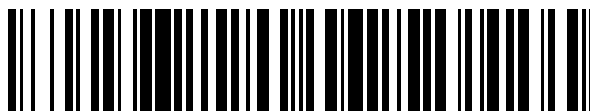


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 434**

51 Int. Cl.:

C07D 417/08 (2006.01)

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/IB2015/052833**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.11.2015 WO15166373**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15726701 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3137460**

54 Título: **Derivados de diheterociclo unidos a cicloalquilo**

30 Prioridad:

30.04.2014 US 201461986876 P

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

11.05.2020

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**BURNS, AARON CRAIG;
COLLINS, MICHAEL RAYMOND;
GREASLEY, SAMANTHA ELIZABETH;
HOFFMAN, ROBERT LOUIS;
HUANG, QINHUA;
KANIA, ROBERT STEVEN;
KUNG, PEI-PEI;
LINTON, MARIA ANGELICA;
NARASIMHAN, LAKSHMI SOURIRAJAN;
RICHARDSON, PAUL FRANCIS;
RICHTER, DANIEL TYLER y
SMITH, GRAHAM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 759 434 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 diheterociclo unidos a cicloalquilo

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de diheterociclo unidos a cicloalquilo de fórmula (IVa) que son útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, tal como el cáncer, en mamíferos. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, y a los compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en mamíferos.

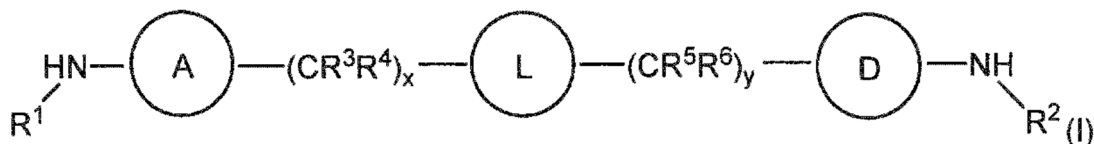
Antecedentes de la invención

10 Las células tumorales precisan nutrientes para generar ATP y macromoléculas para mantener la supervivencia y la proliferación. (Ward P.S., y col., "Metabolic Reprogramming: a Cancer Hallmark even Warburg did not Anticipate", Cancer Cell. 21(3) (2012), pág. 297-308.) La glucosa y la glutamina son dos fuentes principales de nutrientes de las que dependen las células tumorales. Las células tumorales prefieren utilizar rutas de la glucólisis, incluso en condiciones aeróbicas, para metabolizar la glucosa para producir ácido láctico y ATP, el denominado efecto de Warburg. Además de a la glucosa, muchas células tumorales son adictas a la glutamina ("Gln") para sobrevivir (De-Berardinis R.J., y col., "Q's Next: The Diverse Functions of Glutamine in Metabolism, Cell Biology and Cancer", Oncogene. 29(3) (2010), pág. 313-24; Shanware N.P., y col., "Glutamine: Pleiotropic Roles in Tumor Growth and Stress Resistance", J Mol Med (Berl). 89(3) (2011), pág. 229-36.). Este aminoácido se puede metabolizar para generar intermediarios del ciclo del ácido tricarboxílico para la producción de ATP, así como componentes básicos tales como lípidos y nucleótidos para mantener la proliferación celular. El metabolismo de la Gln en las células cancerosas está regulado y tiene interferencia con múltiples rutas oncogénicas (Gao P, y col., "c-Myc Suppression of miR-23a/b Enhances Mitochondrial Glutaminase Expression and Glutamine Metabolism", Nature. 458(7239) (2009), pág. 762-5; Duran RV, y col. "Glutaminolysis Activates Rag-mTORC1 Signaling", Mol Cell. 47(3) (2012), pág. 349-58; Thangavelu K, y col., "Structural Basis for the Allosteric Inhibitory mechanism of Human Kidney-Type Glutaminase (KGA) and its Regulation by Raf-Mek-Erk Signaling in Cancer Cell Metabolism", J. Proc Natl Acad Sci USA. 109(20) (2012), pág. 7705-10; Son J, y col., "Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway", 496(7443) Nature. (2013), pág. 101-5.). (GLS1) es una enzima esencial que cataliza la primera etapa del metabolismo de la glutamina, que conduce a la generación de glutamato y amoníaco. El glutamato es también el sustrato crítico para la síntesis de glutatión, que desempeña un papel importante en la homeostasis redox. GLS1 se sobreexpresa en muchos tipos de tumores, y myc regula al alza el nivel de proteína GLS1 a través de la represión transcripcional de miR-23a y miR-23b. La supresión de GLS1 con inhibidores selectivos de molécula pequeña puede ser valiosa para tratar distintos tipos de cáncer (Wise D.R., y col., "Glutamine Addiction: a New Therapeutic Target in Cancer", Trends Biochem Sci. 35(8) 2010, pág. 427-33; Shukla K, y col., "Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Bis-2-(5-phenylaceta mido-1,2,4-thiadiazol-2-yl)ethyl sulfide 3 (BPTES) Analogs as Glutaminase Inhibitors", J Med Chem. 55(23) (2012), pág. 10551-63.).

35 Por tanto, existe la necesidad de compuestos que inhiban a GLS1.

Cada uno de los compuestos desvelados como "realizaciones" de fórmula (I) descrita a continuación puede combinarse con cualquier otra realización descrita en el presente documento que no sea incompatible con la realización con la que se combina. La frase "o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" está implícita en la descripción de todos los compuestos descritos en el presente documento; sin embargo, en un aspecto de cualquiera de las realizaciones en el presente documento, el compuesto tiene la forma de una base libre.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I)



en la que

45 A y D son independientemente heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷; L es -(cicloalquil C₄-C₁₀) - opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

50 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo

C₃-C₆;

cada R⁷ es cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, hidroxilo, alcoxi C₁-C₂ o -N(R¹¹)(R¹²), en el que el alquilo C₁-C₂ y el alcoxi C₁-C₂ están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxilo; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-cicloalquilo C₄-C₁₀, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²);

cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y metoxilo;

w es 0, 1, 2 o 3;

x es 0 o 1;

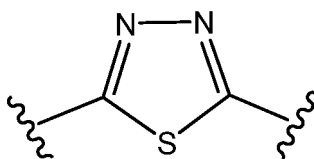
y es 0 o 1, con la condición de que al menos uno de x e y sea 0; y

z es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

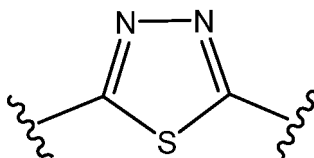
20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A y D son independientemente tiadiazolilo, piridazinilo opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos R⁷ y 1,2,4-triazinilo opcionalmente sustituido con R⁷.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de A y D es



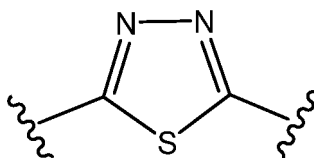
25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que y es 0.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D es



30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es piridazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R⁷.

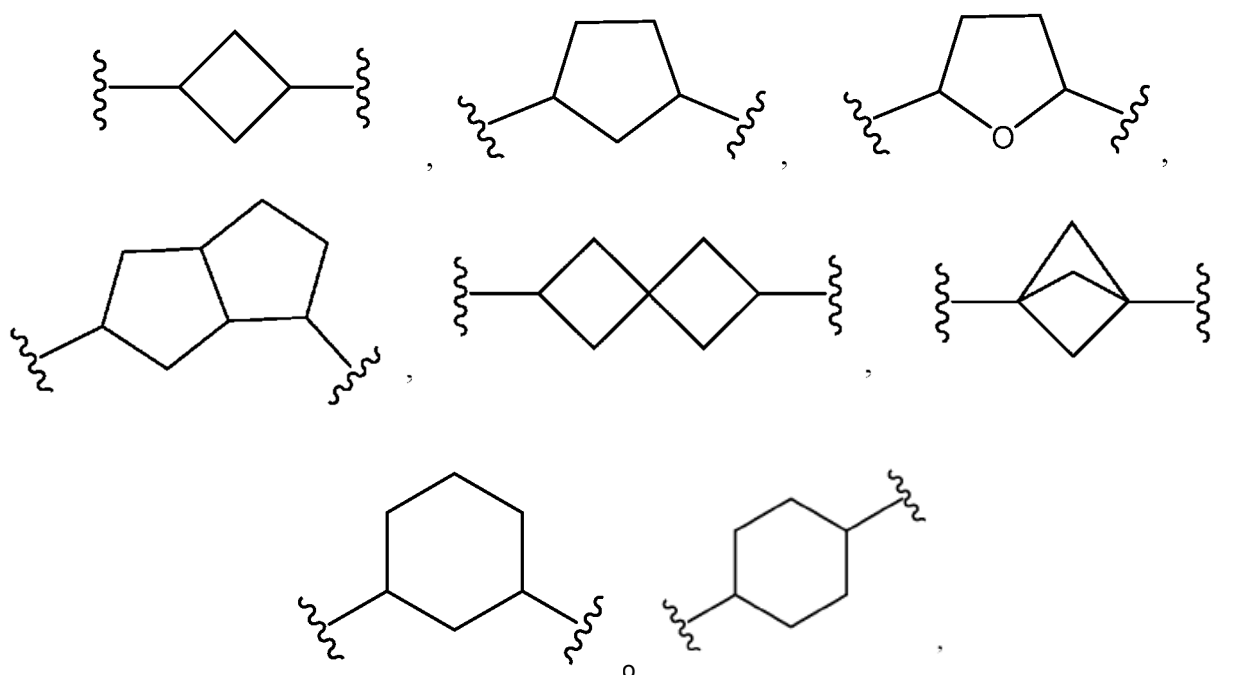
35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 0 e y es 0 o 1.

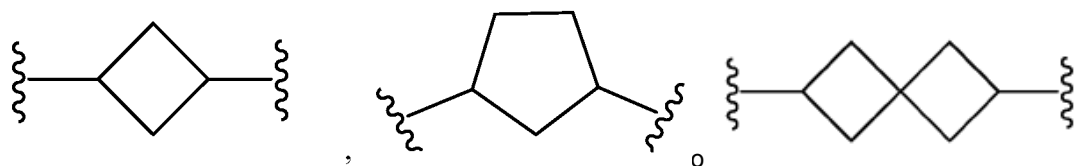
40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 1 e y es 0.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



5 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



10 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_Z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y

el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_4 .

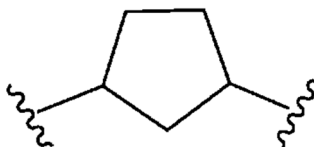
- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 es cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 20 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

- 25 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo y R^{10b} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 .

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 y R^{10b} es $-\text{CH}_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 .

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -cicloalquilo C_4 - C_{10}), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -arilo C_6 - C_{10}) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -cicloalquilo C_4 - C_{10}), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -arilo C_6 - C_{10}) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es alquilo C_1 - C_4 , en el que el alquilo C_1 - C_4 , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6 - C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1 - C_6 , $-(\text{CH}_2)_w\text{-N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$, $-\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$.

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -arilo C_6) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en la que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo C_1 - C_4 , y R^{10b} es alquilo C_1 - C_4 alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_6 .

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-(\text{CH}_2)$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 y R^{10b} es alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1 - C_2 .

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo y R^{10b} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-\text{C(O)R}^{10a}$ y R^2 es C_3 - C_6 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

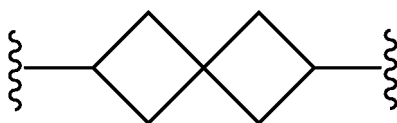
30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -cicloalquilo C_4 - C_{10}), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -arilo C_6 - C_{10}) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -cicloalquilo C_4 - C_{10}), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ -arilo C_6 - C_{10}) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4 - C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6 - C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1 - C_6 , $-(\text{CH}_2)_w\text{-N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$, $-\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12})$.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo C_1 - C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 y R^2 es ciclopropilo.

45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



x es 0 e y es 0.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

- 5 R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

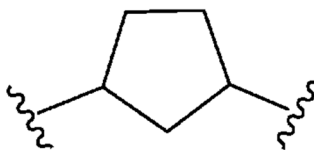
- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

- 40 R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o

R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo

C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

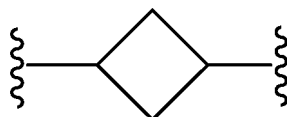
5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C_1-C_4 .

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C_1-C_4 .

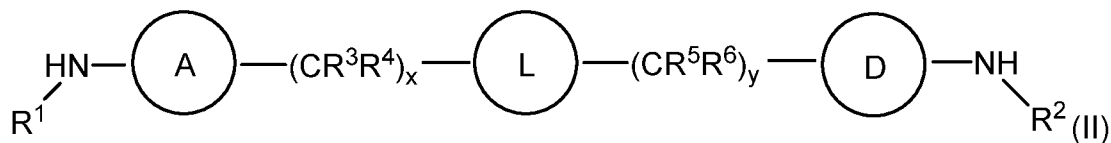
45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos

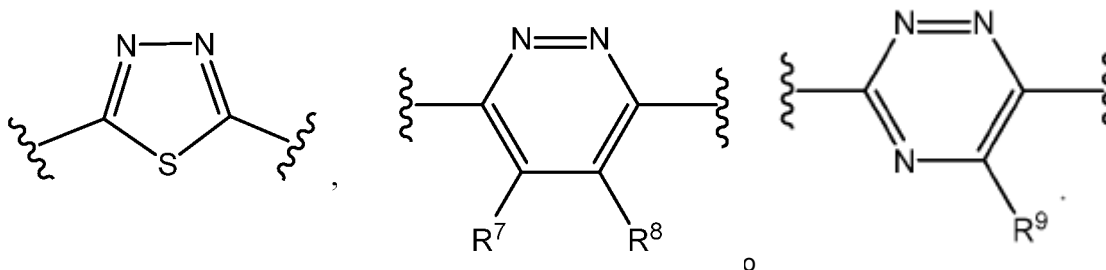
grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II)

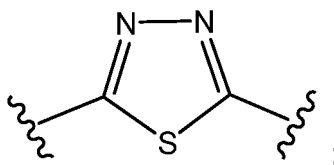


en la que

5 A y D son independientemente



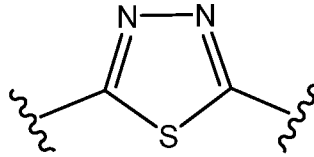
con la condición de que al menos uno de A y D sea



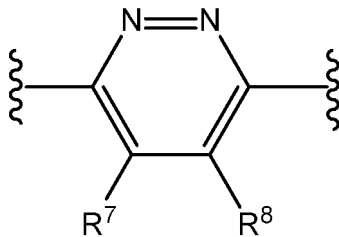
- 10 L es -(cicloalquil C₄-C₁₀)- opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxí y alcoxi C₁-C₄;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;
- 15 R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;
- R³, R⁴, R⁵ y R⁶ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;
- 20 R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, hidroxí, alcoxi C₁-C₂ o -N(R¹¹)(R¹²), en el que el alquilo C₁-C₂ y el alcoxi C₁-C₂ están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxí; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²);
- 25 cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxí y metoxi;
- 30 w es 0, 1, 2 o 3;
- x es 0 o 1;
- y es 0 o 1, con la condición de que al menos uno de x e y sea 0; y
- 35 z es 0, 1, 2 o 3;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que y es 0.

