvió en N,N-dimetil-formamida (3,0 ml) y se trató con ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1 h (77,5 mg, 0,51 mmol, 120 % mol), N,N-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,26 mmol, 300 % mol) y después HATU (240,5 mg, 0,63 mmol, 150 % mol) y la reacción se agitó durante 16 h a 80 °C. La reacción después se enfrió y se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna (diclorometano a 10 % de metanol/diclorometano) para dar

[5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-4-trifluorometil-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 9e (73,7 mg; 0,12 mmol, 27,4 %, 2 pasos) como un sólido de color blanco opaco.
LCMS (ESI) 639 (M+H);
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 - 1,21 (m, 4H) 1,62 - 1,76 (m, 2H) 1,87 - 1,97 (m, 2H) 2,17 - 2,27 (m, 2H) 2,32 (s, 3H) 3,05 - 3,15 (m, 8H) 3,16 - 3,27 (m, 4H) 3,33 - 3,40 (m, 2H) 6,95 - 7,07 (m, 1H) 7,11 - 7,17 (m, 1H) 7,19 - 7,26 (m, 2H) 7,61 - 7,76 (m, 1H) 8,43 - 8,57 (m, 2H) 8,74 (s, 1H) 10,05 - 10,20 (m, 1H).

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



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

Paso 2: En un recipiente de fondo redondo de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética y una entrada de nitrógeno, el éster metílico del ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 10a (115,70 mg, 0,30 mmol) se combinó seco con la triclorhexilfosfina (20,00 mg, 0,07 mmol) y después se recogió en 1,4-dioxano limpio y seco (0,75 ml, 8,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. Mientras esto se agitaba, se disolvió fosfato de potasio tribásico (126,00 mg, 0,59 mmol) en

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

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

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

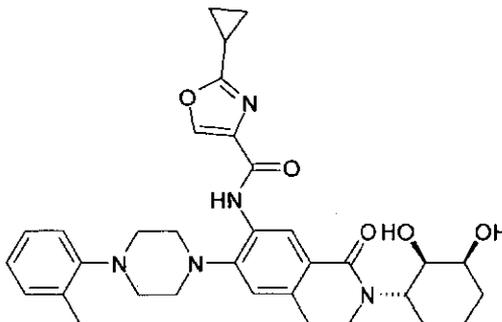
Paso 5: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó 7-amino-2-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-6-(4-o-tolil- piperazin-1-il)- 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 10d (48,10 mg, 0,10 mmol) en N,N- dimetilformamida limpio y seco (2,00 ml, 25,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente y en una atmósfera inerte hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esto se añadió el HATU (47,50 mg, 0,12 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,04 ml, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. La mezcla de la reacción se dejó agitar por 15 min y después se añadió el ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1 h (20,70 mg, 0,14 mmol) en una porción. La reacción después se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y después con una solución acuosa saturada de cloruro de litio (2x15 ml). La solución orgánica después se secó sobre Na₂SO₄; después la solución se decantó y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 100 % de diclorometano a 7,5 % de MeOH en diclorometano. Se llevó a cabo una purificación

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

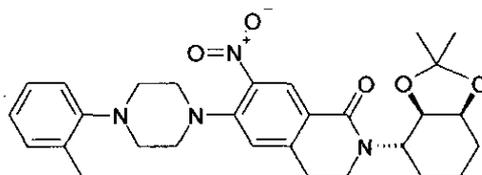
5 LCMS (m/e) = 597 (M+H);

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

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

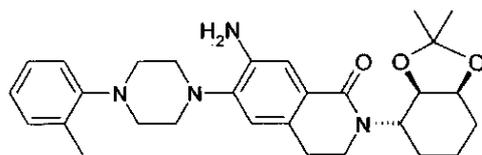


Paso 1: El compuesto (S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-7-nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona se preparó usando el mismo procedimiento que para el compuesto 10c anterior (cf. Ejemplo 10A).



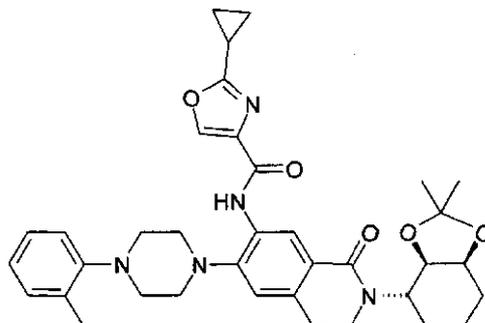
15 LCMS: 521,3 (M+H)⁺;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,56-4,54 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,15-4,12 (m, 1H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,26-3,24 (m, 4H), 2,96-2,94 (m, 6H), 2,28 (s, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,72-1,62 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,45 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).

20 Paso 2: A una solución en agitación de (S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-7-nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,53 g, 1,01 mmol) en acetato de etilo (40 ml) se cargó Pd/C (20 %, 0,106 g) en atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente en bajo cámara de H₂ durante 5 h. Se monitoreó el consumo del material de partida mediante TLC. Al completarse la reacción, la masa de la reacción se filtró a través de un lecho de celite. El disolvente se retiró a vacío. El producto en
25 bruto (S)-7-amino-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona tal como se tomó para el siguiente paso sin purificación. Rendimiento (0,35 g, 71 %, sólido de color blanco).



30 LCMS: 491,3 (M+H)⁺;
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,24 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97- 6,94 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,12-4,09 (m, 1H), 3,47-3,33 (m, 2H), 3,01-2,99 (m, 9H), 2,75 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,72- 1,63 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 2H), 1,44 (s, 4H), 1,23 (s, 3H).

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



5 LCMS: 626,4 (M+H)⁺;

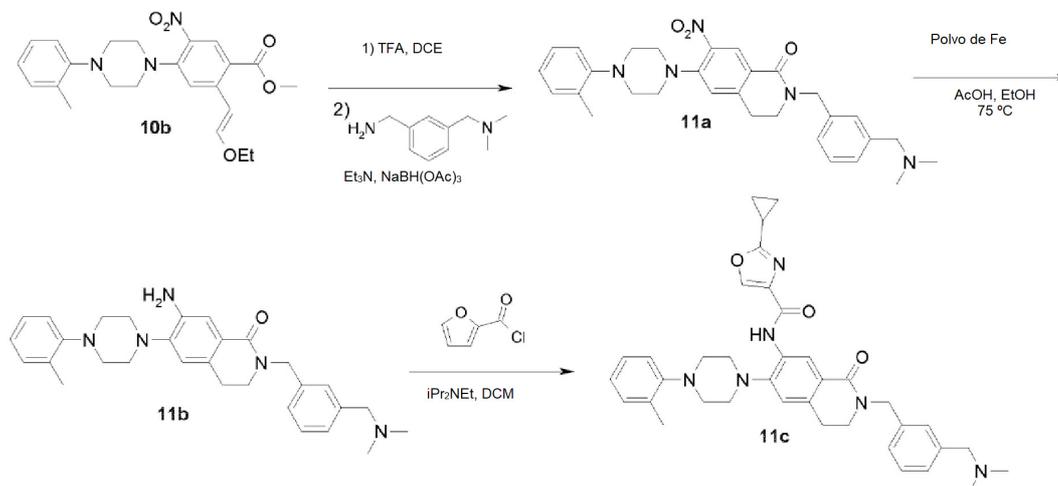
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,01-7,0 (m, 1H), 4,65-4,54 (s, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 2H), 3,31-3,30 (s a, 1H), 3,10-3,08 (m, 4H), 3,05-3,03 (m, 4H), 2,90-2,86 (m, 2H),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

10 Paso 4: A una solución en agitación de [(S)-2-((3aR,7aS)-2,2-dimetil-hexahidro-benzo[1,3]dioxol-4-il)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico (0,165 g, 0,26 mmol) en metanol anhidro (2 ml) se añadió HCl metanólico (5 ml) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción, la mezcla de la reacción se concentró al vacío, residuo obtenido se diluyó con diclorometano (100 ml); y se lavó con 10 % de solución de NaHCO₃, agua seguido por salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El producto en bruto obtenido se purificó mediante la cromatografía ultrarrápida de columna (malla de tamaño 230-400) eluyendo 3,25-3,5 % de metanol en diclorometano para dar el compuesto del título. Finalmente, el compuesto del título [(S)-2-((2R,3S)-2,3-dihidroxi-ciclohexil)-1-oxo-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto puro. Rendimiento (0,110 g, 65 %, de sólido de color blanco).

LCMS: 586,3 (M+H)⁺;

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

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



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

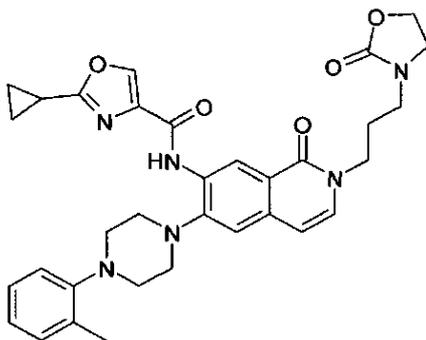
Paso 2: En un recipiente de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y con un septum con una entrada de nitrógeno, se suspendió polvo de hierro (382,70 mg, 6,85 mmol) en etanol limpio, seco y de grado reactivo (30,00 ml, 513,81 mmol) en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente. A la reacción agitada se le añadió ácido acético (3,00 ml, 52,40 mmol) y la mezcla se agitó para asegurar la homogeneidad. Después se añadió 2-(3-dimetilaminometil-bencil)-7-nitro-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11a (140,80 mg, 0,27 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 75 °C y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno por 4 h. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución de la reacción se filtró a través de Celite, eluyendo fuertemente con metanol. La solución recolectada después se concentró a presión reducida y el disolvente se retiró a presión reducida. El aceite de color rojo resultante se colocó en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃ (ac). El producto después se extrajo de la capa acuosa usando acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml). La solución después se secó sobre Na₂SO₄; se decantó la solución y el disolvente se retiró a presión reducida. Después se purificó el sólido de color pardo resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100 % de diclorometano a MeOH al 10 % en diclorometano. Se aisló 7-amino-2-(3-dimetilaminometil-bencil)-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona 11b (73,70 mg, 0,15 mmol) como un sólido de color tostado y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 483 (M+H).

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

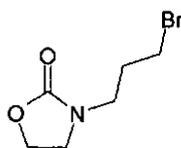
LCMS = 569;

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

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



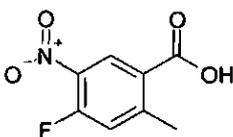
5 Paso 1: A una solución de enfriamiento previo de 1,3-dibromopropano (23,1 g, 114 mmol) en DMSO anhidro (10 ml), se le añadió hidróxido de potasio en polvo (1,67 g, 29,8 mmol) seguido por 2-oxazolidinona (2,0 g, 22,9 mmol) por porciones durante un periodo de 15 min. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El consumo del material de partida se monitoreó mediante TLC. Después de completar la reacción, el disolvente se retiró al vacío y el residuo obtenido se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo (3x75 ml). El extracto combinado se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La capa orgánica se evaporó a presión reducida para dar el producto requerido 3-(3- bromo-propil)-oxazolidin-2-ona. Rendimiento (3,8 g, 80 %; y líquido incoloro).



10

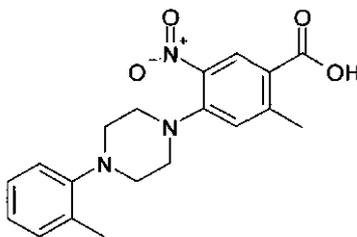
LCMS: 210,0 (M+2H)⁺;
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,36-4,31 (m, 2H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 4H), 2,17- 2,14 (m, 2H).

15 Paso 2: Una mezcla enfriada que desprende ácido nítrico (2,5 ml) y ácido sulfúrico conc. (25 ml) se añadió lentamente a ácido 4-fluoro-2-metil-benzoico (9 g, 58,3 mmol) a 0 °C en atmósfera de N_2 durante un periodo de 45 min. La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 h. Consumo del material de partida se monitoreó mediante TLC. Al completarse la reacción la masa de la reacción se vertió sobre hielo triturado y se extrajo en acetato de etilo (3x100 ml). Se lavó el extracto combinado con agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El sólido obtenido se lavó con pet éter para dar el producto ácido 4-fluoro-2-metil-5-nitro-benzoico puro. Rendimiento (7,8 g, 67 %; y sólido incoloro).



20 LCMS: 198,0 (M-H)⁺;
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,60 (s a, 1H), 8,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H).

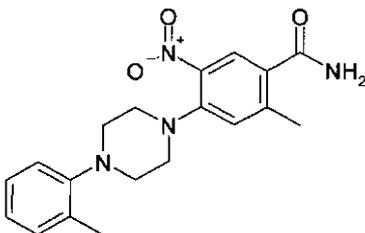
25 Paso 3: A una solución en agitación de ácido 4-fluoro-2-metil-5-nitro-benzoico (5,0 g, 25,10 mmol) en DMF anhidro (100 ml), se le añadió carbonato de potasio (10,4 g, 75,3 mmol) en atmósfera de N_2 seguido por 1-o-tolil-piperazina 2 HCl (8,13 g, 32,6 mmol). La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC, al completarse la reacción, el disolvente se retiró al vacío. El residuo obtenido se acidificó con. HCl conc (= pH = 2-3). Se filtró el sólido de color amarillo obtenido y se lavó con agua (3x75 ml), éter dietílico y se secó al vacío para obtener el producto ácido 2-metil-5- nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico puro. Rendimiento (6,5 g, 73 %; y sólido de color amarillo).



LCMS: 356,0 (M+H)⁺;

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

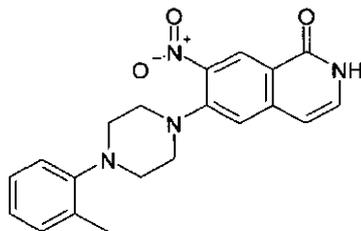
- 5 Paso 4: A una solución en agitación de ácido 2-metil-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico (6,2 g, 17,4 mmol) en diclorometano anhidro (170 ml), se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (7,07 g, 43,6 mmol) a 0 °C en atmósfera de N₂. La mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente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



15 LCMS: 355,0 (M+H)⁺;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,06 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 4,1 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

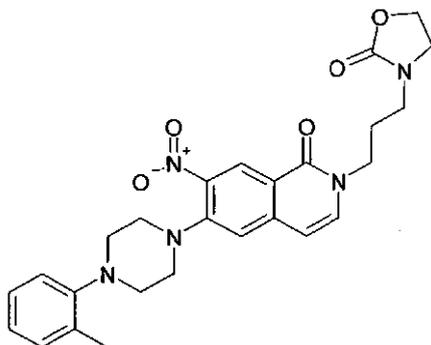
- 20 Paso 5: Una mezcla de 2-metil-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida (3,0 g, 8,46 mmol) y dimetilformamida dimetilo acetal (1,32 g, 11,08 mmol) en 2-metil tetrahidrofurano (60 ml) se calentó en un aparato Dean-Stark a 105 °C durante 30 min. El progreso de la reacción se monitoreó mediante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



30 LCMS: 365,2 (M+H)⁺;

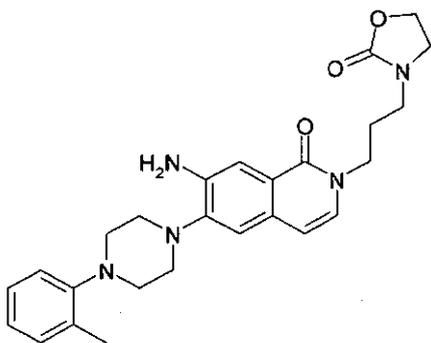
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,54 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,21 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 2,95 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,27 (s, 3H).

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



LCMS: 492,3 (M+H)⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,55 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,27-4,23 (m, 2H), 3,95-3,89 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,24-3,22 (m, 4H), 3,22-3,18 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,86 (s, 2H).

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



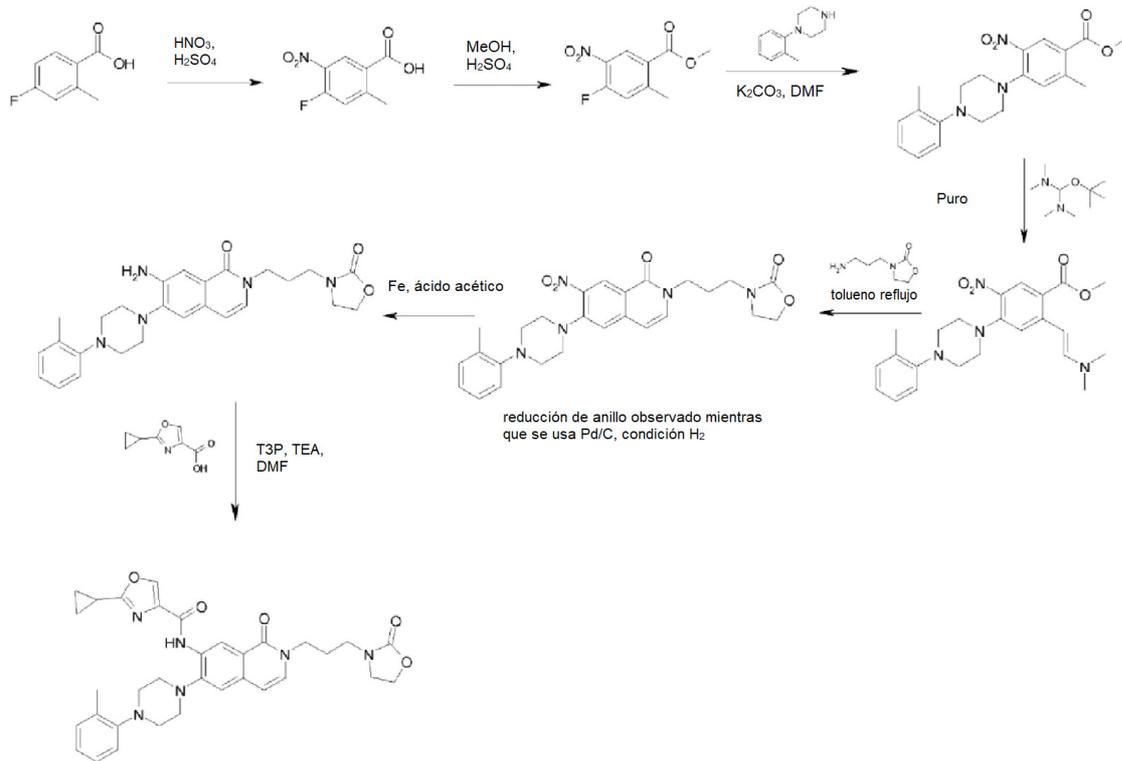
LCMS: 462,2 (M+H)⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,47 (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,05-2,98 (m, 8H), 2,29 (s, 3H), 1,91-1,82 (s, 2H).