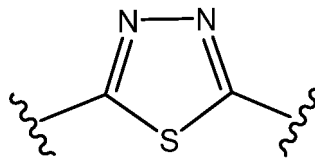
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D es



- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



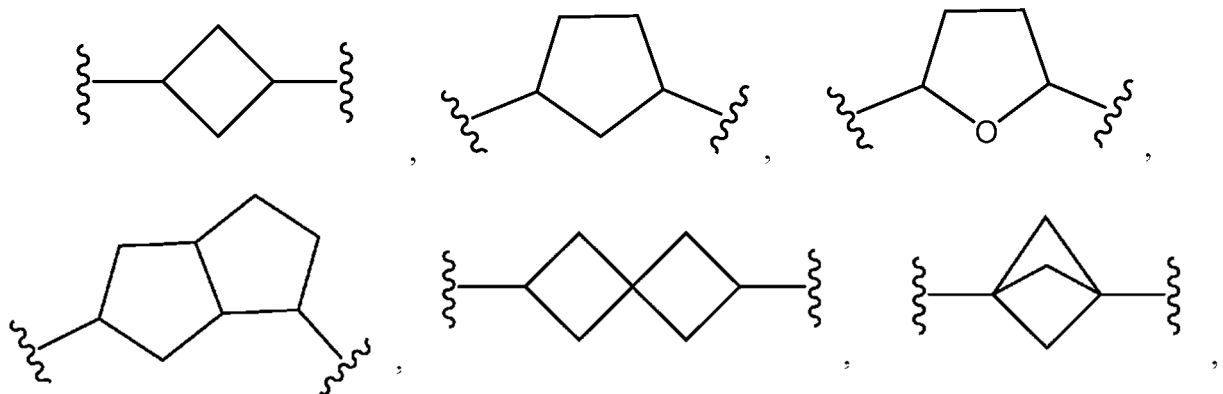
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es

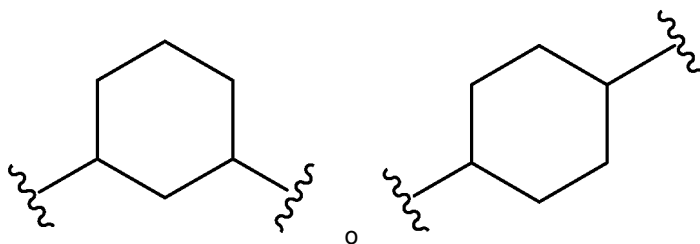


- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 0 e y es 0 o 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 1 e y es 0.

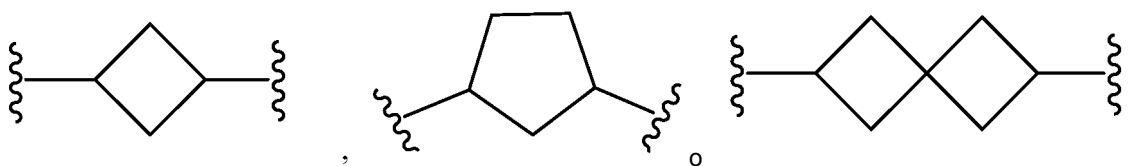
- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es





opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C₁-C₄.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es hidrógeno.

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² es cada uno independientemente alquilo C₁-C₄.

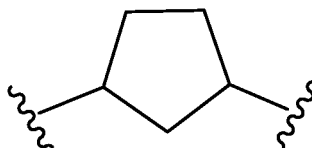
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es hidrógeno.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente

sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 10 R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C₁-C₄.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂-piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es -CH₂-pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo C₁-C₄, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

- 50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -arilo C_6) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en la que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, y R^{10b} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$.

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-(\text{CH}_2)$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^{10b} es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo y R^{10b} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

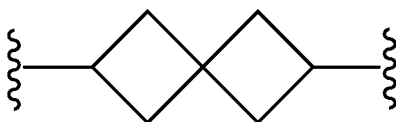
- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$.

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^2 es ciclopropilo.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



x es 0 e y es 0.

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$), o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CH}_2)_w$

- 50

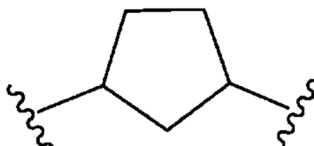
$N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

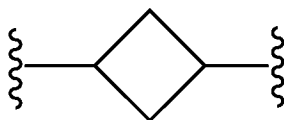
35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_5 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_5 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

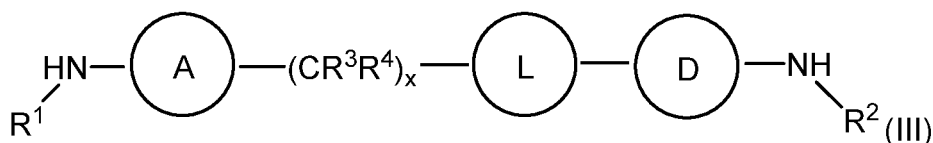
- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

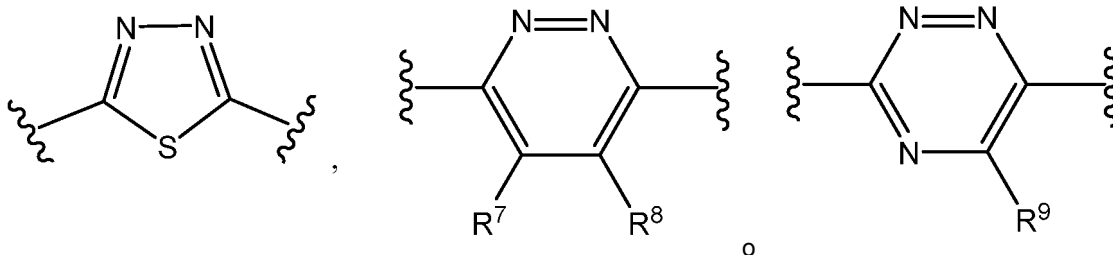
- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III)

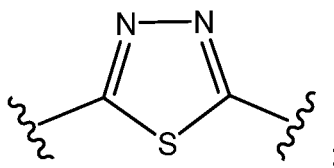


- 35 en la que

A y D son independientemente



con la condición de que al menos uno de A y D sea



L es -(cicloalquil C₄-C₁₀)- opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, hidroxilo, alcoxi C₁-C₂ o -N(R¹¹)(R¹²), en el que el alquilo C₁-C₂ y el alcoxi C₁-C₂ están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxilo; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄,

-[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²);

cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y metoxi;

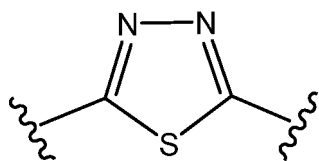
w es 0, 1, 2 o 3;

x es 0 o 1; y

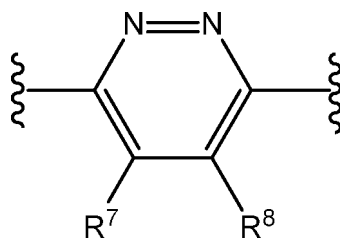
z es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

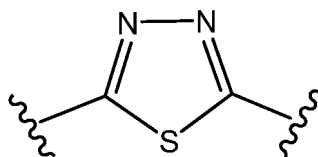
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que D es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



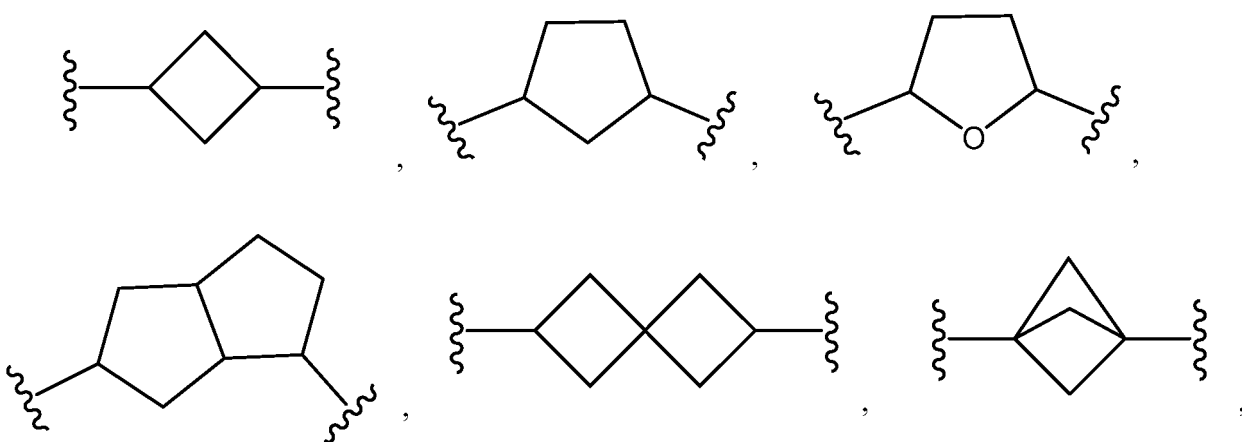
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



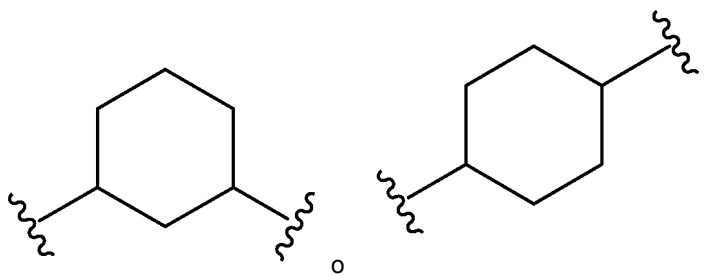
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 0.

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



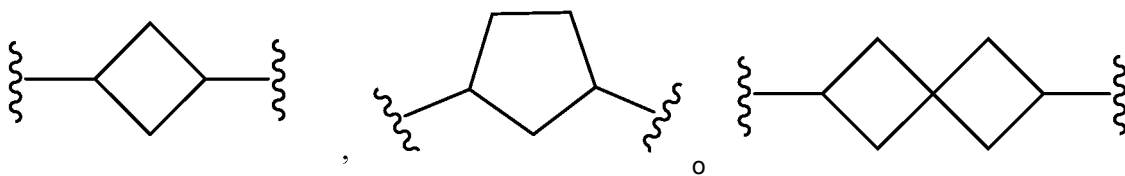
10



opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es

15



opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_4 .

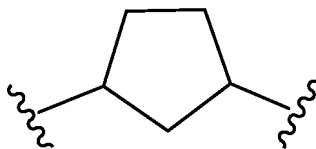
25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 es cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

40 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo

50 R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo

C₆-C₁₀) o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$, en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, $-(\text{CH}_2)_w\text{-N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$.

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$ y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$, en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C₁-C₄.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$ y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$, en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2\text{-piridinilo}$ y R^{10b} es $-\text{CH}_2\text{-piridinilo}$, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2\text{-piridinilo}$ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es $-\text{CH}_2\text{-pirazolilo}$ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(cicloalquilo C}_4\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$ y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(cicloalquilo C}_4\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo C₁-C₄, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, $-(\text{CH}_2)_w\text{-N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$, en la que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo C₁-C₄, y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-(\text{CH}_2)\text{-(heteroarilo de 5-6 miembros)}$ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2\text{-piridinilo}$ y R^{10b} es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es $-\text{C(O)R}^{10a}$ y R² es C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

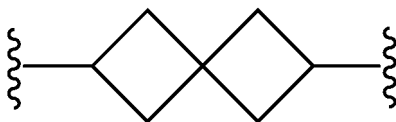
45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(cicloalquilo C}_4\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$ y R^{10b} es $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(cicloalquilo C}_4\text{-C}_{10}\text{)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros)}$, $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(arilo C}_6\text{-C}_{10}\text{)}$ o $-\text{[C(R}^{13}\text{)(R}^{14}\text{)]}_z\text{-(heteroarilo de 5-10 miembros)}$, en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, $-(\text{CH}_2)_w\text{-N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$, $-\text{C(O)OR}^{11}$, $-\text{N(R}^{11}\text{)C(O)R}^{12}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S(O)N(R}^{11}\text{)(R}^{12}\text{)}$.

50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^2 es ciclopropilo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 10 x es 0 e y es 0.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 15 R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$.

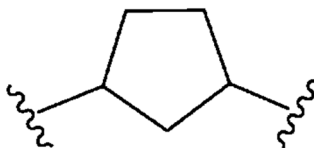
- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{10}$, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, hidroxilo, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-(\text{CH}_2)_w\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ o $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})$.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo C_6) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(arilo C_6) o $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^{10b} es $-\text{C}(\text{R}^{13})(\text{R}^{14})_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-\text{CH}_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y R^{10b} es $-\text{CH}_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 45 R^1 es $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente

con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_5 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros, $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

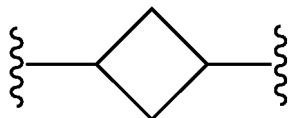
15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

35 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros, $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros, en la que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con

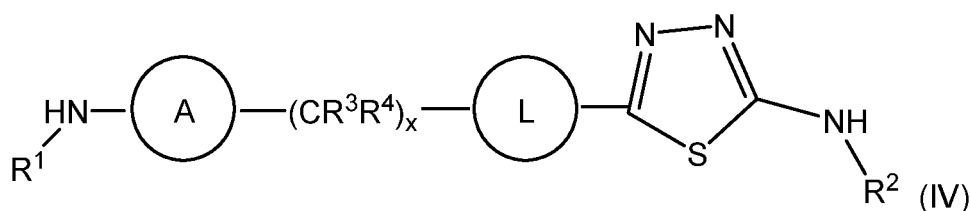
uno o dos halógeno o grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

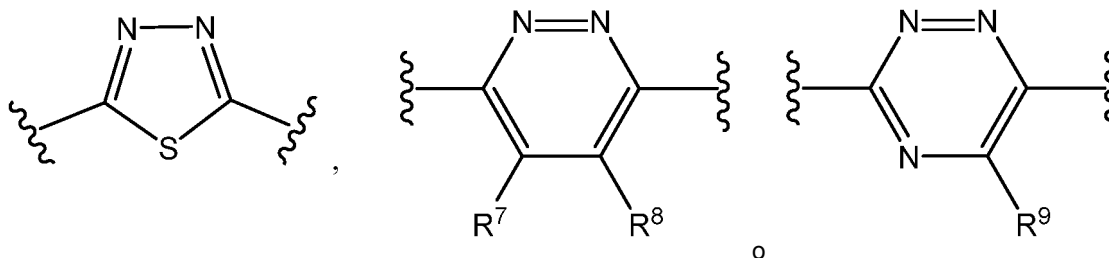
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV)



en la que

A es



L es -(cicloalquil C₄-C₁₀)- opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;

R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;

R⁷, R⁸ y R⁹ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, hidroxilo, alcoxi C₁-C₂ o -N(R¹¹)(R¹²), en el que el alquilo C₁-C₂ y el alcoxi C₁-C₂ están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxilo; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²);

cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y metoxi;

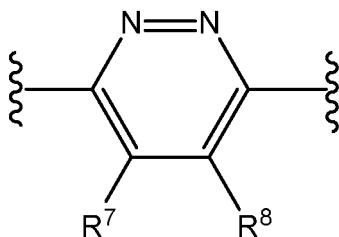
w es 0, 1, 2 o 3;

x es 0 o 1; y

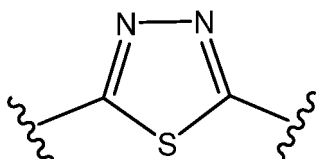
z es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



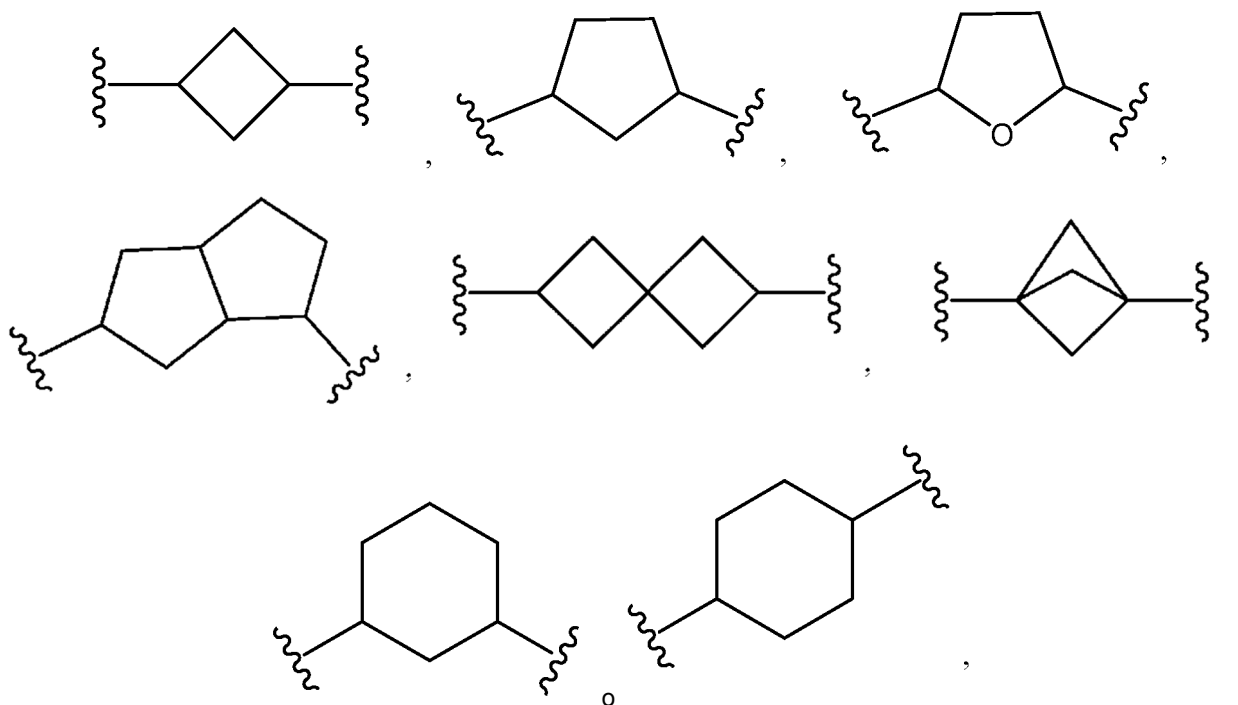
5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que A es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 0.