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

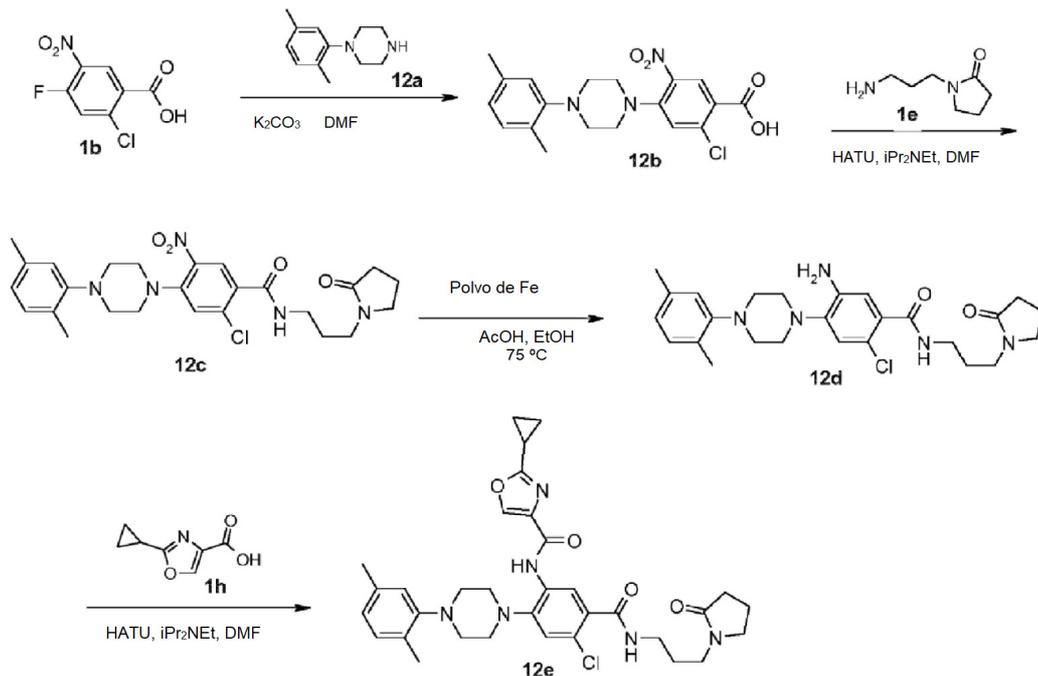
LCMS: 597,3 (M+H)⁺.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,21-7,20 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,26-4,22 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,23-3,15 (m, 2H), 3,12-3,11 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 2H), 1,14-1,10 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H).

EJEMPLO COMPARATIVO 11C: Ruta sintética alternativa para obtener

[1-oxo-2-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-6-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-1,2,-dihidro-isoquinolin-7-il]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico



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



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

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

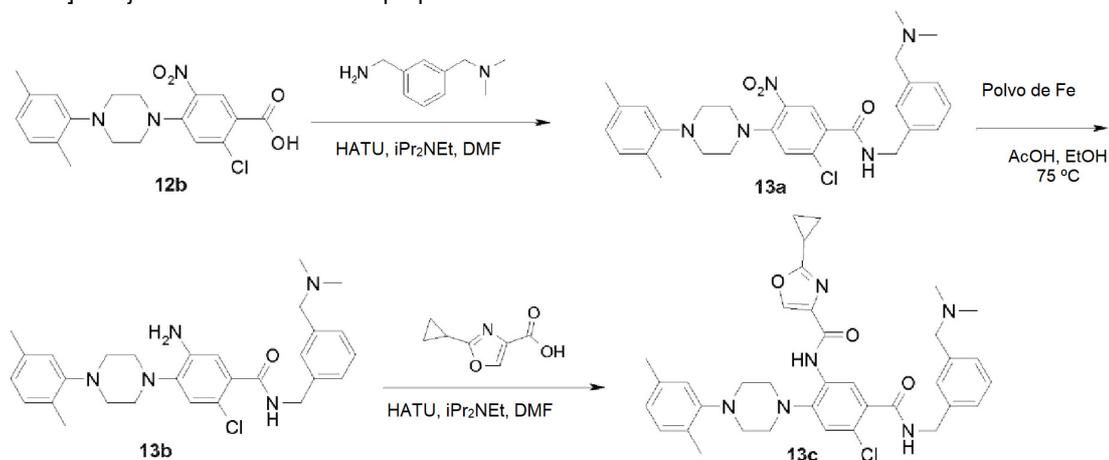
Paso 3: En un recipiente de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y y equipado con un septum con una entrada de nitrógeno, el polvo de hierro (578,30 mg, 10,36 mmol) se suspendió en etanol de grado reactivo limpio, seco (50,00 ml, 856,34 mmol) y se agitó energicamente a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno mientras se añadía el ácido acético (5,00 ml, 87,34 mmol). Se añadió en una porción la 2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12c (212,90 mg, 0,41 mmol) y la reacción se calentó a 75 °C. La reacción se dejó agitar por 4 h. Después de 4 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, eluyendo con metanol. El disolvente se retiró después a presión reducida y el aceite de color rojo rubí se colocó en 100 ml de acetato de etilo. Se añadieron 100 ml de NaHCO₃ saturado a la solución. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con 75 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 100 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto solución se decantó y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto, 5-amino-2-cloro-4-[4-(2,5-dimetil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 12d (158,70 mg, 0,33 mmol), se aisló como un sólido de color pardo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 485 (M+H).

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

LCMS = 618 (M+H);

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

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



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

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

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

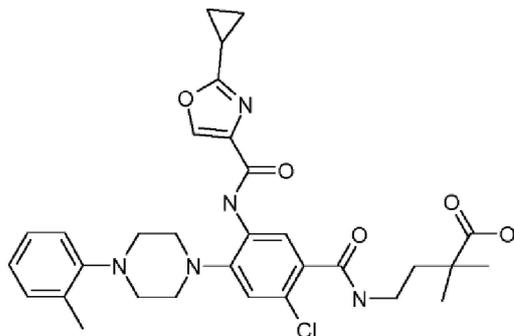
ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 13c (33,60 mg, 0,05 mmol), se aisló como un sólido de color blanco.

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

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

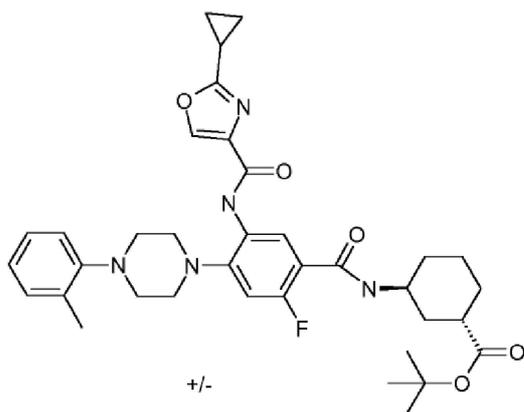
5

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la mencionada anteriormente:



ácido
amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-2,2-dimetil-butírico.

4-[2-cloro-5-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-



+/-

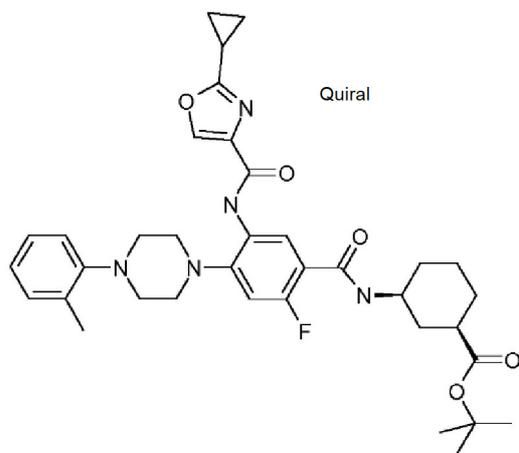
10 (1S,3SR)-3-[5-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexano carboxílico.

éster

terc-butílico

del

ácido



Quiral

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

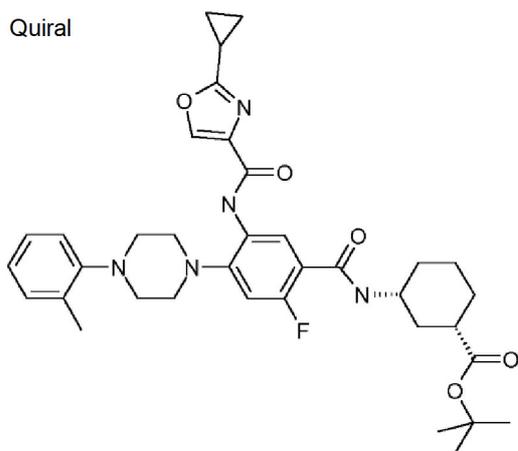
éster

terc-butílico

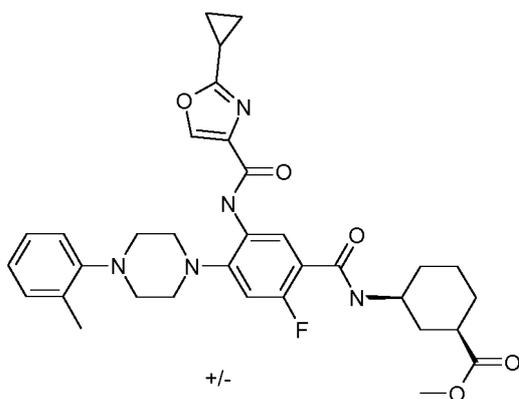
del

ácido

Quiral

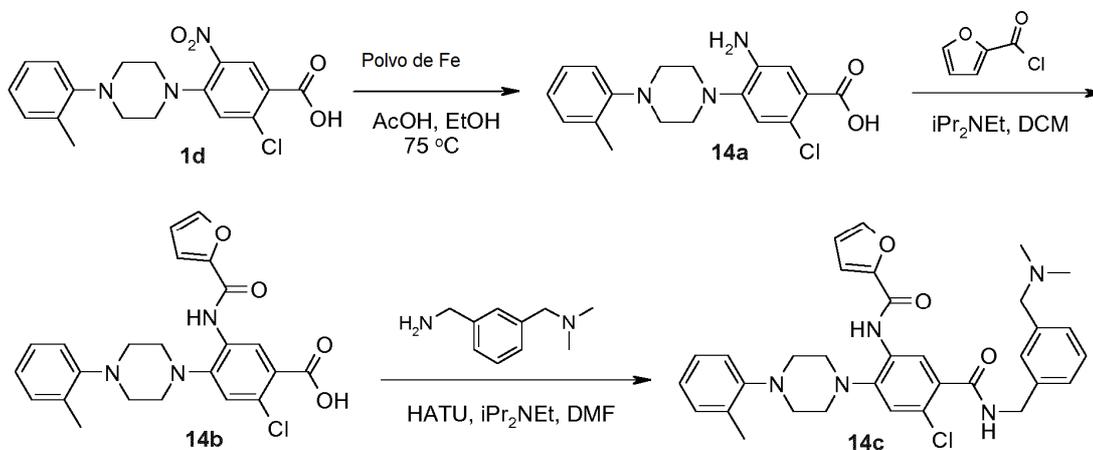


(1S,3R)-3-[5-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico.



5 (1RS,3SR)-3-[5-[(2-ciclopropil-oxazole-4-carbonil)-amino]-2-fluoro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoilamino]-ciclohexanocarboxílico.

EJEMPLO 14: Ruta sintética para obtener [4-cloro-5-(3-dimetilaminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico 14c



10

Paso 1: En un recipiente de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética, el polvo de hierro (5,59 g, 100,15 mmol) se suspendió en etanol limpio, seco, reactivo de grado (300,00 ml, 5138,06 mmol) y la mezcla de agitó vigorosamente en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A esto se le añadió el ácido acético

(30,00 ml, 524,05 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 5 min antes de añadirse el ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (1,51 g, 4,01 mmol) en una porción. Después, la reacción se calentó a 75 °C y se dejó agitar durante la noche.

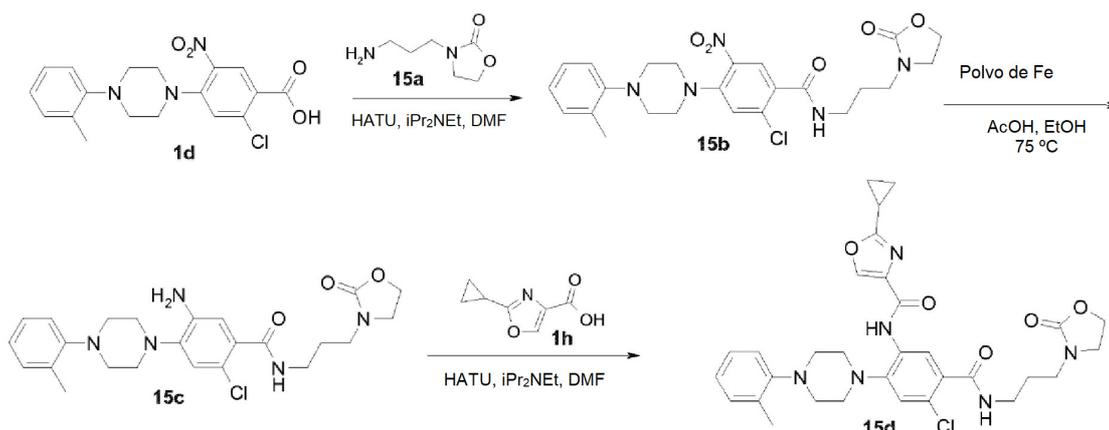
5 La reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de Celite, lavando profundamente con metanol. Después, la solución del producto de color rojo profundo se concentró a presión reducida y el aceite de color rojo rubí resultante se colocó en 200 ml de acetato de etilo. A esta solución se le añadieron 200 ml de una solución saturada de NaHCO₃ (ac.) y después las capas se separaron y el producto se retiró por extracción de la solución acuosa usando acetato de etilo (3 x 100 ml). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. Después, la solución se decantó y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto, ácido 5-amino-2-cloro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 14a (1,22 g, 3,53 mmol), se aisló como un sólido de color pardo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS = 346 (M+H).

15 Paso 2: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se colocó el ácido 5-amino-2-cloro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 14a (107,50 mg, 0,31 mmol) en diclorometano limpio, reactivo de grado (5,00 ml, 77,53 mmol) y la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esta solución en agitación se le añadió la N,N-diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) seguido por cloruro de furan-2-carbonilo (0,04 ml, 0,41 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se analizó por LCMS, lo que mostró que se había formado anhídrido mixto junto con el compuesto deseado. La reacción se concentró después a presión reducida y se recogió en metanol y la solución se trató con solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 2 h. Después la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y 20 ml de diclorometano. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la solución acuosa usando diclorometano (3x10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) t se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró al vacío y después, la solución recogida se concentró a presión reducida. El producto, ácido 2-cloro-5-[(furan-2- carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 14b (135,70 mg, 0,31 mmol), se aisló como un sólido de color amarillento y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 439 (M+H).

25 Paso 3: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, el ácido 2-cloro-5-[(furan-2-carbonil)-amino]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 14b (135,70 mg, 0,31 mmol) se colocó en N,N-dimetilformamida limpia, seca (4,00 ml, 51,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estaban en solución. A esta se le añadió primero HATU (140,80 mg, 0,37 mmol) seguida por la N,N- diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente hasta que todos los sólidos estaban en solución. Se añadió la 3-dimetilaminometil-bencilamina (76,00 mg, 0,46 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la solución acuosa usando acetato de etilo (3x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y una solución acuosa, saturada de cloruro de litio (2 x 25 ml). El producto se secó sobre Na₂SO₄; después la solución se decantó y se retiró a presión reducida. El producto se aisló usando cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100 % hasta MeOH al 10 % en diclorometano. Se necesitó una purificación, usando HPLC prep. de fase inversa, eluyendo un gradiente de MeOH al 30 % en agua hasta MeOH al 100 % durante un periodo de 5 min. El producto, [4-cloro-5-(3-dimetilaminometil-bencilcarbamoyl)-2-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-phenil]-amida del ácido furan-2-carboxílico 14c (37,30 mg, 0,06 mmol), se aisló como un sólido de color blanquecino. LCMS = 587 (M+H);

40 RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,25 (s a, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,53-7,54 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30 (d, J = 10,8 Hz, 4H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,30 (s a, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,13 (d, J = 3,6 Hz, 4H), 3,07 (s a, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 6H).

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



Paso 1: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se colocó el ácido 2-cloro-5-nitro-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzoico 1d (141,40 mg, 0,38 mmol) en N,N-dimetilformamida limpia y seca (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se agitó junta a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno hasta que todos los sólidos estuvieron en solución. A esto se añadió HATU (171,70 mg, 0,45 mmol) seguido por la N,N-diisopropiletilamina (0,20 ml, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó nuevamente hasta que la totalidad de los sólidos estuvo en solución. Finalmente, se añadió en una porción 3-(3-amino-propil)-oxazolidin-2-ona 15a (71,22 mg, 0,49 mmol) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y se extrajo el producto de la solución usando acetato de etilo (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución se secó sobre Na₂SO₄; la solución se decantó y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto después se purificó usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100 % a MeOH al 10 % en diclorometano. El producto, 2-cloro-5-nitro-N-[3-(2-oxo-oxazolidin-3-il)-propil]-4-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-benzamida 15b (170,60 mg, 0,34 mmol), se aisló como un sólido de color blanco opaco y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS = 501 (M+H).

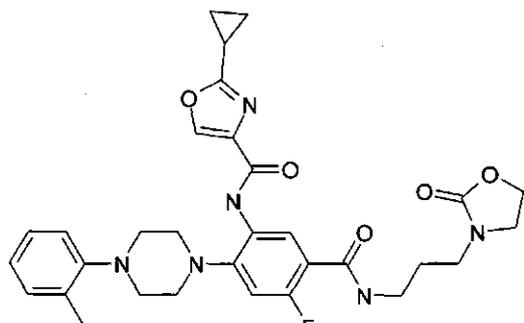
Paso 2: En a 100 ml recipiente de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y equipado con un septum con una entrada de nitrógeno, el polvo de hierro (491,20 mg, 8,80 mmol) se suspendió en etanol de grado reactivo limpio, seco (20,00 ml, 342,54 mmol). La suspensión se agitó a temperatura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

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

LCMS = 608 (M+H);

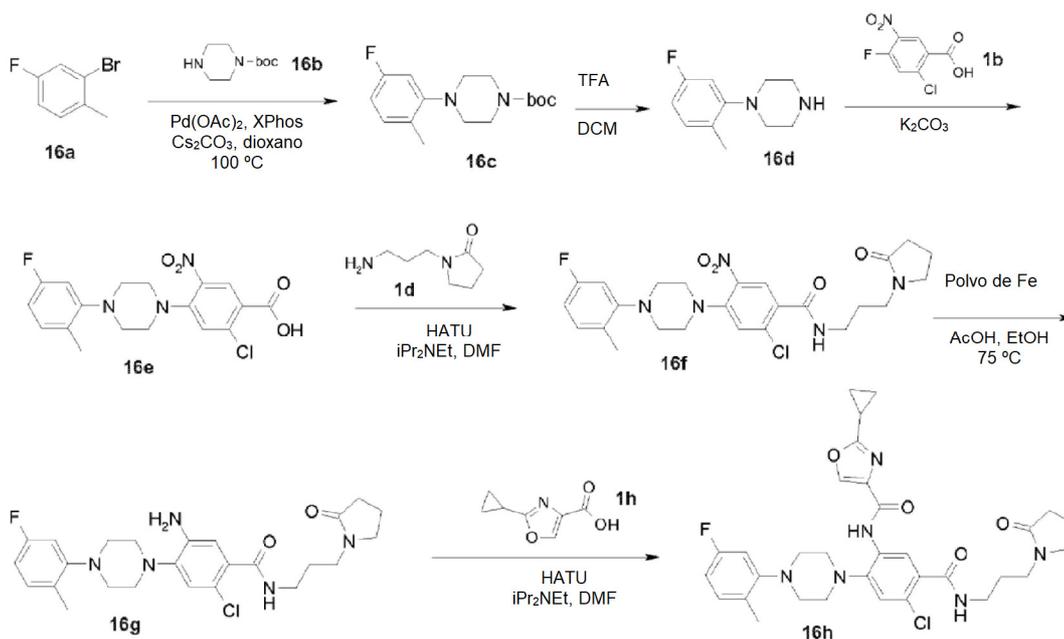
RMN ¹H (CLOROFORMO-d) δ: 9,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,11 - 7,17 (m, 3H), 7,04 - 7,10 (m, 1H), 6,93 - 7,00 (m, 1H), 4,29 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,52 - 3,64 (m, 2H), 3,41 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 3,35 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 3,00 (d, J = 4,7 Hz, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,96-2,06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

- 5 **EJEMPLO 15B:** El compuesto siguiente se preparó de una manera similar a la mencionada anteriormente en el EJEMPLO 15A:



(1SR,3SR)-*tert*-butil éster del ácido 3-[5-[(2-ciclopropil-oxazol-4-carbonil)-amino]-2-fluoro-4-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-benzoylamino]-ciclohexano carboxílico.