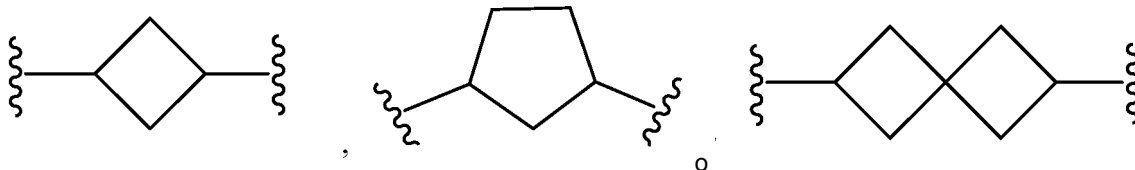
10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



15 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxí y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₅ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₄.

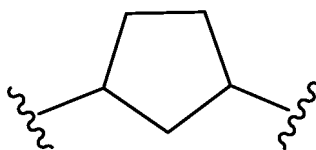
30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² es cada uno independientemente alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es hidrógeno.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

5

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

10

15

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C₁-C₄.

20

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

25

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂-piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

30

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es -CH₂-pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo C₁-C₄, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

35

40

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en la que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo C₁-C₄, y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

45

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -(CH₂)_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂.

50

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂CH₂-O-CH₃.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

55

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo C_1-C_4 .

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^2 es ciclopropilo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



20 x es 0 e y es 0.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

25 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

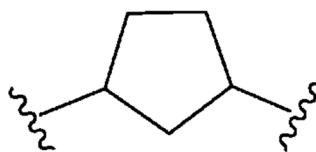
30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

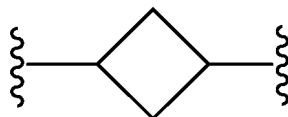
- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y

5 R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en la que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

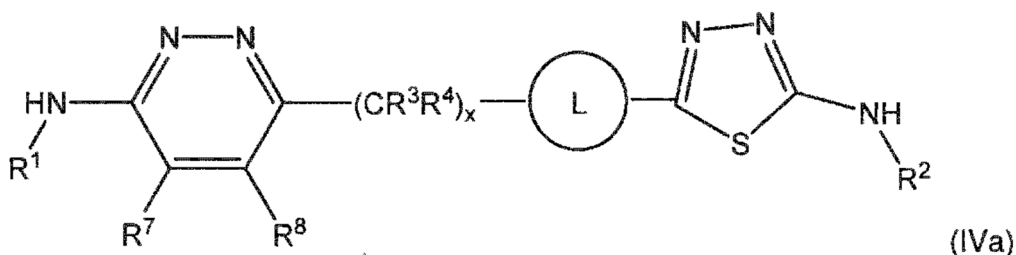
10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

20 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVa)



en la que

25 L es $-(cicloalquil C_4-C_{10})-$ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_4 , hidroxilo y alcoxi C_1-C_4 ;

30 R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10a}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ;

35 R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ;

40 R^3 y R^4 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 o cicloalquilo C_3-C_6 ;

R^7 y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_2 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_2 o $-N(R^{11})(R^{12})$, en el que el alquilo C_1-C_2 y el alcoxi C_1-C_2 están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxilo; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C_1-C_4 , el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$;

45 cada uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C_1-C_4 , el cicloalquilo C_3-C_6 y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y metoxi;

w es 0, 1, 2 o 3;

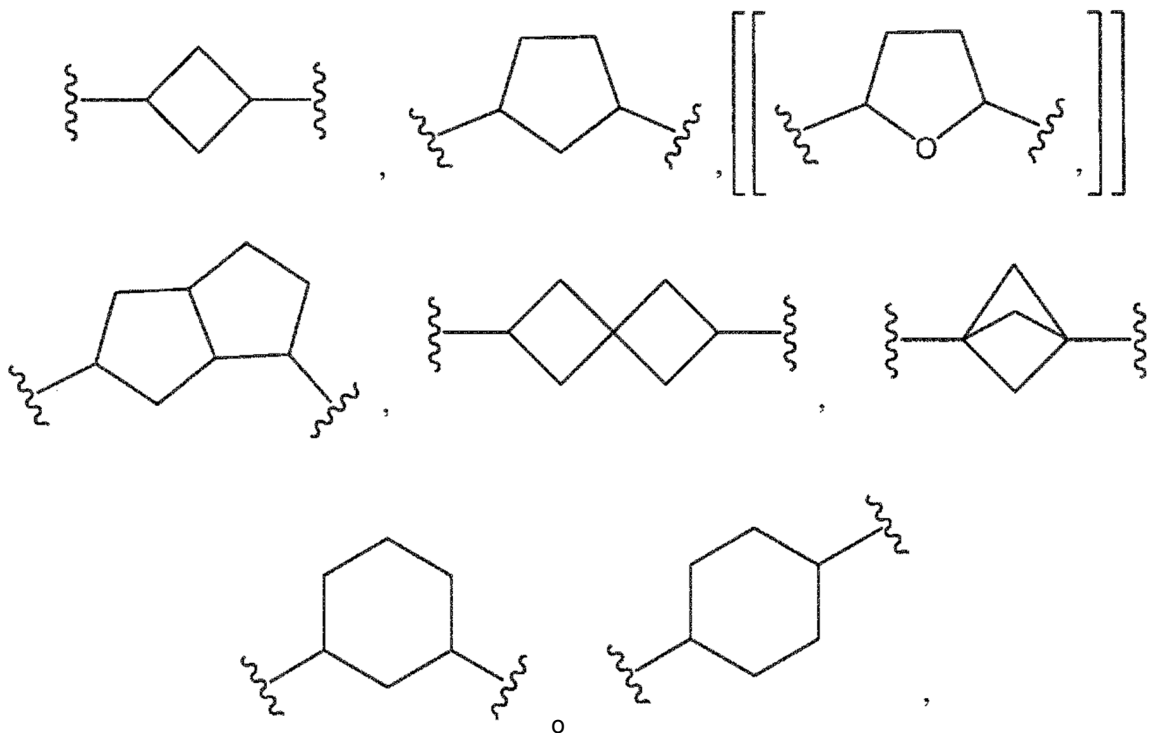
x es 1; y

z es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

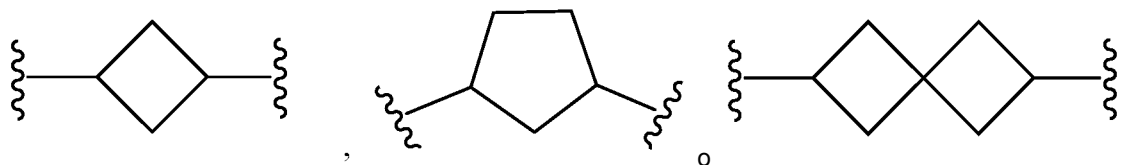
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 5 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 10 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 15 R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-

$N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es alquilo C_1-C_4 .

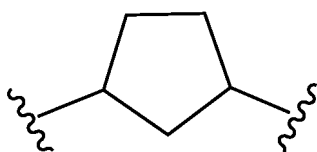
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 es cada uno independientemente alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es hidrógeno.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R^1 y R^2 es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4-C_{10} , $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6-C_{10} o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo C_6 o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂-piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

- 5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es -CH₂-pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es alquilo C₁-C₄, en el que el alquilo C₁-C₄, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en la que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo C₁-C₄, y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₆.

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -(CH₂)-(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con alcoxi C₁-C₂.

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂CH₂-O-CH₃.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

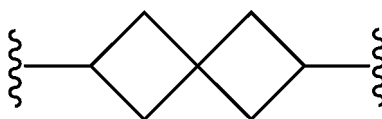
- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-(heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo C₁-C₄.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄ y R² es ciclopropilo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



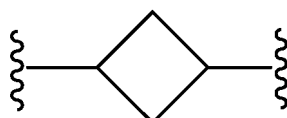
- 50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

15 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

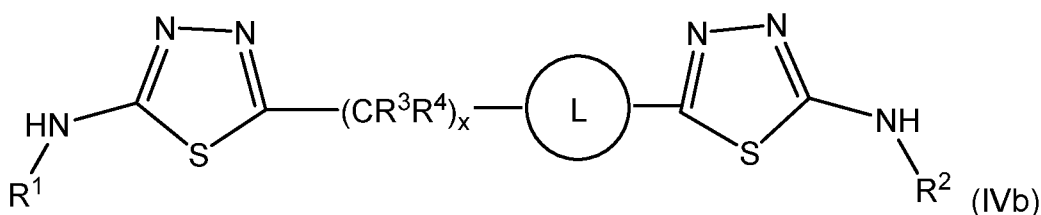
30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb)



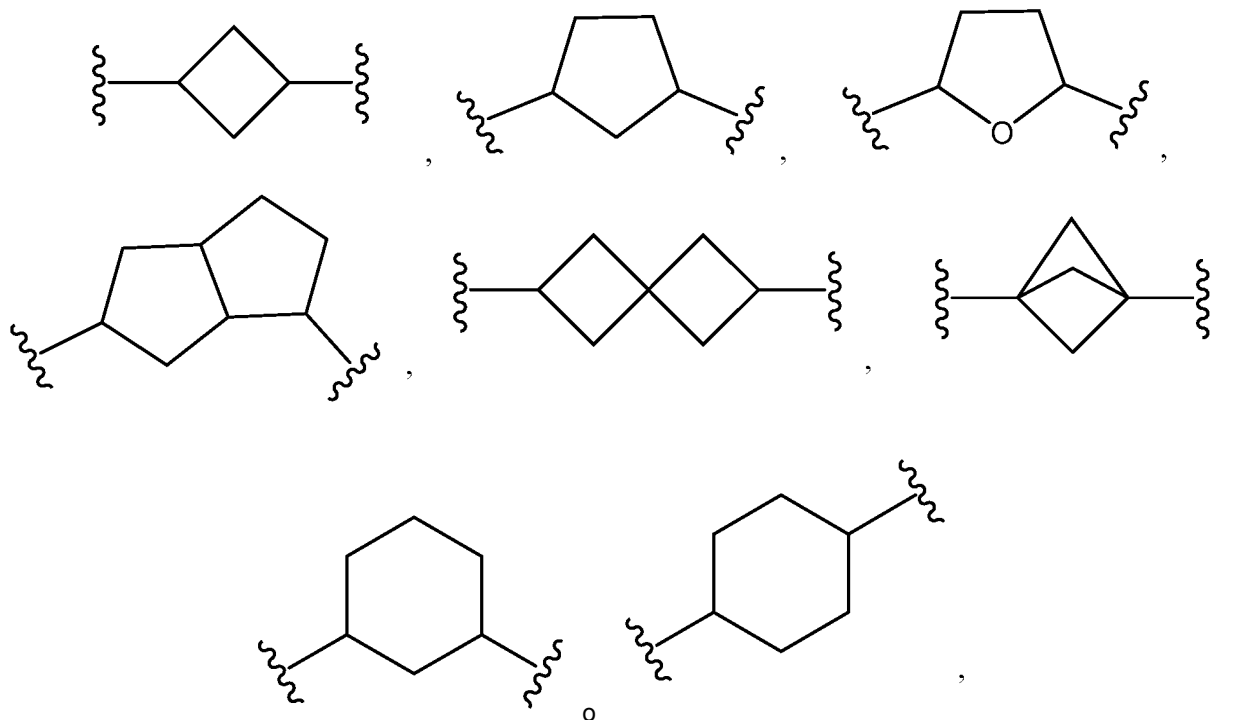
en la que

- L es -(cicloalquil C₄-C₁₀)- opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄;
- 5 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;
- R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵;
- 10 R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆; R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀, y
- 15 el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R₁₁)(R₁₂), -(CH₂)_w-C(O)N(R₁₁)(R₁₂), -C(O)OR₁₁, -N(R₁₁)C(O)R₁₂, -S(O)₂R₁₁ o -S(O)N(R₁₁)(R₁₂); cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo y metoxi;
- 20 w es 0, 1, 2 o 3;
x es 0 o 1; y
z es 0, 1, 2 o 3;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 0.

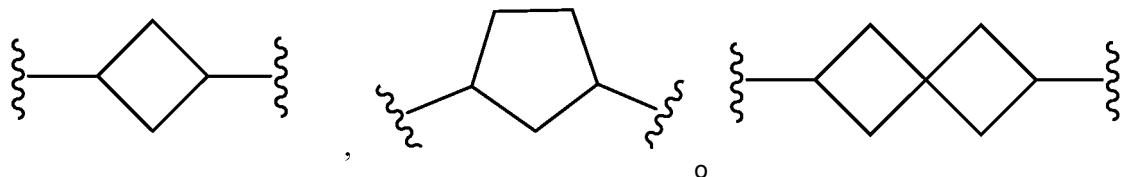
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que x es 1.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 35 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



5 opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxilo y alcoxi C₁-C₄.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

10 R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es alquilo C₁-C₄ y R^{10b} es alquilo C₁-C₄.

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C₁-C₄.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es alquilo C₁-C₄.

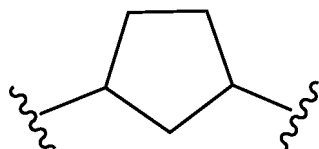
Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² es cada uno independientemente alquilo C₁-C₄.

35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es hidrógeno.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que al menos uno de R¹ y R² es heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R¹⁵.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo y el heteroarilo en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es alquilo C_1-C_4 , en el que el alquilo C_1-C_4 , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

- 40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ (heteroarilo de 5-6 miembros), en la que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos halógeno o alquilo C_1-C_4 , y R^{10b} es alquilo C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

- 50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-(CH_2)$ (heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_2 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo y R^{10b} es $-CH_2CH_2-O-CH_3$.

- 55 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es C_3-C_6 cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos R^{15} .

5 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo (C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo (C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno o alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^2 es ciclopropilo.

20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

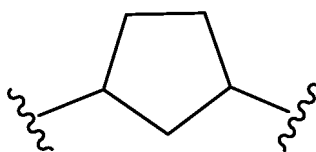
35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo (C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ - (heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo (C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w-N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w-C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

40 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -arilo (C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -heteroarilo de 5-6 miembros) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

50 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

- 10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4-C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6-C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1-C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

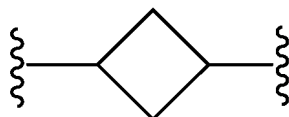
- 20 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1-C_4 .

- 25 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

- 30 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1-C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que L es



- 35 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^2 es $-C(O)R^{10b}$ y R^1 es hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , $-C(O)R^{10b}$ o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C_3-C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R^{15} ; o R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-C(O)R^{10a}$ y R^2 es $-C(O)R^{10b}$.