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



- 15 Paso 1: En un recipiente de 50 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y equipado con una entrada de nitrógeno, se combinaron en seco XPhos (210,80 mg, 0,44 mmol) y el carbonato de cesio (1,80 g, 5,52 mmol). Esta mezcla se colocó en 1,4-dioxano (10,00 ml, 116,91 mmol) y se añadió 2-bromo-4-fluoro-1-metil-benceno 16a (1,04 g, 5,53 mmol) seguido por éster *tert*-butílico del ácido piperazin-1-carboxílico 16b (514,80 mg, 2,76 mmol). Se agitó la mezcla al vacío a temperatura ambiente durante 10 min y después el sistema se enjuagó con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (62,10 mg, 0,28 mmol) a la reacción en una porción y la reacción se calentó a 100 °C y se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. La solución del producto recolectado después se concentró a presión reducida y el producto se purificó del aceite de color pardo oscuro resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100 % de heptanos a acetato de etilo al 50 % en heptanos. Se aisló éster *tert*-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico 16c (451,00 mg, 1,53 mmol) como un sólido de color blanco opaco. LCMS (m/e) = 295 (M+H).
- 20
- 25

- Paso 2: En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó *terc*-butiléster del ácido 4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico 16c (203,70 mg, 0,69 mmol) en diclorometano limpio, seco y de grado reactivo (5,00 ml, 77,53 mmol). La mezcla se agitó hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución y se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,73 mmol) en una porción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de 1 h, los volátiles se retiraron a presión reducida. Después se retomó el aceite amarillo en 5 ml de diclorometano y los volátiles se eliminaron una vez más a presión reducida. El aceite resultante amarillo se secó adicionalmente bajo alto vacío. El producto, 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina 16d (160,10 mg, 0,82 mmol), se aisló como un aceite amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional.
- Paso 3: En un vial de centelleo de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se suspendió carbonato de potasio (201,60 mg, 1,46 mmol) en N,N-dimetilformamida limpio y seco (2,00 ml, 25,83 mmol) y se añadió ácido 2-cloro-4-fluoro-5-nitro-benzoico 1b (160,10 mg, 0,73 mmol) a la mezcla de la reacción y se agitó hasta que apareció todo el sólido orgánico se colocó en solución. Se añadió 1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina 16d (170,00 mg, 0,88 mmol) a la reacción y la mezcla de la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de la reacción se diluyó con 10 ml de agua y se trató con 10 ml de HCl 2 N. La mezcla del producto se agitó hasta que no hubo desprendimiento de gas adicional y después se filtró al vacío. El sólido de color naranja que se recogió, se lavó con agua y se secó a alto vacío. El producto, ácido 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 16e (222,30 mg, 0,56 mmol), se aisló como un sólido de color amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 394 (M+H).
- Paso 4: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó ácido 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-benzoico 16e (110,60 mg, 0,28 mmol) en diclorometano limpio y seco (3,00 ml, 46,52 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. A esto después se le añadió HATU (128,10 mg, 0,34 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y nuevamente la mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Se añadió 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona 1e (59,90 mg, 0,42 mmol) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa usando diclorometano (3x15 ml). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Después, la solución se filtró al vacío y se concentró la solución recolectada a presión reducida. Se purificó el aceite de color naranja resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de 100 % de diclorometano a MeOH al 10 % en diclorometano. El producto, 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16f (140,10 mg, 0,27 mmol), se aisló como un sólido de color amarillo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 518 (M+H).
- Paso 5: En un recipiente de 50 ml de fondo redondo equipado con una barra de agitación magnética y con un septum y una entrada de nitrógeno, se suspendió el polvo de hierro (377 mg, 6,75 mmol) en etanol de grado reactivo limpio, seco (12 ml, 205,52 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. A esto se le añadió ácido acético (1,20 ml, 20,96 mmol) y la reacción se dejó agitar para asegurar la homogeneidad. Se añadió 2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-nitro-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16f (140,10 mg, 0,27 mmol) en una porción y la reacción se calentó a 75 °C y se dejó agitar por 3 h. Después de 3 h, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, lavando fuertemente con metanol. Después la solución orgánica recolectada se concentró a presión reducida y el aceite de color rojo resultante se colocó en 50 ml de acetato de etilo y se lavó con 50 ml de solución saturada de NaHCO₃ (ac.). Después se extrajo el producto de la capa acuosa usando acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución después se decantó, y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto, 5-amino-2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16g (130 mg, 0,27 mmol), se aisló como un sólido de color pardo y se llevó adelante sin purificación adicional. LCMS (m/e) = 488 (M+H).
- Paso 6: En un vial de centelleo de 40 ml equipado con una barra de agitación magnética y con una entrada de nitrógeno, se colocó 5-amino-2-cloro-4-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-N-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-benzamida 16g (130 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida limpio y seco (3,00 ml, 38,74 mmol) y la mezcla se dejó agitar en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. A esta mezcla se añadió HATU (121,60 mg, 0,32 mmol) seguido por N,N-diisopropiletilamina (0,14 ml, 0,80 mmol) y la mezcla se dejó agitar hasta que la totalidad de los sólidos estuvieron en solución. Se añadió ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 1h (56,80 mg, 0,37 mmol) a la mezcla de la reacción y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y el producto se extrajo de la capa acuosa usando acetato de etilo (3x15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 25 ml) y con solución saturada acuosa de cloruro de litio (2 x 25 ml). La solución después se secó sobre Na₂SO₄; después se decantó la solución y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó del semisólido de color pardo resultante usando cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo un gradiente de diclorometano al 100 % a MeOH al 10 % en diclorometano. Se requirió una purificación secundaria y se purificó usando HPLC de fase inversa

preparativa, eluyendo un gradiente de 30 % de MeOH en agua a 100 % de MeOH durante un período de 5 minutos. El producto, {4-cloro-2-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-5-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilcarbamoil]-fenil]-amida de ácido 2-ciclopropil-oxazol-4-carboxílico 16 h (11,20 mg, 0,02 mmol), se aisló como un sólido de color blanco.

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

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

- EJEMPLO 17:** CE₅₀ de la producción AMP cíclica en células CHO FSHR + CE₂₀ FSH (Ensayo A) las células 2500 Cho-FSHR-LUC-1-1-43 se plaquearon por cavidad en 5 µl de fenol libre de rojo DMEM/F12 + 1 % FBS. Las células se plaquearon en placas blancas de bajo volumen de 384 cavidades (Greiner 784075) de Multidrop. Para ensayar las células se añadió 100 µl de 2X CE₂₀ FSH/IBMX en DMEM/F12 + 0,1 % BSA) de Multidrop a 2 µl de compuesto de prueba estampado en placas de 384 cavidades (dilución de los compuestos 1:50). FSH final fue de 0,265 pM, y la concentración final IBMX fue de 200 µM. El mapa de la placa de compuesto fue el siguiente: Columna 1: 2 µl de DMSO; Columna 2: 2 µl de DMSO; Columnas 3-12 y 13-24: 2 µl de compuesto de prueba, se diluyó 1:4 en 100 % DMSO, o 2 µl de FSH, se diluyó 1:4 en DMEM/F12+0,1 % BSA. La concentración inicial para FSH fue de 50 µM (la concentración final fue de 0,5 µM). Además, la Columna 23 contenía 2 µl de referencia de CE₁₀₀ FSH (100X) (diluido en DMEM/F12 + 0,1 % BSA) a una concentración final de 0,5 µM, y la Columna 24 contenía 2 µl de compuesto de referencia 1 mM AS707664/2 de 2,5 µl de compuesto + mezcla CE₂₀ FSH se transfirieron a placas para células (dilución 1:2 en 5 µl de medio celular). Las placas se incubaron a 37 °C durante 1 h. Se agregaron 10 µl de reactivos HTRF (CisBio n.º 62AM4PEC) mezclados por cavidad y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h. Las placas se leyeron en Envision usando el protocolo de 384 cavidades bajo volumen - cAMP HTRF. La lectura fue la relación de fluorescencia calculada (665 nm / 620 nm). Los valores dados en porcentaje (%) indican el efecto porcentual (respuesta) a una cierta concentración de agonista con relación a la respuesta máxima del estándar FSH. Los resultados se dan en la Tabla 1.

EJEMPLO 18: granulosa CE₅₀ FSH de rata (Ensayo B)

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

EJEMPLO 19: Preparaciones farmacéuticas

- 30 (A) Viales de inyección: Una solución de 100 g de un principio activo de acuerdo con la invención y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua bidestilada se ajustó a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, filtrado estéril, se transfirió a viales de inyección, se liofilizó bajo condiciones estériles y sellado bajo condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.