- 45 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(cicloalquilo C_4-C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6-C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros) y

5 R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -cicloalquilo C_4 - C_{10}), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6 - C_{10}) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C_4 - C_{10} , el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C_6 - C_{10} y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 , hidroxilo, alcoxi C_1 - C_6 , $-(CH_2)_w$ - $N(R^{11})(R^{12})$, $-(CH_2)_w$ - $C(O)N(R^{11})(R^{12})$, $-C(O)OR^{11}$, $-N(R^{11})C(O)R^{12}$, $-S(O)_2R^{11}$ o $-S(O)N(R^{11})(R^{12})$.

10 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(arilo C_6) o $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C_6 y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógeno o grupos alquilo C_1 - C_4 .

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es $-[C(R^{13})(R^{14})]_z$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 .

15 Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada uno de R^{13} y R^{14} es hidrógeno y cada z es 1.

Las realizaciones descritas en el presente documento se refieren a un compuesto de fórmula (IVb) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^{10a} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 y R^{10b} es $-CH_2$ -piridinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_1 - C_4 .

20 En algunas realizaciones de la fórmula (I), el compuesto se selecciona entre:

- (*rac*)-2-fenil-*N*-{6-[(*cis*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil}piridazin-3-il}acetamida;
 2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 25 (*rac*)-2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(1*S*,3*R*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
N-5-[(1*R*,3*S*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 30 (*rac*)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
N-5-[(1*S*,3*R*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 2-fenil-*N*-5-[(1*R*,3*S*)-3-{5-[(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 (*rac*)-2-fenil-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 2-fenil-*N*-5-[(1*S*,3*R*)-3-{5-[(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 35 (*rac*)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida;
 (+)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida;
 (-)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida;
 (+)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fenilacetamida;
 40 (*rac*)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fenilacetamida;
 (-)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-fenilacetamida;
 (+)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (-)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (*rac*)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il)acetamida;
 45 (+)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida;
 (-)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida;
 2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(*ds*-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 50 2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(*trans*-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 (*rac*)-*N*-5-[(*ds*)-3-{5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il)acetamida;
N,N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildipiridazina-6,3-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
 2-(piridin-2-il)-*N*-5-[(3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
 55 (*rac*)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,2-dimetilpropanamida;
 (+)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,2-dimetilpropanamida;
 (-)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2,2-dimetilpropanamida;
 60 (*rac*)-2-(piridin-3-il)-*N*-5-[(*cis*)-3-{5-[(2-(piridin-3-il)propanoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]-1,3,4-

- tiadiazol-2-il)propanamida;
 (+)-2-(piridin-3-il)-N-5-(((*cis*)-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 (-)-2-(piridin-3-il)-N-5-(((*ds*)-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 5
 (*rac*)-5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 5-(((1R,3S)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 5-(((1S,3R)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 (*rac*)-N-5-(((*cis*)-3-[[5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida;
 10
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida;
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida;
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-2-il)acetamida;
 15
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirazin-2-il)acetamida;
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida;
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
 20
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida;
 25
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida;
 30
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 35
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida;
 N-N'-[[1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diil]di-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]diacetamida;
 N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
 40
 N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida;
 45
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (*rac*)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (+)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (-)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
 (*rac*)-2-(piridin-2-il)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 50
 (+)-2-(piridin-2-il)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (-)-2-(piridin-2-il)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclobutil]metil]piridazin-3-il]propanamida;
 55
 (+)-2-(piridin-2-il)-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]acetamida;
 (-)-2-(piridin-2-il)-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]acetamida;
 (*rac*)-2-metil-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]propanamida;
 (+)-2-metil-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]propanamida;
 60
 (-)-2-metil-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]propanamida;
 N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]propanamida;
 (+)-2-fenil-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]acetamida;
 (-)-2-fenil-N-6-[[5-[[5-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]acetamida;
 65
 (*rac*)-2-(piridin-2-il)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)pirimidin-2-il]metil]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 2-(piridin-2-il)-N-5-[[5-[[5-(acetilamino)pirimidin-2-il]metil]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

- il]acetamida;
2-(piridin-2-il)-N-[5-({3-[5-(trans)(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
2-(piridin-2-il)-N-[5-({(cis)-3-[5-(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
5 (rac)-N-[5-({(cis)-3-[5-(pirazin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
(rac)-N-(5-{{(cis)-3-[5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida;
10 N-(5-{{(cis)-3-[5-((1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida;
3-metoksi-N-[5-{{(cis)-3-[6-(propanoilamino)piridazin-3-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida;
(+)-N-(6-{{(cis)-3-[5-{{(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil}piridazin-3-il)propanamida;
15 (-)-N-(6-{{(cis)-3-[5-{{(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil}piridazin-3-il)propanamida;
N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)diacetamida;
(rac)-N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis(2-metilpropanamida);
(S)-N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis(2-metilpropanamida);
20 (rac)-N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida];
(R)-N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida];
(S)-N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida];
N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
N-[6-{{(cis)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil}piridazin-3-il]-2-fenilacetamida;
25 N-[6-{{(cis)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil}piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
(+)-2-(piridin-2-il)-N-[5-{{(1-(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
(-)-2-(piridin-2-il)-N-[5-{{(1-(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
2-metil-N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida;
30 N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
N-[5-{{trans-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(5-metilpiridm-2-il)acetamida];
2-(5-metilpiridm-2-il)-N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(5-metilpiridm-2-il)acetil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida;
35 2-(5-metilpiridm-2-il)-N-[5-{{trans-3-[5-{{(5-metilpiridm-2-il)acetil}amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
N-[6-{{(cis)-3-[5-(ciclopropilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil}piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
2-(5-metilpiridm-2-il)-N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
40 2-(5-metilpiridm-2-il)-N-[5-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
N-[6-{{trans-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil}piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
N-[5-{{(cis)-3-[6-(acetilamino)piridazin-3-il]metil}ciclobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
N-[6-{{trans-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil}piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida;
45 (+)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida];
(-)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]piridin-2-carboxamida];
2-fenil-N-[6-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil}piridazin-3-il]acetamida];
50 N-[5-{{(1S,3R)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
2-metil-N-[5-{{(1S,3R)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
(+)-3-metoksi-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
(-)-3-metoksi-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida];
55 2-(piridin-2-il)-N-[5-{{trans-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
2-(piridin-2-il)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]ciclobutil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
2-metil-N-[6-{{(cis)-3-[5-{{(piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil}piridazin-3-il}propanamida];
(+)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
60 (-)-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-N-[5-{{(cis)-3-[6-{{(piridin-2-ilacetil)amino}piridazin-3-il]metil}ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida];
65 (rac)-2-(piridin-2-il)-N-(6-{{(cis)-3-[5-{{(2R)-tetrahidrofurano-2-ilacetil}aminol)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil}piridazin-3-il)acetamida];

- (+)-2-(piridin-2-il)-N-(6-(((*cis*)-3-(5-(((2R)-tetrahidrofurano-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)piridazin-3-il)acetamida;
 (-)-2-(piridin-2-il)-N-(6-(((*cis*)-3-(5-(((2R)-tetrahidrofurano-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil)piridazin-3-il)acetamida;
 5 N-[6-(((*cis*-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida;
 2-(piridin-2-il)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;
 (S)-N-N-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)diopropanamida;
 2-metil-N-[5-(6-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]espiro[3.3]hept-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]propanamida;
 10 2-metil-N-[5-(6-(5-[[1-metil-1H-pirazol-3-il]acetil]amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]spi ro[3.3]hept-2-il)-1,3,4-tia- diazol-2-il]propanamida;
 (*rac*)-1-metil-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida;
 N-N'-[ciclopentano-1,3-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
 15 N-N'-[ciclohexano-1,3-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
 N-N'-[ciclohexano-1,4-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]bis[2-(piridin-2-il)acetamida];
 N-N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)diacetamida;
 (*rac*)-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida;
 20 (*rac*)-3-(1H-pirazol-1-il)-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;
 (*rac*)-2-fluoro-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;
 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 25 (*rac*)-2-fluoro-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)benzamida;
 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1,3-tiazol-4-il)acetamida;
 30 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida;
 35 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida;
 (*rac*)-N-[5-(((*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida; y
 (*rac*)-1-metil-N-(5-(((*cis*)-3-[5-[[piridin-2-ilacetil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral o con radioterapia, para el tratamiento del cáncer.

- 45 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral, para el tratamiento del cáncer.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.

- 50 La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.

Las realizaciones se refieren a usos en los que el crecimiento celular anómalo es cáncer.

- 55 Las realizaciones se refieren al uso en el tratamiento del cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de células basales, cáncer de meduloblastoma, cáncer de hígado, rabdomiosarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea,

5 cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico y adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Las realizaciones se refieren al uso en el tratamiento de un cáncer de pulmón, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de colon, cáncer de mama y cáncer de ovario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores.

Descripción detallada de la invención

10 Pueden usarse las siguientes abreviaturas en el presente documento: Ac (acetilo); AcOH (ácido acético); Ac₂O (anhídrido acético); ac. (acuoso); aprox. (aproximadamente o aproximadamente); DCM (diclorometano); DEA (dietilamina); DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina); DMA (dimetilacetamida); DMF (dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); Et (etilo); Et₃N (trietilamina); EtOH (etanol); EtOAc (acetato de etilo); Et₂O (éter dietílico); Hal (halógeno); HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HBTU (hexafluorofosfato de o-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento); h (hora u horas, según sea apropiado); IPA (alcohol isopropílico); CLEM (cromatografía líquida-espectrometría de masas); L-Selectride (tri-sec-butilborohidruro de litio); Me (metilo); MeOH (metanol); MeCN (acetoniitrilo); min (minuto o minutos, según sea apropiado); N (normal); N/D (no determinado) RMN (resonancia magnética nuclear); Pd/C (paladio sobre carbono); Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)); Pd(dppf)Cl₂ ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)); Ph (fenilo); Tr (tiempo de retención); s (segundo o segundos, según sea apropiado); SFC (cromatografía de fluidos supercríticos); Si-Tiol (sílice 1-propanotiol); T3P (propilfosfónico anhídrido); TBME (*tert*-butil metil éter); t-BuOH (2-metil-2-propanol, *tert*-butanol o alcohol *tert*-butilico); THF (tetrahidrofurano); TLC (cromatografía de capa fina); TMSCl (cloruro de trimetilsililo); Tris (tris(hidroximetil)aminometano o 2-amino-2-hidroximetil-propano-1,3-diol); U (unidades); y v/v (volumen/volumen).

25 El término "halógeno", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o flúor, cloro, bromo o yodo. Además, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br o I. Los términos flúor, fluoro y F, por ejemplo, se entiende que son equivalentes en el presente documento.

30 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalente saturado que contienen, en determinadas realizaciones, de uno a seis, de uno a cuatro o de uno a tres átomos de carbono, que tienen restos lineales o ramificados. La expresión "alquilo C₁-C₆" se refiere a un radical alquilo que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tiene restos lineales o ramificados. La expresión "alquilo C₁-C₆" incluye dentro de su definición las expresiones "alquilo C₁-C₂", "alquilo C₁-C₃" y "alquilo C₁-C₄". Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, isopentilo, neopentilo, (R)-2-metilbutilo, (S)-2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,3-dimetilpropilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo y similares.

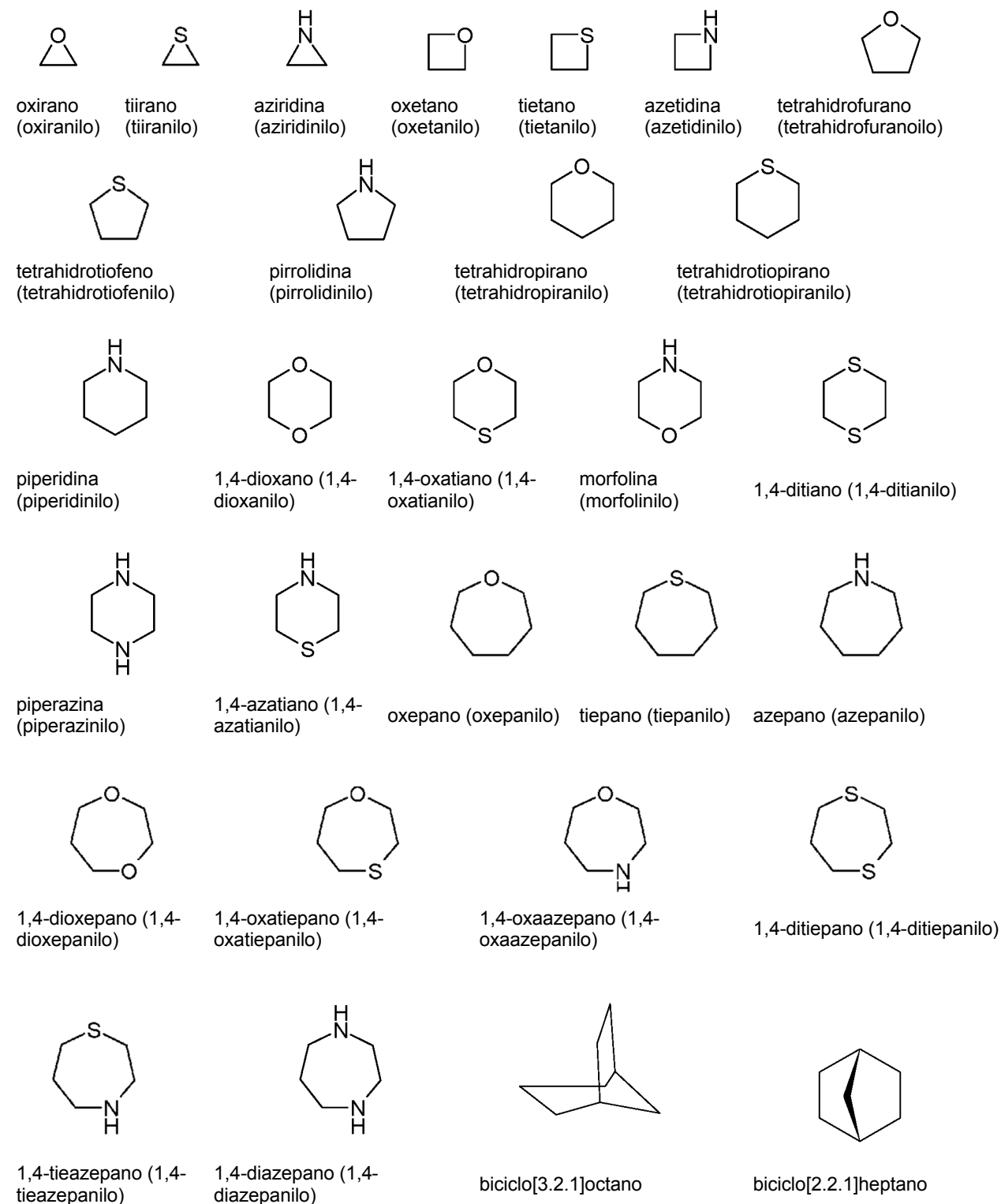
40 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo que está unido individualmente a un átomo de oxígeno. El punto de unión de un radical alcoxi a una molécula es a través del átomo de oxígeno. Un radical alcoxi puede representarse como alquil-O-. La expresión "alcoxi C₁-C₆", se refiere a un radical alcoxi que contiene de uno a seis átomos de carbono, que tiene restos lineales o ramificados. Las expresiones "alcoxi C₁-C₂" y "alcoxi C₁-C₄", se refieren a un radical alcoxi que contiene de uno a dos átomos de carbono y de uno a cuatro átomos de carbono, respectivamente, que tiene restos lineales o ramificados. Los grupos alcoxi, incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, hexiloxi y similares.