- 35 (B) Supositorios: Una mezcla de 20 g de principio activo de acuerdo con la invención se fundió con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vertió en moldes y se dejó enfriar. Cada supositorio contenía 20 mg de principio activo.

(C) Solución: Una solución se preparó a partir de 1 g de un principio activo de acuerdo con la invención, 9,38 g de NaH₂PO₄ 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajustó a 6,8, y la solución se completó hasta 1 l y se esterilizó por irradiación. Esta solución podría usarse en forma de gotas oftalmológicas.

- 40 (D) Ungüento: Se mezclaron 500 mg de un principio activo de acuerdo con la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

(E) Comprimidos: Una mezcla de 1 kg de principio activo de acuerdo con la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de papa, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio. para dar comprimidos de una manera convencional de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

- 45 (F) Comprimidos recubiertos: Los comprimidos se prensaron análogamente al Ejemplo E y se recubrieron subsiguientemente de una manera convencional con un revestimiento de sacarosa, almidón de papa, talco, tragacanto y colorante.

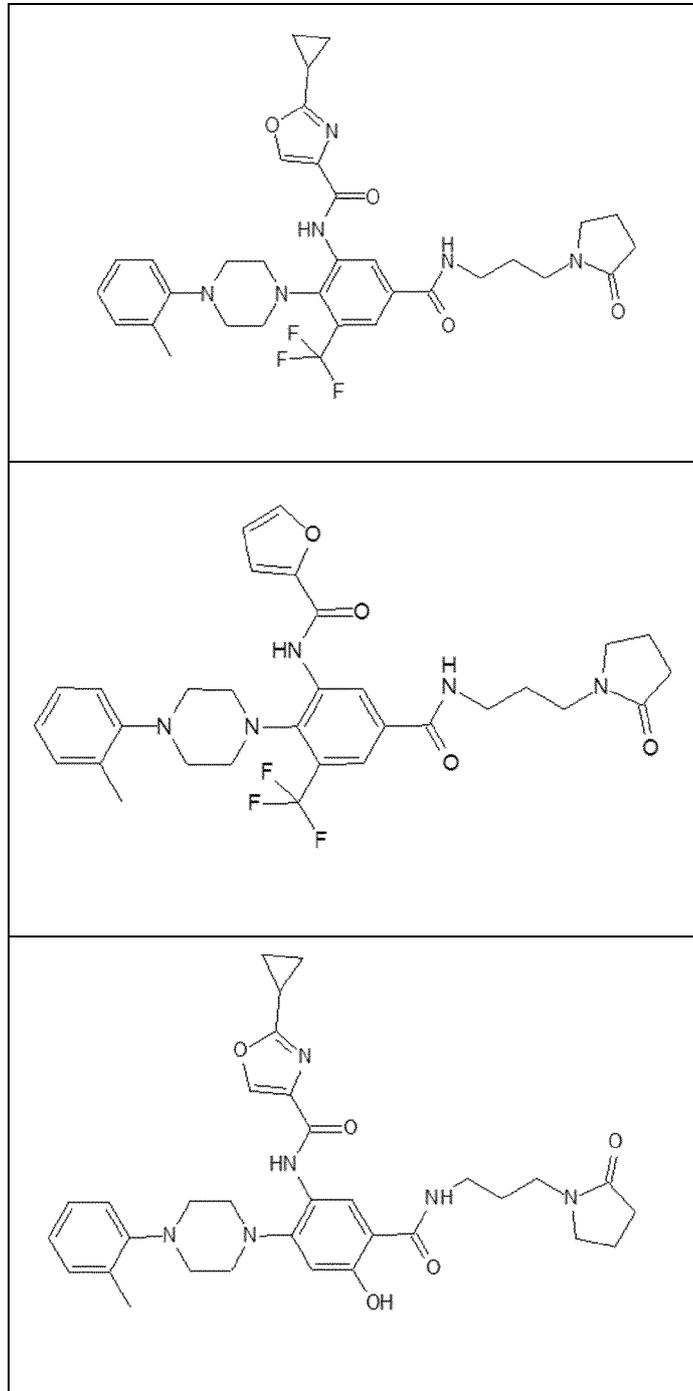
(G) Cápsulas: Se introdujeron 2 kg de un principio activo de acuerdo con la invención en cápsulas de gelatina dura de una manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

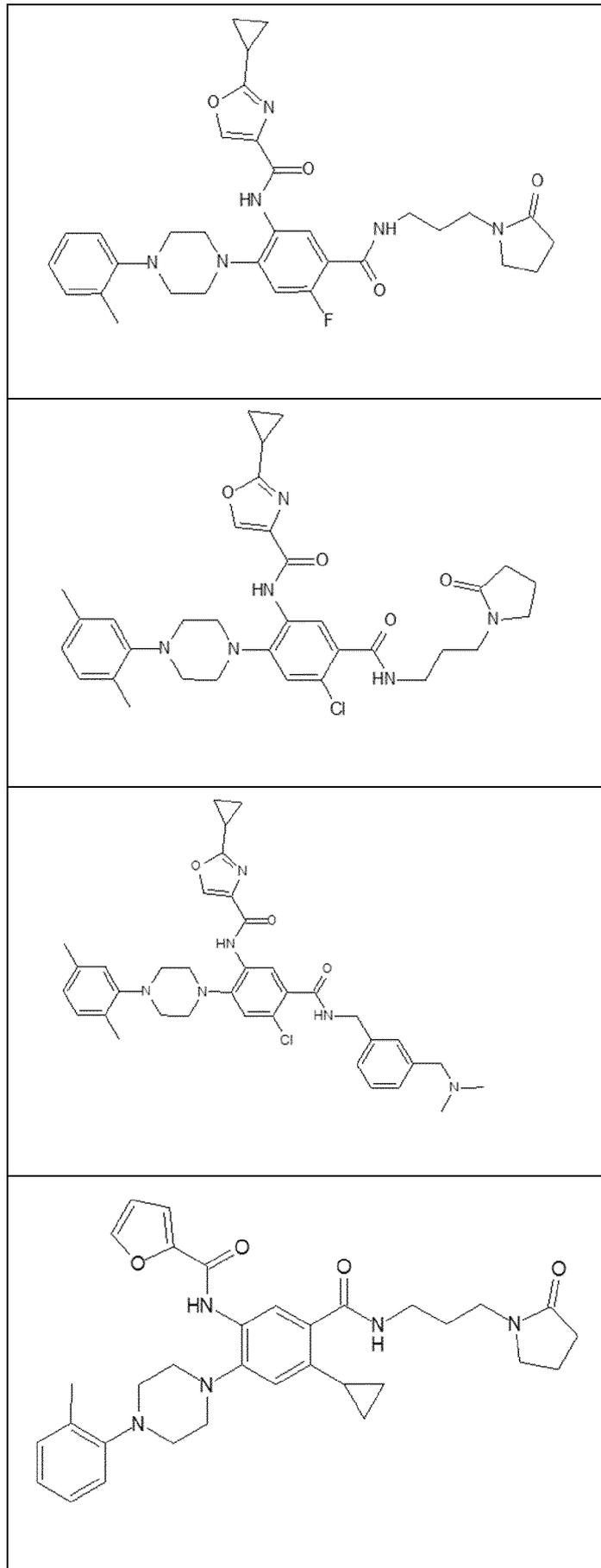
- 50 (H) Ampollas: Una solución de 1 kg de principio activo de acuerdo con la invención en 60 l de agua bidestilada se filtró en condiciones estériles, se transfirió en ampollas, se liofilizó en condiciones estériles y se selló en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

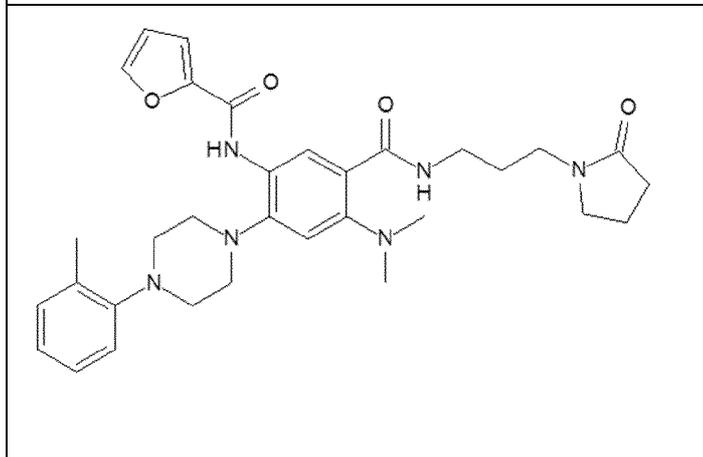
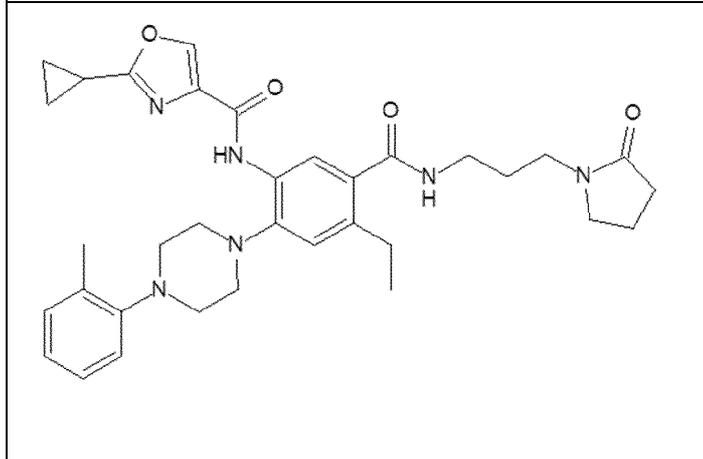
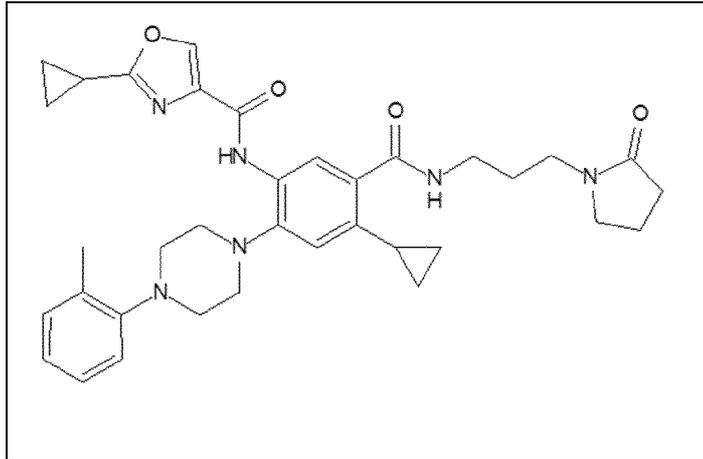
(I) Inhalación en aerosol: 14 g de un principio activo de acuerdo con la invención se disolvió en 10 solución isotónica de NaCl, y la solución se transfirió en contenedores de pulverización comercialmente disponibles con un mecanismo de bomba. La solución se puede rociar en la boca o la nariz. Una pulverización (aproximadamente 0,1 ml) correspondió a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.

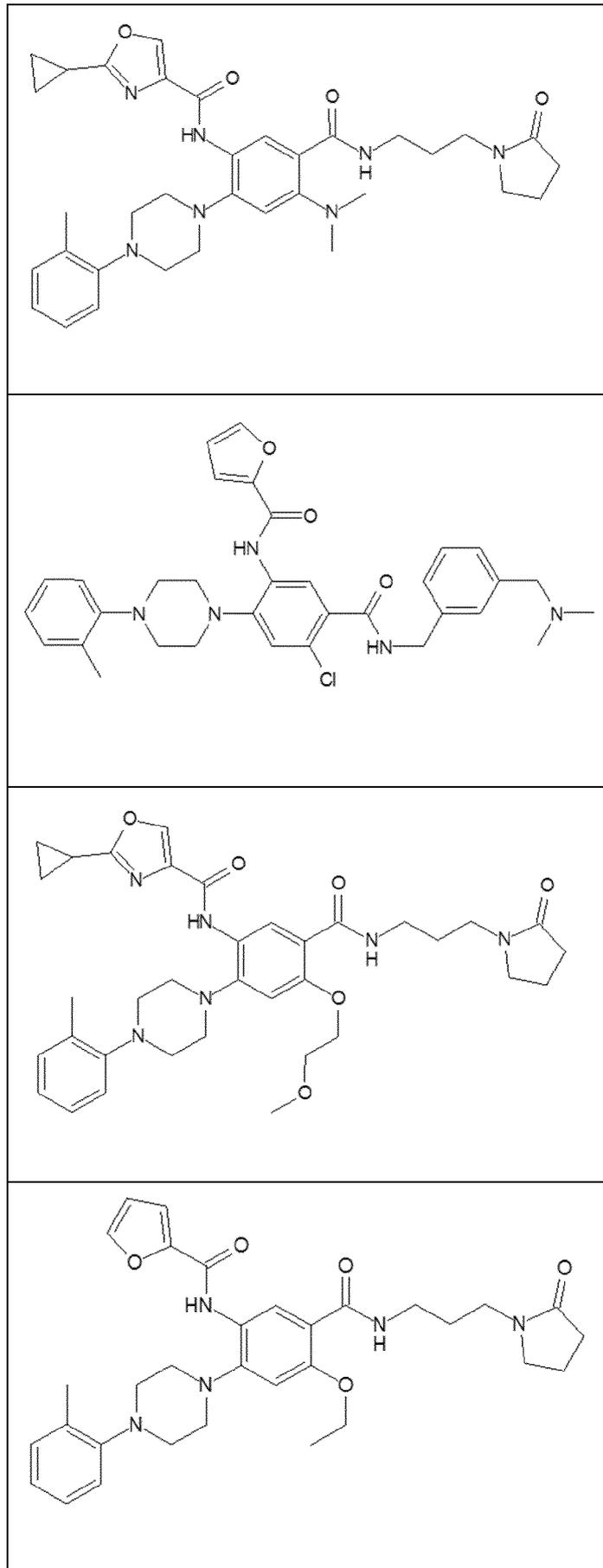
REIVINDICACIONES

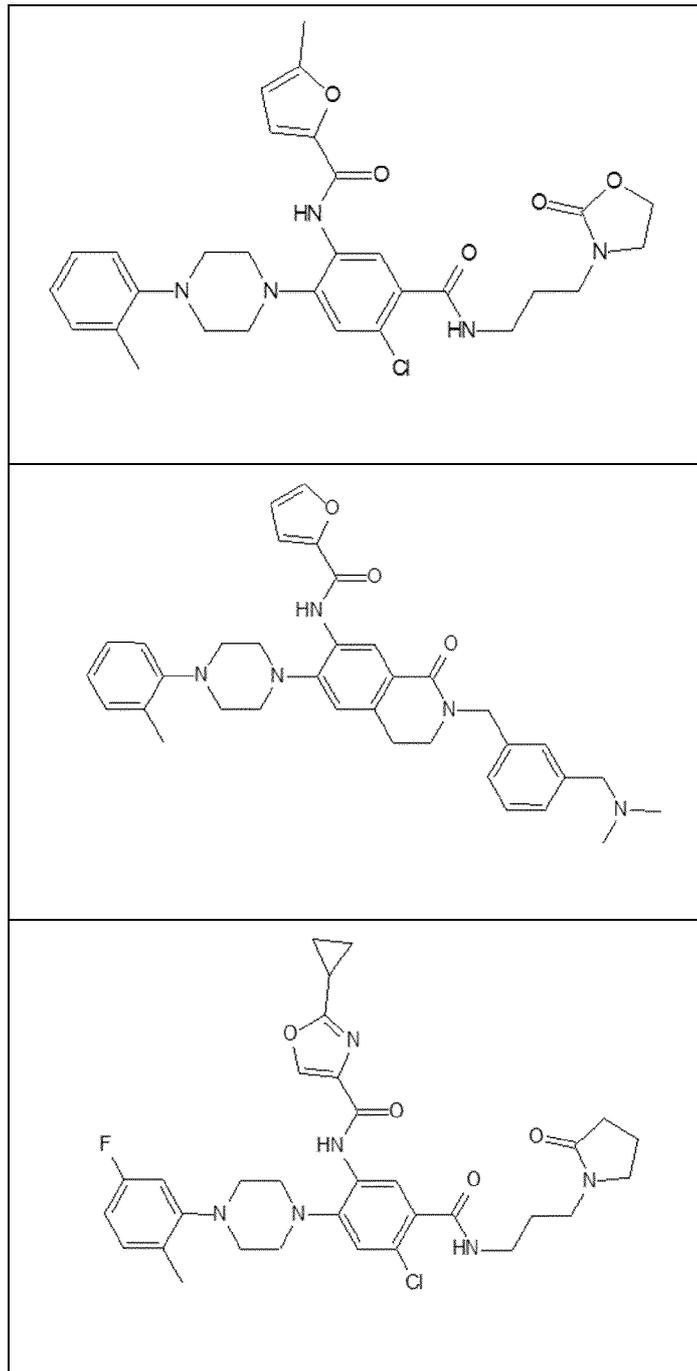
1. Un compuesto seleccionado entre

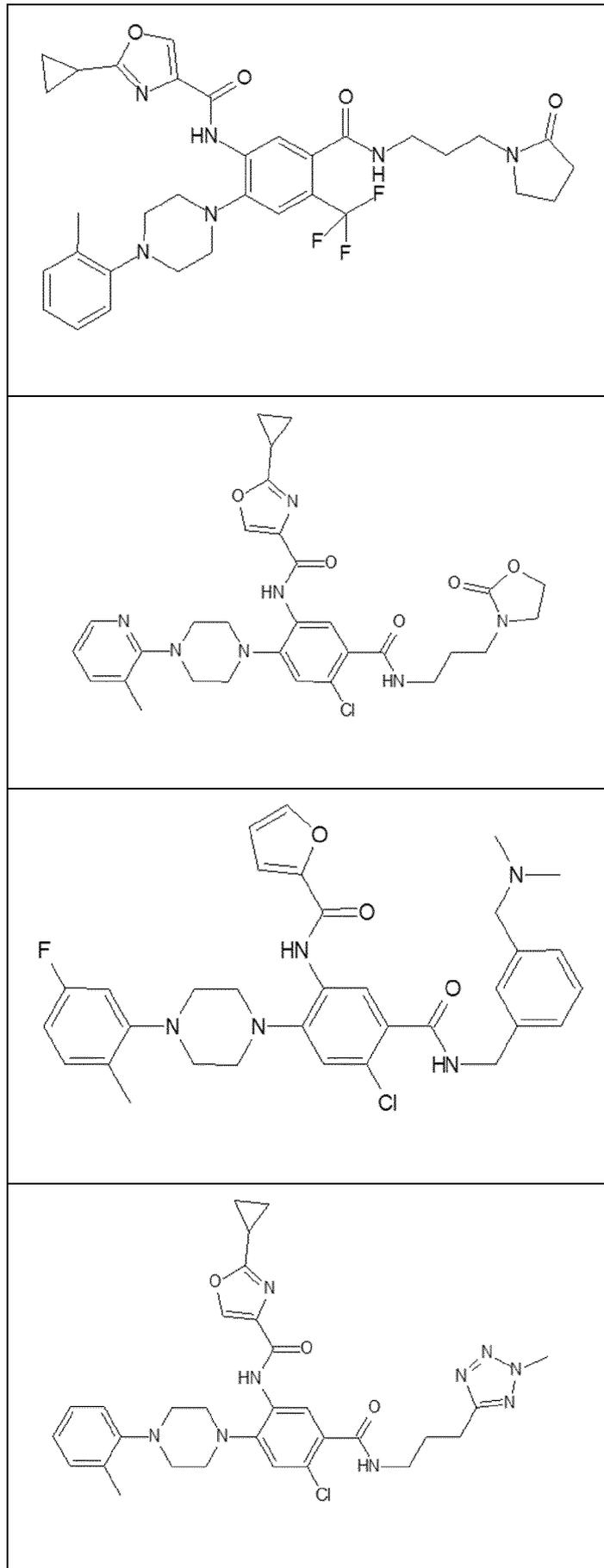


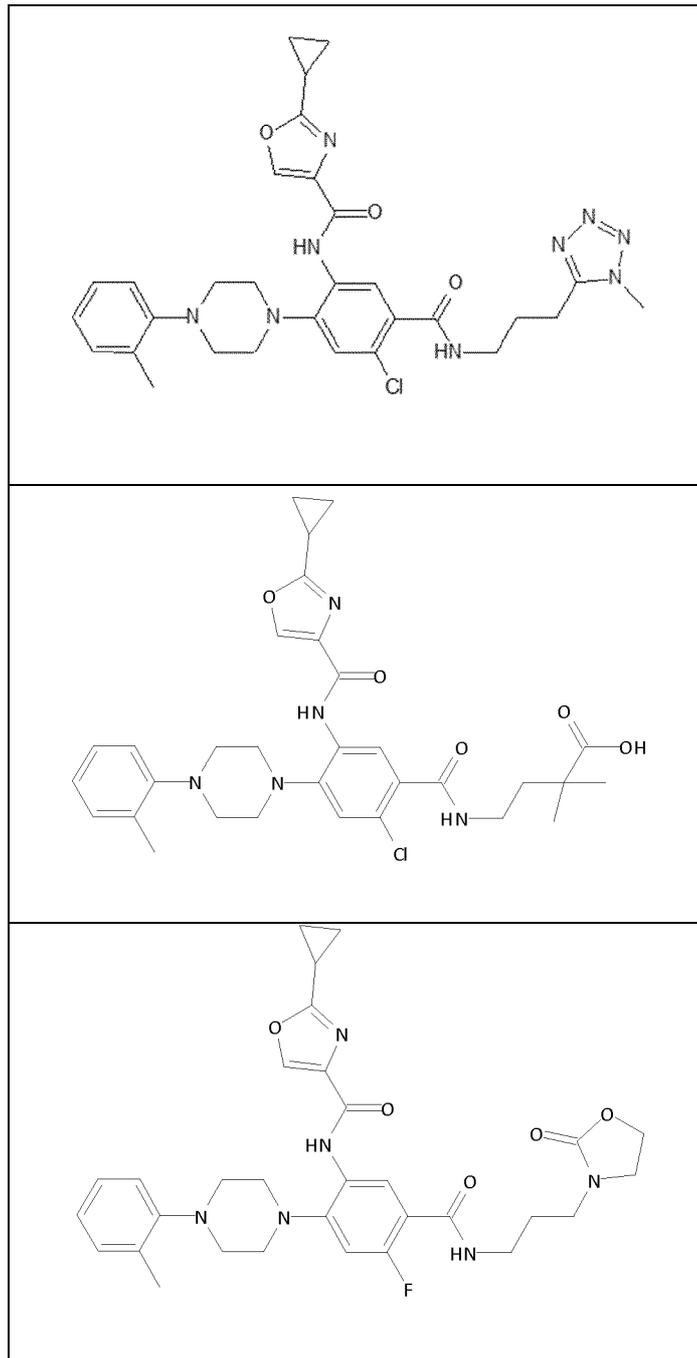


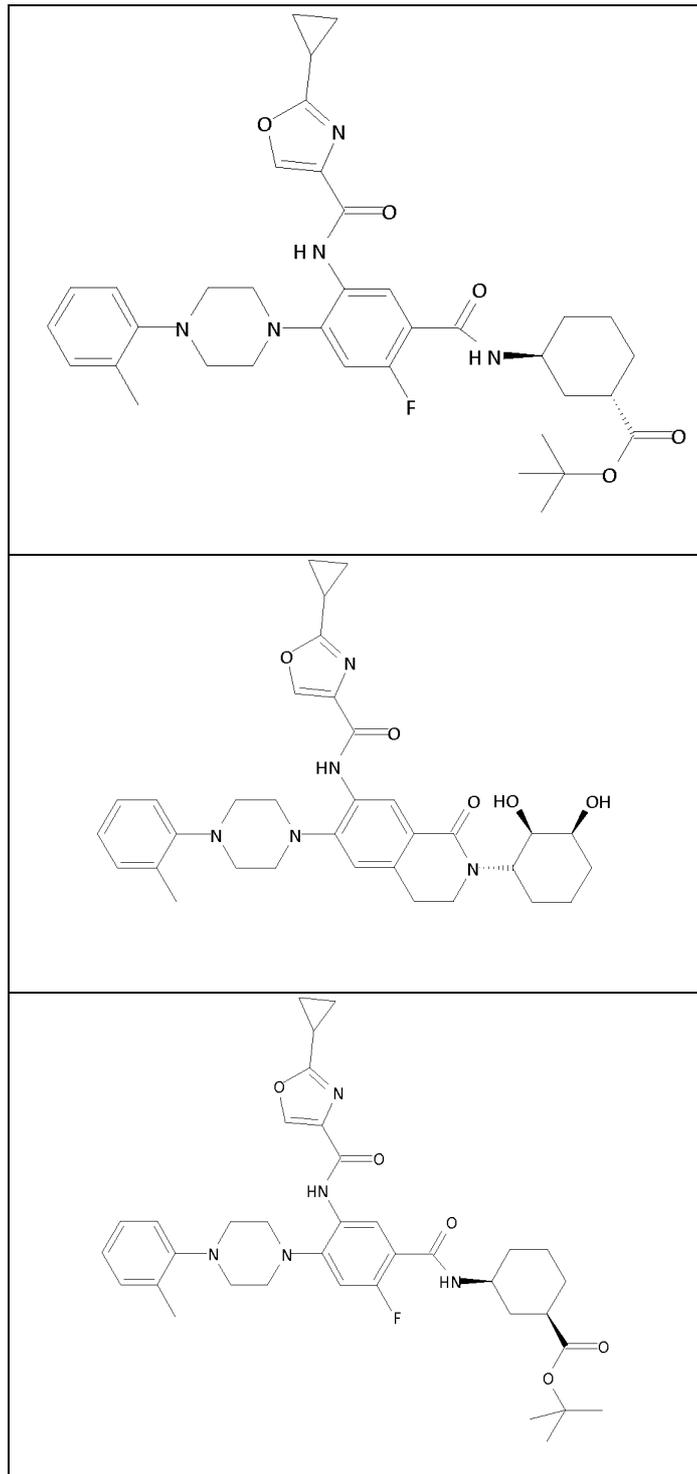


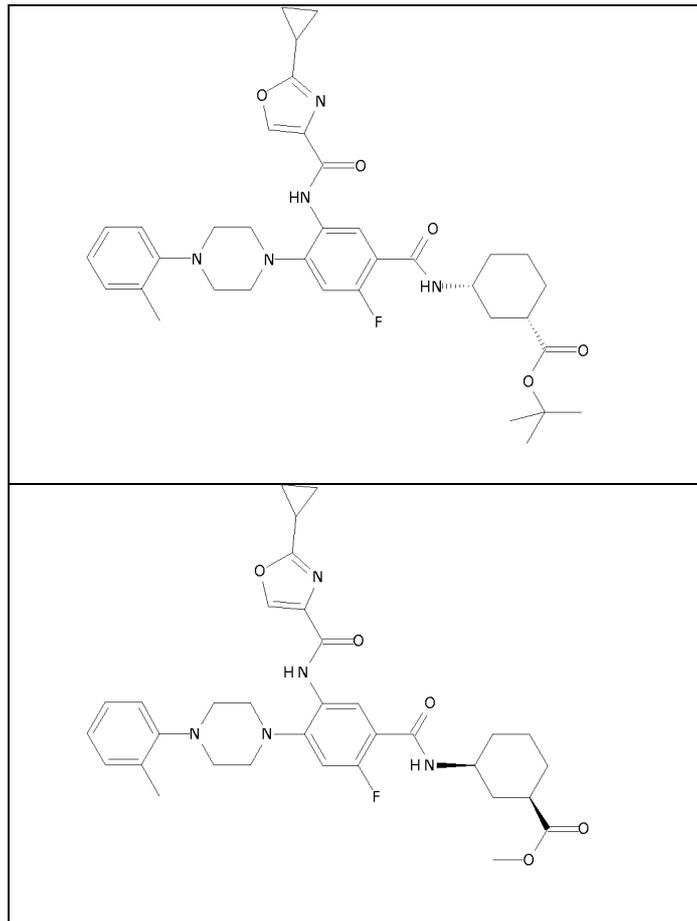












y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un medicamento que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sales fisiológicamente aceptables.
- 5 3. Una composición farmacéutica que comprende como principio activo al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables junto con adyuvantes farmacéuticamente tolerables para la administración oral, opcionalmente en combinación con al menos otro ingrediente farmacéuticamente activo.
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y/o sus sales fisiológicamente aceptables, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o monitoreo de los trastornos de la fertilidad.