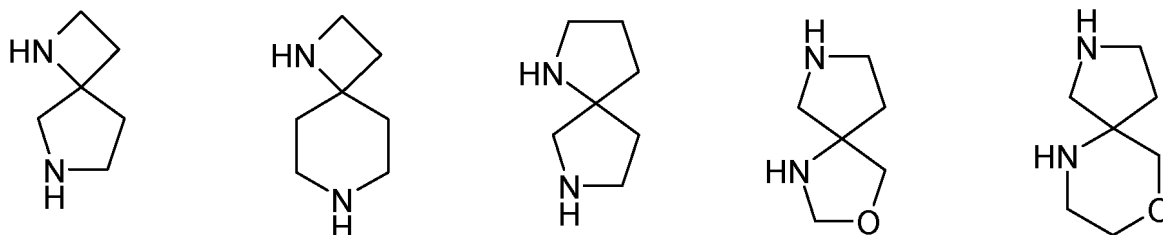
45 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de anillo carbocíclico, bicíclico o tricíclico, condensado o unidos por puentes que contiene, en determinadas realizaciones, de tres a diez átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, los anillos de un grupo cicloalquilo pueden contener opcionalmente uno o dos dobles enlaces. El término "cicloalquilo" también incluye grupos cicloalquilo espirocíclicos, que incluyen sistemas de anillo múltiples unidos por un solo átomo. Las expresiones "cicloalquilo C₃-C₁₀", "cicloalquilo C₃-C₇", "cicloalquilo C₃-C₄", "cicloalquilo C₃-C₆", "cicloalquilo C₄-C₁₀" y "cicloalquilo C₅-C₇" contienen de tres a diez, de tres a siete, de tres a cuatro, de tres a seis, de cuatro a diez y de cinco a siete átomos de carbono, respectivamente. Los grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[5.2.0]nonanilo, adamantanilo, espiro[3.3]heptanilo y similares.

55 El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de anillo no aromático, monocíclico, condensado o unido por puentes bicíclico o tricíclico o espirocíclico que contiene, en determinadas realizaciones, un total de tres a diez átomos en el anillo, en el cual de uno a cuatro átomos en el anillo son heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el átomo de azufre puede oxidarse opcionalmente con uno o dos átomos de oxígeno, siendo carbono los átomos en el anillo restantes, con la condición de que tales sistemas de anillo no puedan contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes. El anillo heterocicloalquilo también puede estar sustituido con un grupo oxo (= O) en cualquier átomo de

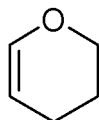
5

carbono disponible. Los anillos también pueden tener uno o más dobles enlaces. Además, si es posible, tales grupos pueden estar unidos al resto de los compuestos de las realizaciones divulgadas en el presente documento a través de un átomo de carbono o un heteroátomo. Las expresiones "heterocicloalquilo de 3-10 miembros", "heterocicloalquilo de 4-10 miembros", "heterocicloalquilo de 3-7 miembros", "heterocicloalquilo de 3-6 miembros" y "heterocicloalquilo de 4-6 miembros" contienen de tres a diez, de cuatro a diez, de tres a siete, de tres a seis átomos de carbono y de cuatro a seis átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo saturado incluyen, pero sin limitación:

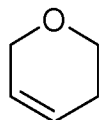




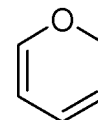
Ejemplos de grupos heterocicloalquilo parcialmente insaturado adecuados incluyen, pero sin limitación:



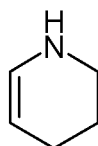
3,4-dihidro-2H-pirano (3,4-dihidro-2H-piranilo)



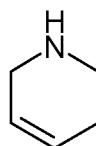
5,6-dihidro-2H-pirano (5,6-dihidro-2H-piranilo)



2H-pirano (2H-piranilo)



1,2,3,4-tetrahidropiridina (1,2,3,4-tetrahidropiridinilo)



1,2,5,6-tetrahidropiridina (1,2,5,6-tetrahidropiridinilo)

- El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo aromático que contiene en ciertas realizaciones, de seis a diez átomos de carbono. El término "arilo C₆-C₁₀" contiene de cinco a diez átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero sin limitación, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo aromático, policíclico condensado en los cuales un anillo aromático está condensado con uno o más anillos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antracilo y 2-antracilo. También se incluyen dentro del ámbito del término "arilo", como se usa en el presente documento, un grupo en el cual un anillo aromático está condensado con uno o más anillos no aromáticos, tales como un indanilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo, en el que el radical o punto de unión está en el anillo aromático.
- El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico o bicíclico aromático que tiene un total de 5 a 12 átomos en su anillo, y que contiene de 2 a 9 átomos de carbono y de uno a cuatro heteroátomos cada uno independientemente seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes. Las expresiones "heteroarilo de 5 miembros", "heteroarilo de 6 miembros", "heteroarilo de 5-10 miembros", "heteroarilo de 5-12 miembros", "heteroarilo de 5-6 miembros", "heteroarilo de 4-6 miembros" y "heteroarilo de 3-5 miembros" contienen cinco, seis, de cinco a diez, de cinco a doce, contienen de cinco a seis, de cuatro a seis átomos en el anillo y de tres a cinco átomos en el anillo, respectivamente. Los grupos heteroarilo incluyen sistemas de anillos benzocondensados. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, furilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, furo[3,2-*b*]piridinilo, benzotiazolilo, benzofurazanilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, pirido[3,4-*d*]pirimidinilo, pteridinilo y similares.
- También se incluyen dentro del ámbito de la expresión "heteroarilo de 5-12 miembros", como se usa en el presente documento, los heterociclos de nitrógeno insaturado benzocondensados, que se refieren a un grupo heterocíclico en el que un anillo heteroatómico se fusiona a uno o más anillos aromáticos. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.
- El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, significa revertir, aliviar, inhibir el progreso o prevenir el trastorno o afección a la que se aplica dicho término, o uno o más síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere al acto de tratar como "tratar" se define inmediatamente antes.

Como se usa en el presente documento, una cantidad "eficaz" se refiere a una cantidad de una sustancia, agente, compuesto o composición que es de una cantidad suficiente para resultar en una disminución en la severidad de los

síntomas de la enfermedad, un aumento en la frecuencia y duración de los períodos sin síntomas de la enfermedad, o un Prevención de la discapacidad o discapacidad debido a la afección de la enfermedad, ya sea como una dosis única o de acuerdo con un régimen de dosis múltiples, solo o en combinación con otros agentes o sustancias. Un experto habitual en la materia podría determinar tales cantidades basándose en factores tales como el tamaño del sujeto, la gravedad de los síntomas del sujeto y la composición particular o ruta de administración seleccionada. El sujeto puede ser un mamífero humano o no humano (por ejemplo, conejo, rata, ratón, mono u otro primate de orden inferior).

Las realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los mencionados en la fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (IVa) o fórmula (IVb), pero de hecho uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de las realizaciones divulgadas en el presente documento incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de las presentes realizaciones. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones divulgadas en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los cuales se incorporan isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de las realizaciones divulgadas en el presente documento generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado no isotópicamente.

Algunas realizaciones se refieren a las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento incluyen la adición de ácido y las sales de adición de base de los mismos.

Algunas realizaciones también se refieren a las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de adición de ácido adecuadas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, las sales acetato, citrato ácido, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, bitartrato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, etanosulfonato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metanosulfonato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, p-toluenosulfonato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Realizaciones adicionales se refieren a sales de adición de bases de los compuestos descritos en el presente documento. Las sales de adición de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos no limitantes de sales de base adecuadas incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc.

Los compuestos descritos en el presente documento que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos descritos en el presente documento son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, por ejemplo, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p - toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)]. Los compuestos descritos en el presente documento que incluyen un resto básico, tales como un grupo amino, pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos, además de los ácidos mencionados anteriormente.

Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de aquellos compuestos de los compuestos descritos en el presente documento que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con tales compuestos. Tales sales no tóxicas de bases incluyen, pero sin limitación, las obtenidas a partir de tales cationes farmacológicamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio y magnesio), sales de adición de amina solubles en agua o amonio tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales de bases de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de las realizaciones descritas en el presente documento incluyen todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros *cis* y *trans*) y todos los isómeros ópticos de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, enantiómeros *R* y *S*), así como mezclas racémicas, diastereoméricas y otras mezclas de tales isómeros. Si bien todos los estereoisómeros están incluidos en el ámbito de nuestras reivindicaciones, un experto en la materia reconocerá que pueden preferirse los estereoisómeros particulares.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en varias formas tautoméricas, que incluyen la forma enol e imina, y la forma ceto y enamina y los isómeros geométricos y mezclas de los mismos. Todas estas formas tautoméricas están incluidas dentro del ámbito de las presentes realizaciones. Los tautómeros existen como mezclas de un conjunto tautomérico en solución. En forma sólida, predomina usualmente un tautómero. Incluso aunque solamente se describa un tautómero, las presentes realizaciones incluyen todos los tautómeros de los presentes compuestos.

Las presentes realizaciones también incluyen atropisómeros de los compuestos descritos en el presente documento. Los atropisómeros se refieren a compuestos que pueden separarse en isómeros rotativamente restringidos.

Las hemisales de ácidos y bases también pueden formarse, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los procedimientos para fabricar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento son conocidos por un experto en la materia.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto descrito en el presente documento y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol.

Los compuestos descritos en el presente documento también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. Por consiguiente, algunas realizaciones se refieren a los hidratos y solvatos de los compuestos descritos en el presente documento.

Los compuestos descritos en el presente documento que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto descrito en el presente documento contiene un grupo alqueno o alqueno, son posibles los isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede ocurrir isomerismo tautomérico ('tautomerismo'). Esto puede tomar la forma de tautomerismo de protones en los compuestos descritos en el presente documento que contienen, por ejemplo, un grupo imino, un grupo ceto u oxima o el denominado tautomerismo de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Un solo compuesto puede exhibir más de un tipo de isomerismo. Se incluyen dentro del ámbito de las presentes realizaciones todos los estereoisómeros, isómeros geométricos y formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, incluidos los compuestos que exhiben más de un tipo de isomerismo, y mezclas de uno o más de los mismos.

También se incluyen sales de adición de ácido o bases en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo, *D*-lactato o *L*-lisina, o racémico, por ejemplo, *DL*-tartrato o *DL*-arginina.

Los isómeros *cis/trans* pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen, la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC) o SFC.

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso en el que un compuesto descrito en el presente documento contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se convierten en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes, por medios bien conocidos por un experto en la materia.

"Crecimiento celular anómalo", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al crecimiento celular que es independiente de los mecanismos reguladores normales (por ejemplo, pérdida de inhibición por contacto). Esto incluye el crecimiento anómalo de: (1) células tumorales (tumores) que proliferan expresando una tirosina quinasa mutada o la sobreexpresión de un receptor tirosina quinasa; (2) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que se produce la activación aberrante de la tirosina quinasa; (3) cualquiera de los tumores que proliferen por receptores tirosina quinasa; (4) cualquiera de los tumores que proliferen por la activación aberrante de serina/treonina quinasa; (5) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en que se produce la activación aberrante de una serina/treonina quinasa; (6) cualquiera de los tumores que proliferan por un mecanismo aberrante de señalización, metabólico, epigenético y transcripcional; y (7) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las que hay un mecanismo de señalización aberrante,

metabólico, epigenético y transcripcional.

Realizaciones adicionales se refieren al uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero. Realizaciones adicionales se refieren a un procedimiento para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo.

En otras realizaciones, el crecimiento celular anómalo es cáncer.

En algunas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, mesotelioma, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, carcinoma hepático, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, neoplasia maligna hematológica, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioblastoma, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, o una combinación de dos o más de los cánceres anteriores.

Realizaciones adicionales se refieren al uso en el tratamiento de tumores sólidos cancerosos en un mamífero. Algunas realizaciones se refieren al tratamiento de un tumor sólido canceroso en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso.

En otras realizaciones, el tumor sólido canceroso es de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, páncreas, ovario, piel (melanoma), endocrino, útero, de testículo o vejiga.

Realizaciones adicionales se refieren al uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, radiación, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

Más realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprenden una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Realizaciones adicionales se refieren a un uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo. En una realización de este procedimiento, el crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En una realización, el procedimiento comprende administrar a un mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es eficaz en el tratamiento de dicho tumor sólido canceroso. En una realización preferente, el tumor sólido es cáncer de mama, pulmón, colon, cerebro, próstata, estómago, de páncreas, de ovario, de piel (melanoma), endocrino, de útero, testicular y de vejiga.

En otra realización de dicho uso, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Algunas realizaciones se refieren al uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con un agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta

biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

Realizaciones adicionales se refieren a una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización de dicha composición, dicho crecimiento celular anómalo es cáncer, incluyendo, pero sin limitación, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroidea, cáncer de la glándula suprarrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, linfomas linfocíticos, cáncer de la vejiga, cáncer de riñón o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central (SNC), linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, o una combinación de uno o más de los cánceres anteriores. En otra realización de dicha composición farmacéutica, dicho crecimiento celular anómalo es una enfermedad proliferativa benigna, incluyendo, pero sin limitación, psoriasis, hipertrofia prostática benigna o restinosis.

Realizaciones adicionales se refieren a un uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en combinación con otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos. Algunas realizaciones contemplan una composición farmacéutica para el tratamiento del crecimiento celular anómalo, en la que la composición incluye un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento del crecimiento celular anómalo y otro agente antitumoral seleccionado del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, anticuerpos, citotóxicos, antihormonas y antiandrógenos.

Aún más realizaciones se refieren a un uso en el tratamiento de un trastorno asociado con la angiogénesis en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, como se define anteriormente, o una sal, solvato, hidrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz en el tratamiento de dicho trastorno en combinación con uno o más agentes antitumorales enumerados anteriormente. Dichos trastornos incluyen tumores cancerosos tales como melanoma; trastornos oculares tales como la degeneración macular senil, presunto síndrome de histoplasmosis ocular y neovascularización retiniana por retinopatía diabética proliferativa; artritis reumatoide; trastornos de pérdida ósea tales como la osteoporosis, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de malignidad, hipercalcemia de tumores metastásicos al hueso y osteoporosis inducida por tratamiento con glucocorticoides; reestenosis coronaria; y determinadas infecciones microbianas, incluidas las asociadas con patógenos microbianos seleccionados de adenovirus, hantavirus, *Borrelia burgdorferi*, *Yersinia* spp., *Bordetella pertussis* y *Streptococcus* del grupo A.

Algunas realizaciones se refieren a un uso en (y a una composición farmacéutica para) el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero, que comprende una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de una o más sustancias seleccionadas de agentes antiangiogénesis, inhibidor de inhibidores de la transducción de señales (por ejemplo, que inhiben los medios por los cuales las moléculas reguladoras que gobiernan los procesos fundamentales del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular se comunican dentro de la célula), y agentes antiproliferativos, cantidades que juntas son eficaces para tratar dicho crecimiento celular anómalo.

Los agentes antiangiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-II (ciclooxigenasa II), pueden usarse junto con un compuesto descrito en el presente documento en los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los ejemplos de inhibidores útiles de COX-II incluyen CELEBREX™ (celecoxib), Bextra (valdecoxib), paracoxib, Vioxx (rofecoxib) y Arcoxia (etoricoxib). Ejemplos de inhibidores útiles de la metaloproteinasas de matriz se describen en los documentos WO 96/33172 (publicado el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicado el 7 de marzo de 1996), solicitud de Patente Europea N.º 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), solicitud de Patente Europea N.º 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (publicado el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicado el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), publicación de Patente Europea 606.046 (publicada el 13 de julio de 1994), publicación de Patente Europea 931.788 (publicada el miércoles 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (publicado el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicado el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (publicado el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT N.º PCT/IB98/01113

(presentada el 21 de julio de 1998), solicitud de Patente Europea N.º 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud de patente de Gran Bretaña número 9912961.1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional de Estados Unidos N.º 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), patente de Estados Unidos 5.863.949 (expedida el 26 de enero de 1999), patente de Estados Unidos 5.861.510 (expedida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores preferentes de MMP-2 y MMP-9 son los que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Más preferentes son los que inhiben selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en combinación con los compuestos descritos en el presente documento son AG-3340, RO 32-3555, RS 13-0830 y los siguientes compuestos:

ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclopentil)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(2-cloro-4-fluoro-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metilpiperidin-2-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 4-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-ciclobutil)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 4-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-4-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-piran-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido (2R, 3R) 1-[4-(4-fluoro-2-metil-benciloxi)-bencenosulfonil]-3-hidroxi-3-metil-piperidin-2-carboxílico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(1-hidroxicarbamoil-1-metil-etil)-amino]-propiónico;
 ácido 3-[[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonil]-(4-hidroxicarbamoil-tetrahydro-piran-4-il)-amino]-propiónico;
 hidroxamida del ácido 3-exo-3-[4-(4-cloro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico;
 hidroxamida del ácido 3-endo-3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-8-oxa-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxílico; e
 hidroxamida del ácido 3-[4-(4-fluoro-fenoxi)-bencenosulfonilamino]-tetrahydro-furan-3-carboxílico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Los inhibidores de VEGF, por ejemplo, sunitinib y axitinib, también puede combinarse con un compuesto descrito en el presente documento. Los inhibidores del VEGF se describen en, por ejemplo, los documentos WO 99/24440 (publicado el 20 de mayo de 1999), solicitud internacional PCT PCT/IB99/00797 (presentada el 3 de mayo de 1999), en WO 95/21613 (publicado el 17 de agosto de 1995), WO 99/61422 (publicado el 2 de diciembre de 1999), patente de Estados Unidos 5.834.504 (expedida el 10 de noviembre de 1998), WO 98/50356 (publicado el 12 de noviembre de 1998), patente de Estados Unidos 5.883.113 (expedida el 16 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.886.020 (expedida el 23 de marzo de 1999), patente de Estados Unidos 5.792.783 (expedida el 11 de agosto de 1998), patente de Estados Unidos N.º US 6.653.308 (expedida el 25 de noviembre de 2003), WO 99/10349 (publicado el 4 de marzo de 1999), WO 97/32856 (publicado el 12 de septiembre de 1997), WO 97/22596 (publicado el 26 de junio de 1997), WO 98/54093 (publicado el 3 de diciembre de 1998), WO 98/02438 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/16755 (publicado el 8 de abril de 1999) y WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998). Otros ejemplos de algunos inhibidores específicos de VEGF son IM862 (Cytran Inc. de Kirkland, Washington, EE. UU.); Avastin, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF de Genentech, Inc. de

South San Francisco, California; y angiozima, una ribozima sintética de Ribozyme (Boulder, Colorado) y Chiron (Emeryville, California).

Pueden administrarse en combinación con un compuesto descrito en el presente documento, inhibidores del receptor ErbB2, tales como GW-282974 (Glaxo Wellcome plc), y los anticuerpos monoclonales AR-209 (Aronex Pharmaceuticals Inc. de The Woodlands, Texas, EE. UU.) y 2B-1 (Chiron). Dichos inhibidores de erbB2 incluyen Herceptin, 2C4 y pertuzumab. Dichos inhibidores de erbB2 incluyen los descritos en los documentos WO 98/02434 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 99/35146 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 99/35132 (publicado el 15 de julio de 1999), WO 98/02437 (publicado el 22 de enero de 1998), WO 97/13760 (publicado el 17 de abril de 1997), WO 95/19970 (publicado el 27 de julio de 1995), patente de Estados Unidos 5.587.458 (expedida el 24 de diciembre de 1996), y patente de Estados Unidos 5.877.305 (expedida el 2 de marzo de 1999). Los inhibidores del receptor ErbB2 útiles en las realizaciones descritas en el presente documento también se describen en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 60/117.341, presentada el 27 de enero de 1999 y en la solicitud Provisional de los Estados Unidos N.º 60/117.346, presentada el 27 de enero de 1999. Otros inhibidores del receptor erbB2 incluyen TAK-165 (Takeda) y GN-572016 Glaxo-Wellcome).

También se ha demostrado que poseen propiedades inhibidoras de la tirosina quinasa otros diversos compuestos, tales como los derivados de estireno, y algunos de los inhibidores de la tirosina quinasa se han identificado como inhibidores del receptor erbB2. Más recientemente, cinco publicaciones de patente europea, a saber, los documentos EP 0 566 226 A1 (publicado el 20 de octubre de 1993), EP 0 602 851 A1 (publicado el 22 de junio de 1994), EP 0 635 507 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), EP 0 635 498 A1 (publicado el 25 de enero de 1995), y EP 0 520 722 A1 (publicado el 30 de diciembre de 1992), se refieren a determinados derivados bicíclicos, en particular derivados de

5 quinazolina, como poseedores de propiedades antineoplásicas que son el resultado de sus propiedades inhibitoras de la tirosina quinasa. Además, la solicitud de Patente Mundial WO 92/20642 (publicada el 26 de noviembre de 1992), se refiere a determinados compuestos de arilo y heteroarilo bis-mono y bicíclicos como inhibidores de la tirosina
 10 quinasa que son útiles para inhibir la proliferación celular anómala. Las solicitudes de Patente Mundial WO96/16960 (publicada el 6 de junio de 1996), WO 96/09294 (publicada el 6 de marzo de 1996), WO 97/30034 (publicada el 21 de agosto de 1997), WO 98/02434 (publicada el 22 de enero de 1998), WO 98/02437 (publicada el 22 de enero de 1998), y WO 98/02438 (publicada el 22 de enero de 1998), también se refieren a derivados heteroaromáticos bicíclicos sustituidos como inhibidores de la tirosina quinasa que son útiles para el mismo fin. Otras solicitudes de patente que se refieren a compuestos antineoplásicos son la Solicitud de Patente Mundial WO00/44728 (publicada el 3 de agosto
 15 de 2000), el documento EP 1029853A1 (publicado el 23 de agosto de 2000), y el documento WO01/98277 (publicado el 12 de diciembre de 2001).

Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de EGFR incluyen gefitinib, erlotinib, icotinib, afatinib y dacomitinib. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de EGFR, tal como cetuximab, también pueden combinarse con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de PI3K, tales como los inhibidores PI3K beta, pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR) pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de mTOR incluyen análogos de rapamicina e inhibidores competitivos de ATP.

Los inhibidores de c-Met pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de c-Met incluyen crizotinib y ARQ-197. Los anticuerpos monoclonales inhibidores de c-Met, tales como METMab, también pueden combinarse con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de CDK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de CDK incluyen palbociclib.

Los inhibidores de MEK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención. Dichos inhibidores de MEK incluyen PD-325901.

Los inhibidores de PARP pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Los inhibidores de JAK pueden administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

30 Un antagonista de una proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) puede administrarse en combinación con un compuesto de la presente invención.

Otros agentes antiproliferativos que pueden usarse con los compuestos descritos en el presente documento incluyen inhibidores de la enzima proteína farnesil transferasa e inhibidores del receptor tirosina quinasa PDGFR, incluidos los compuestos desvelados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente de Estados Unidos: 09/221946
 35 (presentada el 28 de diciembre de 1998); 09/454058 (presentada el 2 de diciembre de 1999); 09/501163 (presentada el 9 de febrero de 2000); 09/539930 (presentada el 31 de marzo de 2000); 09/202796 (presentada el 22 de mayo de 1997); 09/384339 (presentada el 26 de agosto de 1999); y 09/383755 (presentada el 26 de agosto de 1999); y los compuestos desvelados y reivindicados en las siguientes solicitudes de patente provisional de Estados Unidos: 60/168207 (presentada el 30 de noviembre de 1999); 60/170119 (presentada el 10 de diciembre de 1999); 60/177718
 40 (presentada el 21 de enero de 2000); 60/168217 (presentada el 30 de noviembre de 1999) y 60/200834 (presentada el 1 de mayo de 2000).

Un compuesto descrito en el presente documento también se puede usar con otros agentes útiles en el tratamiento del crecimiento celular anómalo o cáncer, incluyendo, pero sin limitación, agentes capaces de potenciar las respuestas inmunitarias antitumorales, tales como los anticuerpos para CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4) y otros agentes capaces de bloquear a CTLA4; y agentes antiproliferativos tales como otros inhibidores de la proteína farnesil transferasa, por ejemplo, los inhibidores de la proteína farnesil transferasa descritos en las referencias citadas en la sección "Antecedentes", citadas anteriormente. Los anticuerpos específicos para CTLA4 que pueden usarse en las presentes realizaciones incluyen los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos 60/113.647 (presentada el 23 de diciembre de 1998).

50 Un compuesto descrito en el presente documento puede aplicarse como una terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, oxaliplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, capecitabina, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes desvelados en la Solicitud de Patente Europea N.º 239362, tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-thenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo
 55

interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida).

5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse solos o en combinación con uno o más de una diversidad de agentes antineoplásicos o agentes para tratamiento sintomático. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse con agentes citotóxicos, por ejemplo, uno o más seleccionados del grupo que consiste en una camptotecina, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, SU-11248, epirubicina (Ellence), docetaxel (Taxotere), paclitaxel, rituximab (Rituxan) bevacizumab (Avastin), mesilato de imatinib (Gleevac), Erbitux, gefitinib (Iressa), y combinaciones de los mismos. Algunas realizaciones también contemplan el uso de los compuestos
10 descritos en el presente documento junto con terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), citrato de tamoxifeno (Nolvadex), Trelstar, y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, algunas realizaciones proporcionan un compuesto descrito en el presente documento solo o en combinación con uno o más productos para tratamiento sintomático, por ejemplo, un producto seleccionado del grupo que consiste en Filgrastim (Neupogen), ondansetrón (Zofran), Fragmin, Procrit, Aloxi, Emend, o combinaciones de los mismos. Dicho
15 tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden usarse con agentes antitumorales, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos, agentes antitumorales obtenidos de plantas, derivados de camptotecina, inhibidores de tirosina quinasa, anticuerpos, interferones y/o modificadores de la respuesta biológica. En este sentido, lo siguiente es un listado no limitante de ejemplos de agentes secundarios que se pueden usar con los compuestos descritos en el presente documento.

Los agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, mitobronitol, carbocuona, tiotepa, ranimustina, nimustina, temozolomida, AMD-473, altretamina, AP-5280, apaziquona, brostalicina, bendamustina, carmustina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, mafosfamida y mitolactol; los compuestos alquilantes coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxalipatino o satrplatino.

Los antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, metotrexato, ribósido de 6-mercaptopurina, mercaptopurina, 5-fluorouracilo (5-FU) solo o en combinación con leucovorina, tegafur, UFT, doxifluridina, carmofur, citarabina, ocfosfato de citarabina, enocitabina, S-1, gemcitabina, fludarabina, 5-azacitidina, capecitabina, cladribina, clofarabina, decitabina, eflomitina, etinilcitidina, arabinósido de citosina, hidroxurea, TS-1, melfalán, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, premetrexed disódico, pentostatina, pelitrexol, raltitrexed, triapina, trimetrexato, vidarabina, vincristina, vinorelbina; o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes desvelados en la Solicitud de Patente Europea N.º 239362, tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-thenoil)-L-glutámico.

Los antibióticos incluyen, pero sin limitación: aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, bleomicina, daunorrubicina, doxorubicina, elsamitrucina, epirubicina, galarrubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, stimalamer, estreptozocina, valrubicina o zinostatina.

Agentes de terapia hormonal, por ejemplo, exemestano (Aromasin), Lupron, anastrozol (Arimidex), doxercalciferol, fadrozol, formestano, antiestrógenos tales como citrato de tamoxifeno (Nolvadex) y fulvestrant, Trelstar, toremifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, letrozol (Femara) o antiandrógenos tales como la bicalutamida, flutamida, mifepristona, nilutamida, Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida) y combinaciones de los mismos.

Las sustancias antitumorales obtenidas de plantas incluyen, por ejemplo, las seleccionadas de inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina, docetaxel (Taxotere) y paclitaxel.

Los agentes citotóxicos inhibidores de la topoisomerasa incluyen uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en aclarrubicina, amonafida, belotecán, camptotecina, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, diflomotecán, irinotecan HCl (Camptosar), edotecarina, epirubicina (Ellence), etopósido, exatecán, gimitecán, lurtotecán, mitoxantrona, pirarrubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido y topotecán, y combinaciones de los mismos.

Los productos inmunológicos incluyen interferones y numerosos otros agentes potenciadores inmunitarios. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a o interferón gamma-n1. Otros agentes incluyen PF3512676, filgrastim, lentinán, sizofilán, TheraCys, ubenimex, WF-10, aldesleucina, alemtuzumab, BAM-002, dacarbazina, daclizumab, denileucina, gemtuzumab ozogamicina, ibritumomab, imiquimod, lenograstim, lentinán, vacuna del melanoma (Corixa), molgramostim, OncoVAX-CL, sargramostim, tasonermina, teclucina, timalasina, tositumomab, Virulizina, Z-100, epratuzumab, mitumomab, oregovomab, pentumomab, Provenge.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de los tejidos, para dirigirlos a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen krestina, lentinán, sizofirán, picibanil o

ubenimex.

5 Otros agentes antineoplásicos incluyen alitretinoína, ampligen, atrasentán bexaroteno, bortezomib. Bosentán, calcitriol, exisulind, finasterida, fotemustina, ácido ibandrónico, miltefosina, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pegaspargasa, pentostatina, tazarotne, TLK-286, Velcade, Tarceva o tretinoína.

Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, aplidina, cilengitida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, Revlimid, escualamina, ucráfina y Vitaxin.

10 Los compuestos coordinados con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino, carboplatino, nedaplatino u oxaliplatino.

Los derivados de camptotecina incluyen, pero sin limitación, 10-hidroxycamptotecina, 9-aminocamptotecina, irinotecán, SN-38, edotecarina y topotecán.

Los inhibidores de tirosina quinasa incluyen, por ejemplo, Iressa y SU5416.

Los anticuerpos incluyen, por ejemplo, Herceptin, Erbitux, Avastin y Rituximab.

15 Los interferones incluyen, por ejemplo, interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón, alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a e interferón gamma-n1.

20 Los modificadores de la respuesta biológica incluyen agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de los tejidos, para dirigirlas a tener actividad antitumoral. Dichos agentes incluyen, por ejemplo, krestina, lentinán, sizofirán, picibanil y ubenimex.

Otros agentes antitumorales incluyen, por ejemplo, mitoxantrona, l-asparaginasa, procarbazona, dacarbazina, hidroxycarbamida, pentostatina y tretinoína. De forma adicional, los inhibidores de la PI3K y los tratamientos contra el cáncer dirigidos a RAS se pueden combinar con los compuestos descritos en el presente documento.

25 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una mezcla de un compuesto de fórmula (IVa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. La dosificación diaria del compuesto de fórmula (IVa), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede estar en el intervalo de 1 mg a 1 gramo, preferentemente 1 mg a 250 mg, más preferentemente 10 mg a 100 mg.

Las presentes realizaciones también abarcan composiciones de liberación sostenida.

35 La administración de los compuestos descritos en el presente documento (en los sucesivo en el presente documento, el "compuesto activo (o compuestos activos)") puede realizarse por cualquier procedimiento que permita el suministro de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión), administración tópica y rectal.

40 El compuesto activo puede aplicarse como una terapia única o puede implicar una o más sustancias antitumorales, por ejemplo, las seleccionadas de, por ejemplo, inhibidores mitóticos, por ejemplo, vinblastina; agentes alquilantes, por ejemplo, cis-platino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferentes desvelados en la Solicitud de Patente Europea N.º 239362, tal como ácido N-(5-[N-(3,4-dihidro-2-metil-4-oxoquinazolin-6-ilmetil)-N-metilamino]-2-thenoil)-L-glutámico; inhibidores de factores de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex® (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex® (4'-ciano-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metil-3'-(trifluorometil)propionanilida). Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento.

50 La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para administración oral, tal como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema, o para administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para la administración individual de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá

un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto descrito en el presente documento como principio activo. Además, puede incluir otros fármacos o agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, etc.

5 Las formas de administración parenteral ejemplares incluyen soluciones o suspensiones de compuestos activos en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o dextrosa. Dichas formas de dosificación se pueden tamponar de forma adecuada, si se desea.

10 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, contener ingredientes adicionales tales como saborizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por tanto, para la administración oral, puede emplearse comprimidos que contienen diversos excipientes, tales como el ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido algínico y determinados silicatos complejos, y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y goma arábica. De forma adicional, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, el lauril sulfato de sodio y el talco a menudo son útiles para la formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales preferentes, por lo tanto, incluyen lactosa o azúcar de la leche y polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones o elixires acuosos para administración oral, el compuesto activo en los mismos puede combinarse con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materiales colorantes o tintes y, si se desea, agentes emulsionantes o agentes de suspensión, junto con diluyentes, tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina, o combinaciones de los mismos.

15 Los ejemplos y preparaciones proporcionados a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento y los procedimientos de preparación de tales compuestos. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un solo centro quiral, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica. Las moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se indique otra cosa, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Los enantiómeros/diastereómeros individuales pueden obtenerse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

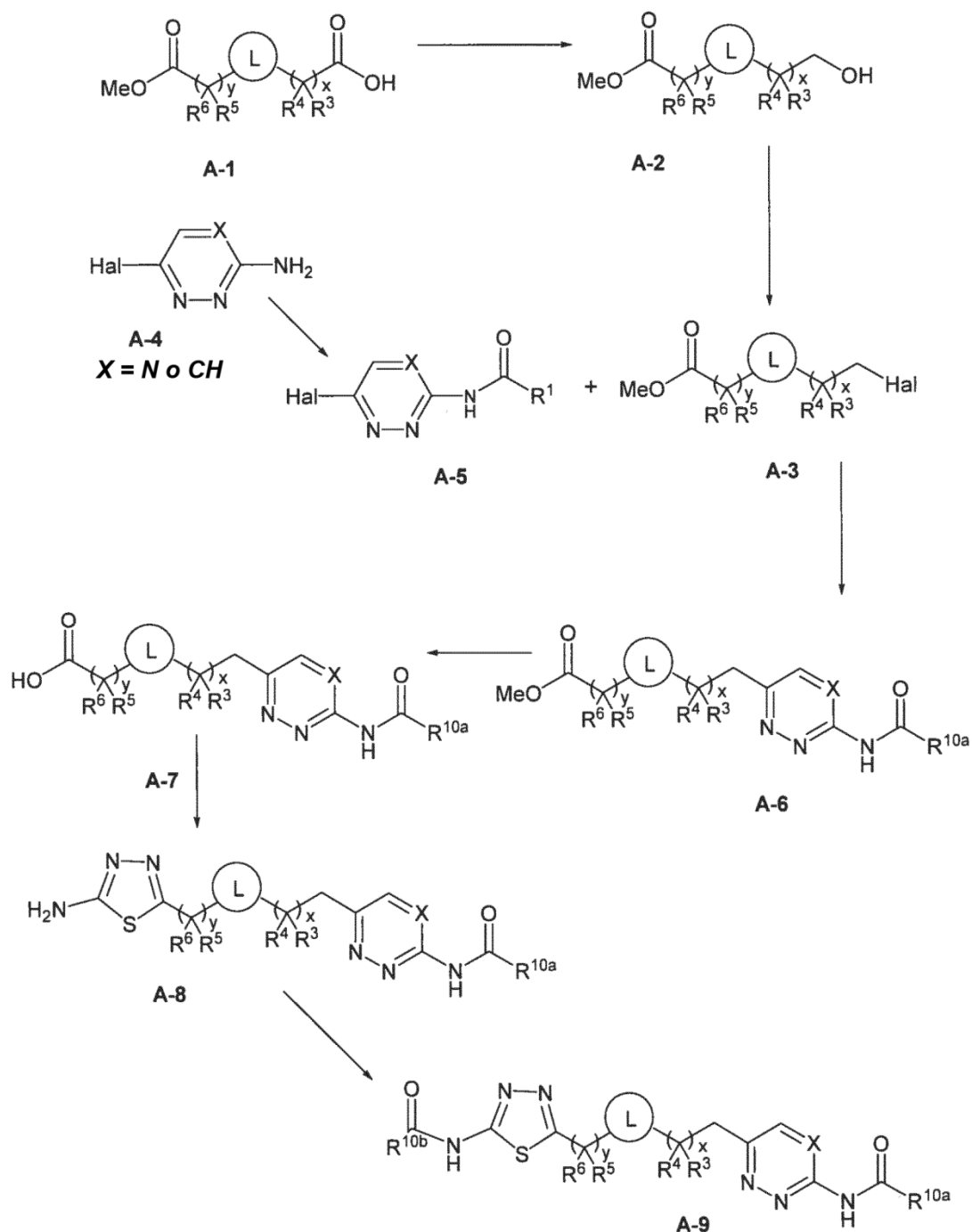
20 En los ejemplos mostrados, ocasionalmente se aislaron formas de sal como consecuencia de los aditivos de fase móvil durante la purificación cromatográfica basada en HPLC. En estos casos, sales como el formiato, el trifluoroacetato y el acetato se aislaron y analizaron sin procesamiento adicional. Se reconocerá que un experto en la materia podrá realizar la forma de base libre mediante una metodología convencional (tal como mediante el uso de columnas de intercambio iónico o la realización de extracciones básicas simples utilizando una base acuosa suave).

25 En general, los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento.

30 Determinados procedimientos para la fabricación de los compuestos de fórmula (I) descritos en el presente documento se proporcionan como características adicionales de las realizaciones y se ilustran en los esquemas de reacción proporcionados a continuación y en la sección experimental.

35 A menos que se indique otra cosa, las variables en los **Esquemas A-H** tienen los mismos significados como se definen en el presente documento.

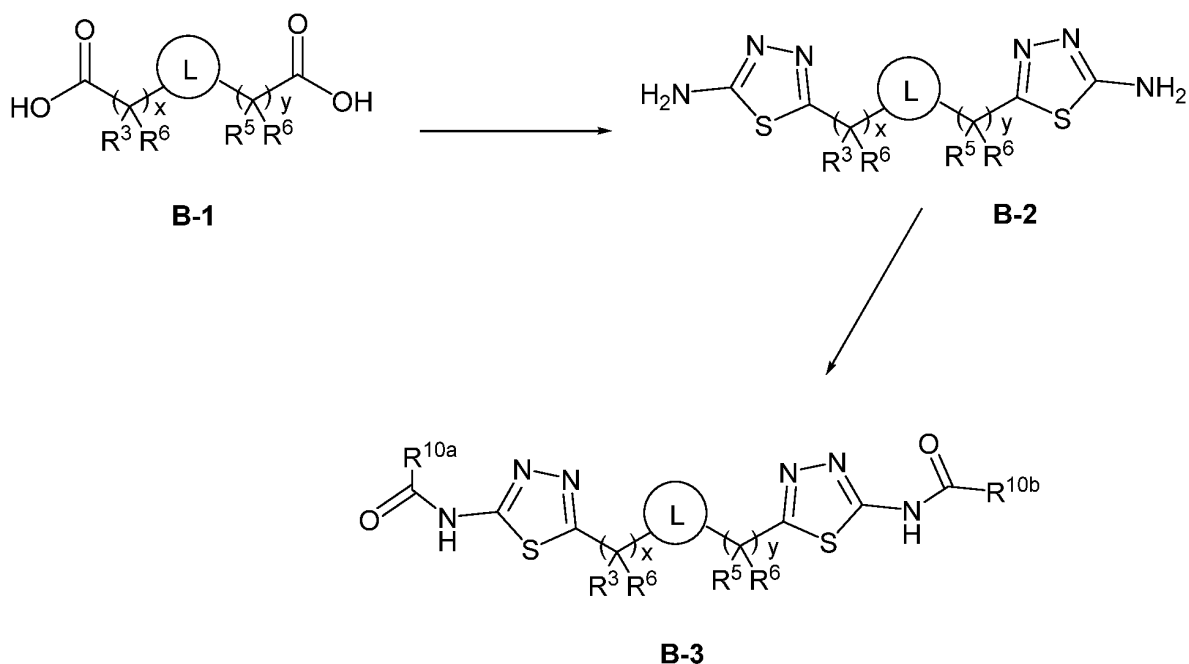
Esquema A:



Como se ejemplifica en el **Esquema A**, el monoéster monoácido **A-1**, que puede obtenerse de fuentes comerciales, o de hidrólisis selectiva de éster o desimetría de anhídridos simétricos en condiciones de bibliografía convencional (véase por ejemplo, J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 9542 y Helv. Chim. Acta., 1983, 66, 2501), se somete a reducción selectiva del resto de ácido carboxílico usando un agente reductor tal como borano.dimetilsulfuro para proporcionar **A-2**. El alcohol en **A-2** se puede halogenar para formar un haluro de alquilo tal como un yoduro o un bromuro usando reactivos como yodo/trifenilfosfina en presencia de una base tal como imidazol o tetrabromuro de carbono para proporcionar **A-3**. El precursor de acoplamiento **A-5** se obtiene de la acilación de un heterociclo 2-amino-6-halogenado disponible comercialmente, **A-4**, usando un ácido en presencia de un reactivo de acoplamiento estándar tal como HATU o HBTU en presencia de una base tal como la base de Hunig o la trietilamina. La reacción entre **A-5** y **A-3** tiene lugar a través de un procedimiento mediado por paladio, como una reacción de Negishi. Por ejemplo, el compuesto halogenado **A-3** puede activarse como una especie organometálica tal como un organozincado mediante tratamiento con especies tales como polvo de zinc en presencia de un agente activador tal como 1,2-dibromoetano y TMSCl en un disolvente tal como DMF, o sin activación mediante el uso de dietil zinc para el procedimiento de metalación. El zincato obtenido puede acoplarse con el heterociclo halogenado **A-5** a través de una reacción de Negishi usando un

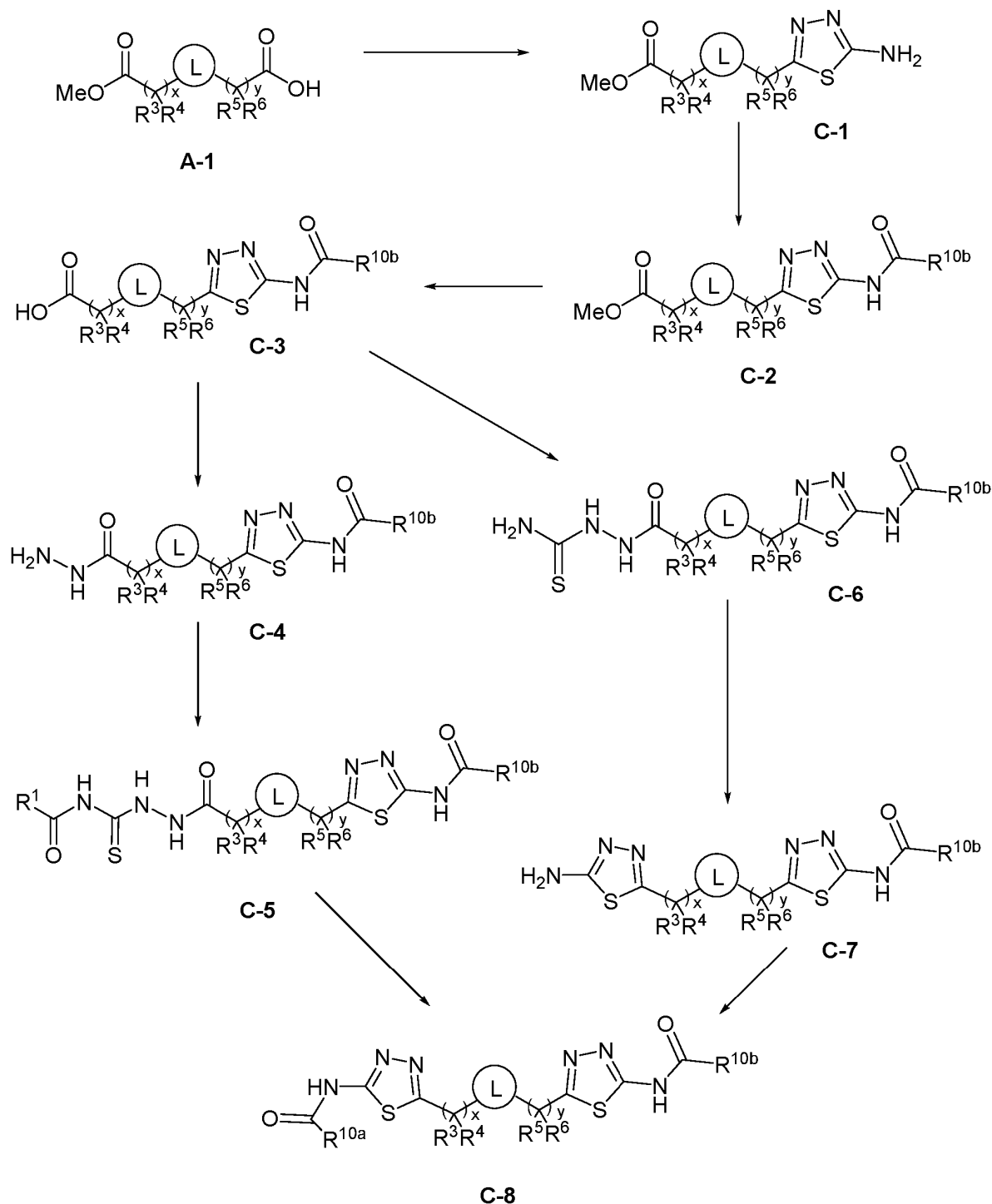
5 catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃ en presencia de un ligando adecuado tal como tri(o-tolilfosfina) en un disolvente tal como DMF para proporcionar **A-6**. El éster en A-6 es hidrolizado por una base inorgánica tal como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente tal como metanol y agua para proporcionar el ácido carboxílico **A-7**. La condensación de **A-7** con tiosemicarbazida en presencia de oxiclورو de fósforo como agente activador y deshidratante proporciona el aminotiadiazol **A-8**. La acilación de **A-8** ya sea mediante reacción con un cloruro de ácido o mediante el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona **A-9**. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar el enantiómero imdividual **A-9**.

10 **Esquema B:**



15 Como se ejemplifica en el **Esquema B**, el diácido B-1 puede obtenerse de fuentes comerciales, o prepararse por procedimientos, que se establecen en la bibliografía o se informan en el presente documento. La condensación de **B-1** con tiosemicarbazida en presencia de oxiclورو de fósforo como agente activador y deshidratante proporciona el bis-aminotiadiazol **B-2**. La acilación de **B-2** ya sea por reacción con un cloruro de ácido o mediante el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base, tal como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona el bis-aminotiadiazol sustituido simétricamente, **B-3**. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar enantiómeros individuales de **B-3**.

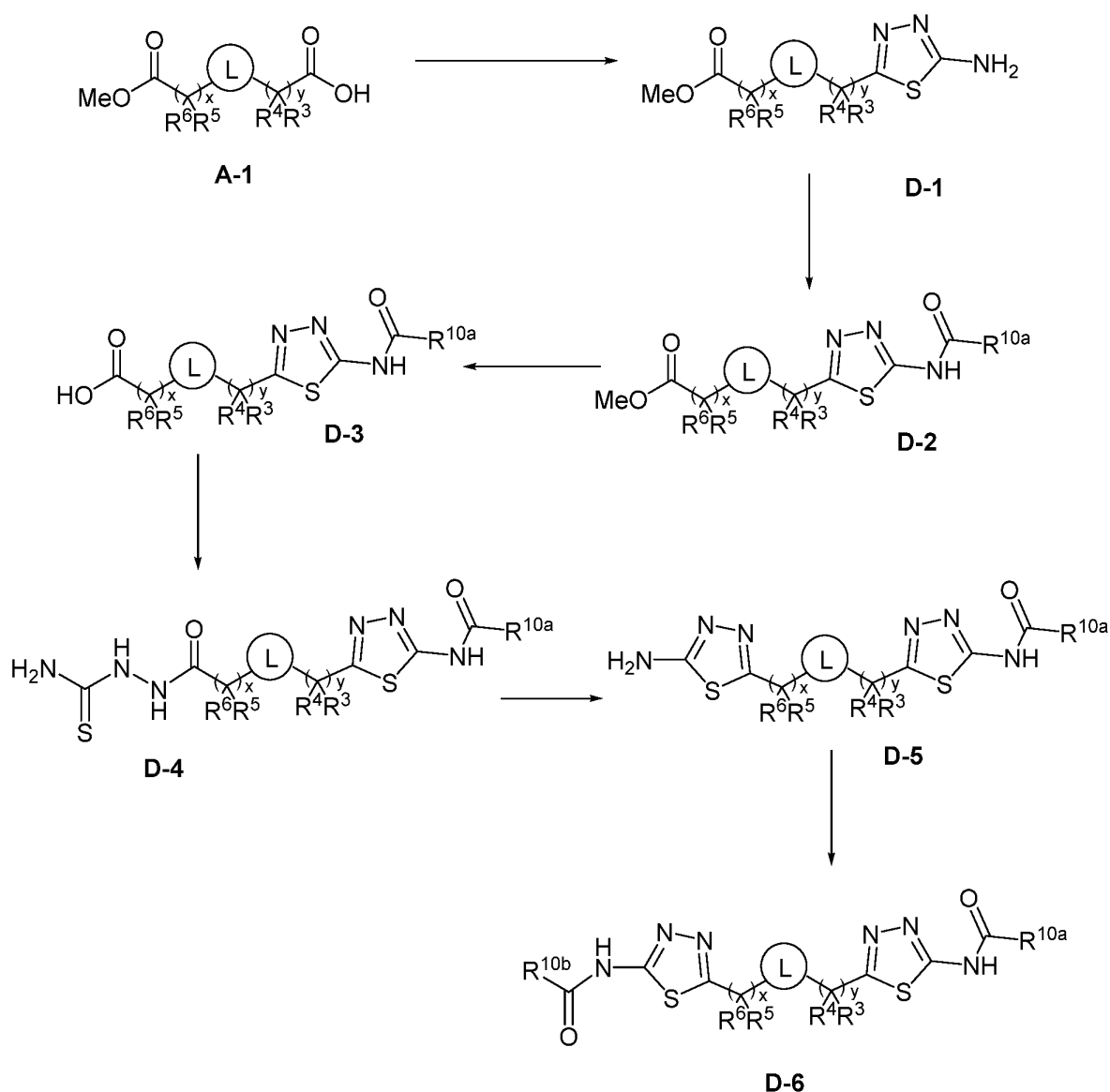
20 **Esquema C:**



Como se ejemplifica en el **Esquema C**, el monoéster monoácido (**A-1** en el esquema **A**) se convierte en el mono-thiadiazol en condiciones convencionales conocidas en la técnica, tales como condensación con tiosemicarbazida en presencia de un agente activador/deshidratante, tal como el oxicloruro de fósforo para proporcionar **C-1**. La acilación de **C-1** se lleva a cabo bajo condiciones convencionales, tales como condensación con cloruro de acetilo o anhídrido acético en presencia de una base, tal como la trietilamina en un disolvente, tal como DMF para proporcionar **C-2**. La hidrólisis del éster de **C-2** se lleva a cabo en condiciones básicas usando una base, tal como NaOH o LiOH en un disolvente, tal como el metanol para proporcionar **C-3**. La condensación de **C-3** con hidrazina en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como T3P, HBTU o HATU) y una base (tal como piridina, TEA o DIPEA) en un disolvente adecuado, tal como DMF proporciona **C-4**. La reacción con **C-4** con un isotiocianato en un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo, THF o cloruro de metileno proporciona **C-5**. Los isotiocianatos están disponibles en el mercado o pueden prepararse por reacción directa de un cloruro de ácido con isotiocianato sódico en condiciones

que están bien establecidas en la bibliografía. **C-5** se cicla por deshidratación en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico para proporcionar **C-8**. Como alternativa, **C-3** se condensa con tiosemicarbazida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como HBTU o HATU) y una base (tal como TEA o DIPEA) en un disolvente adecuado, tal como DMF para proporcionar **C-6**. **C-6** se cicla por deshidratación en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico para proporcionar **C-7**. La acilación de **C-7** ya sea mediante reacción con un cloruro de ácido o mediante el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona **C-8**. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar un enantiómero individual **C-8**.

Esquema D:

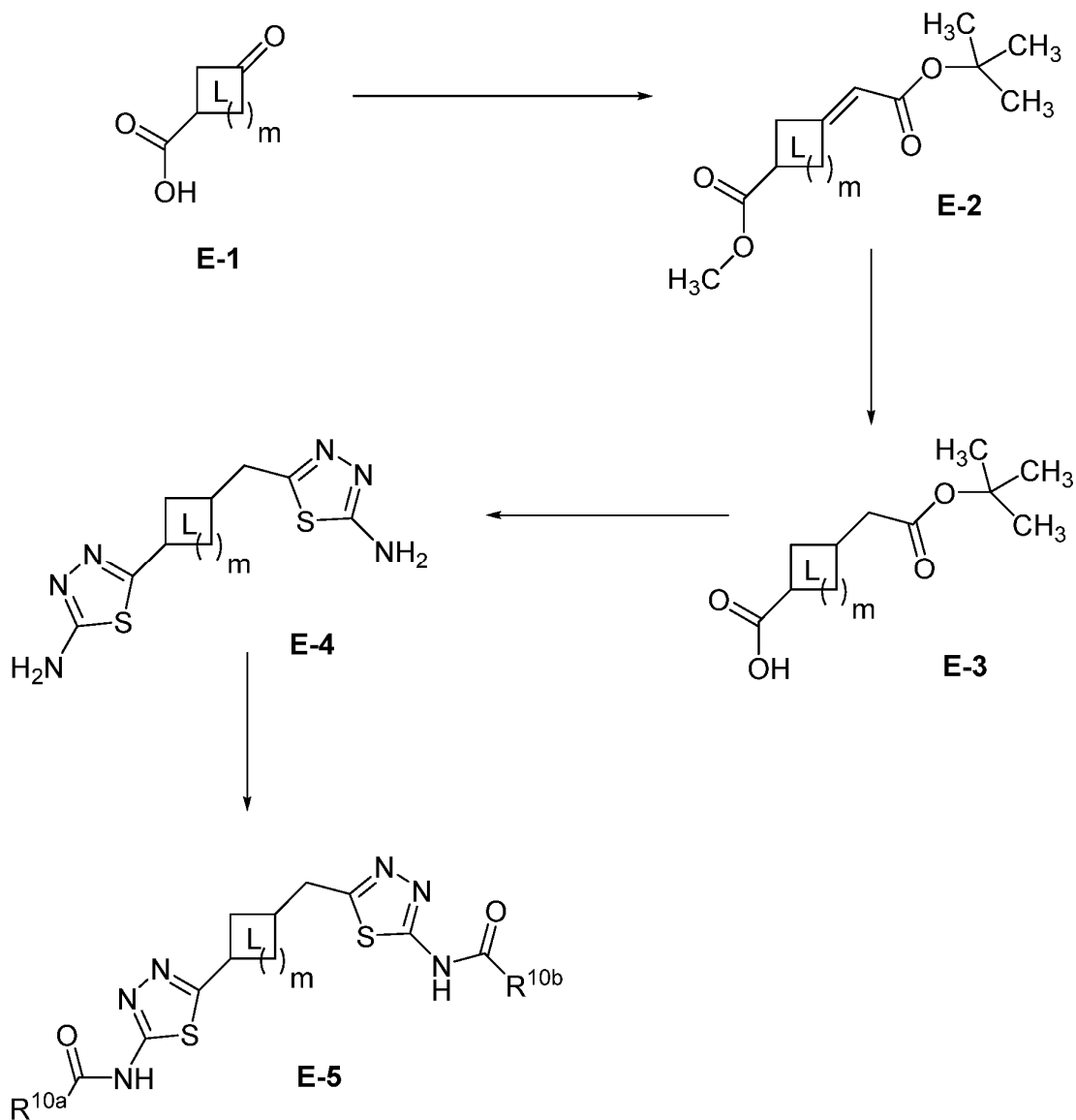


Como se ejemplifica en el **Esquema D**, el monoéster monoácido (**A-1** en el Esquema **A**) se convierte en el mono-
 15 tiadiazol en condiciones convencionales conocidas en la técnica, tales como condensación con tiosemicarbazida en presencia de un agente activador/deshidratante, tal como el oxiclorigo de fósforo para proporcionar **D-1**. La acilación de **D-1** ya sea por reacción con un cloruro de ácido o mediante el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base como la piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona **D-2**. La hidrólisis del éster de **D-2** se lleva a cabo en condiciones básicas usando una base, tal como NaOH o LiOH en un disolvente, tal como el metanol para proporcionar **D-3**. **D-3** se condensa con tiosemicarbazida en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (tal como T3P, HBTU o HATU) y una base (tal como piridina, TEA o base de Hunig) en un disolvente adecuado, tal como

20

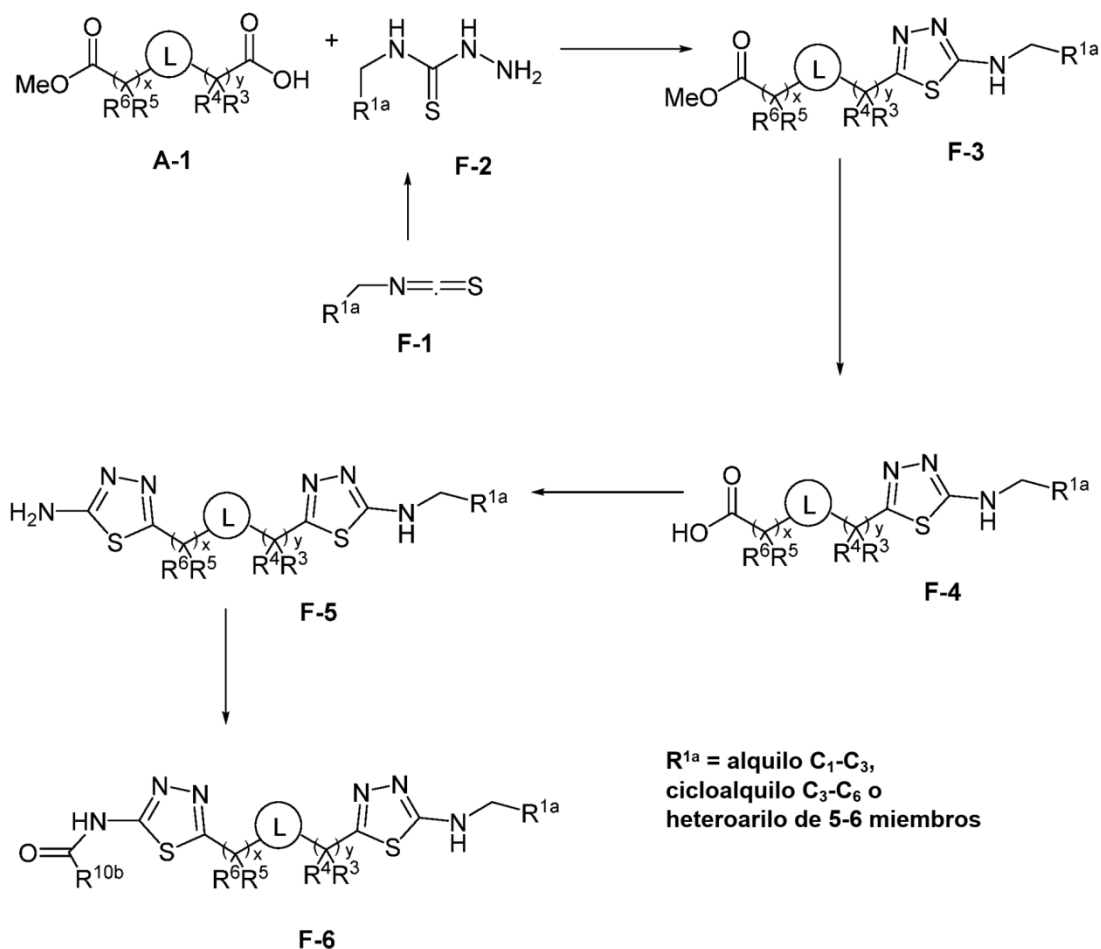
DMF para proporcionar **D-4**. **D-4** se cicla por deshidratación en condiciones ácidas en presencia de un ácido adecuado, tal como ácido sulfúrico para proporcionar **D-5**. La acilación de **D-5** se lleva a cabo en condiciones convencionales usando un agente de acilación, tal como anhídrido acético en un disolvente, tal como ácido acético para proporcionar **D-6**. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar un enantiómero individual **D-6**.

Esquema E:



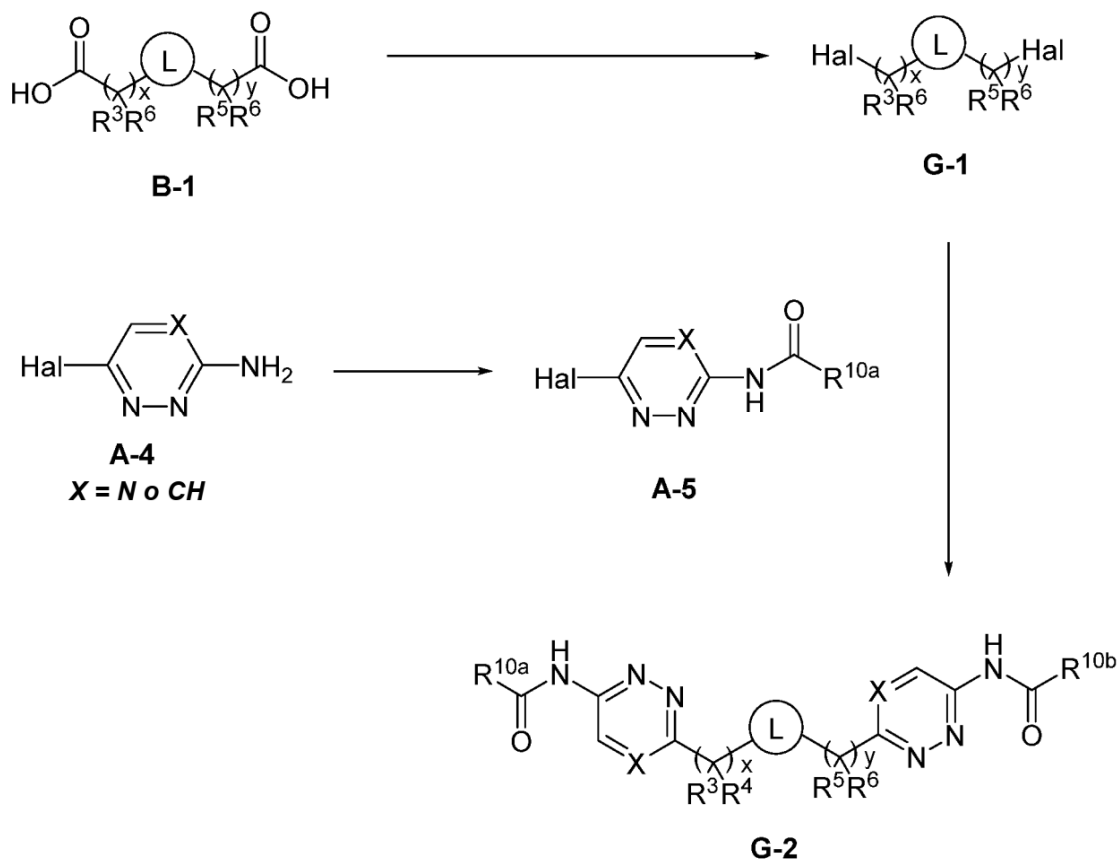
Como se ejemplifica en el **Esquema E**, el cetoácido cíclico **E-1** puede obtenerse de fuentes comerciales o prepararse mediante procedimientos, que se establecen en la bibliografía o se informan en el presente documento. La reacción de la función cetona con un organofosforano en presencia de una base, tal como el hidruro de sodio en un disolvente, tal como el THF en una reacción de Horner-Wittig-Emmons da el éster insaturado, **E-2**. La reducción de la olefina a presión de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo tal como paladio sobre carbono u óxido de platino en un disolvente tal como metanol o diclorometano da **E-3** como una mezcla de diastereómeros en los que se preferirá la reducción de la cara menos impedida. La condensación de **E-3** con tiosemicarbazida en presencia de oxiclorigeno de fósforo como agente activador y deshidratante proporciona el bis-aminotriazol **E-4**. La acilación de **E-4** ya sea mediante reacción con un cloruro de ácido o utilizando un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona el bis-aminotriazol sustituido simétricamente, **E-5**. La separación de los diastereómeros y enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como cromatografía ultrarrápida, SFC quiral o HPLC para proporcionar un solo diastereómero o enantiómero **E-5**.

Esquema F:



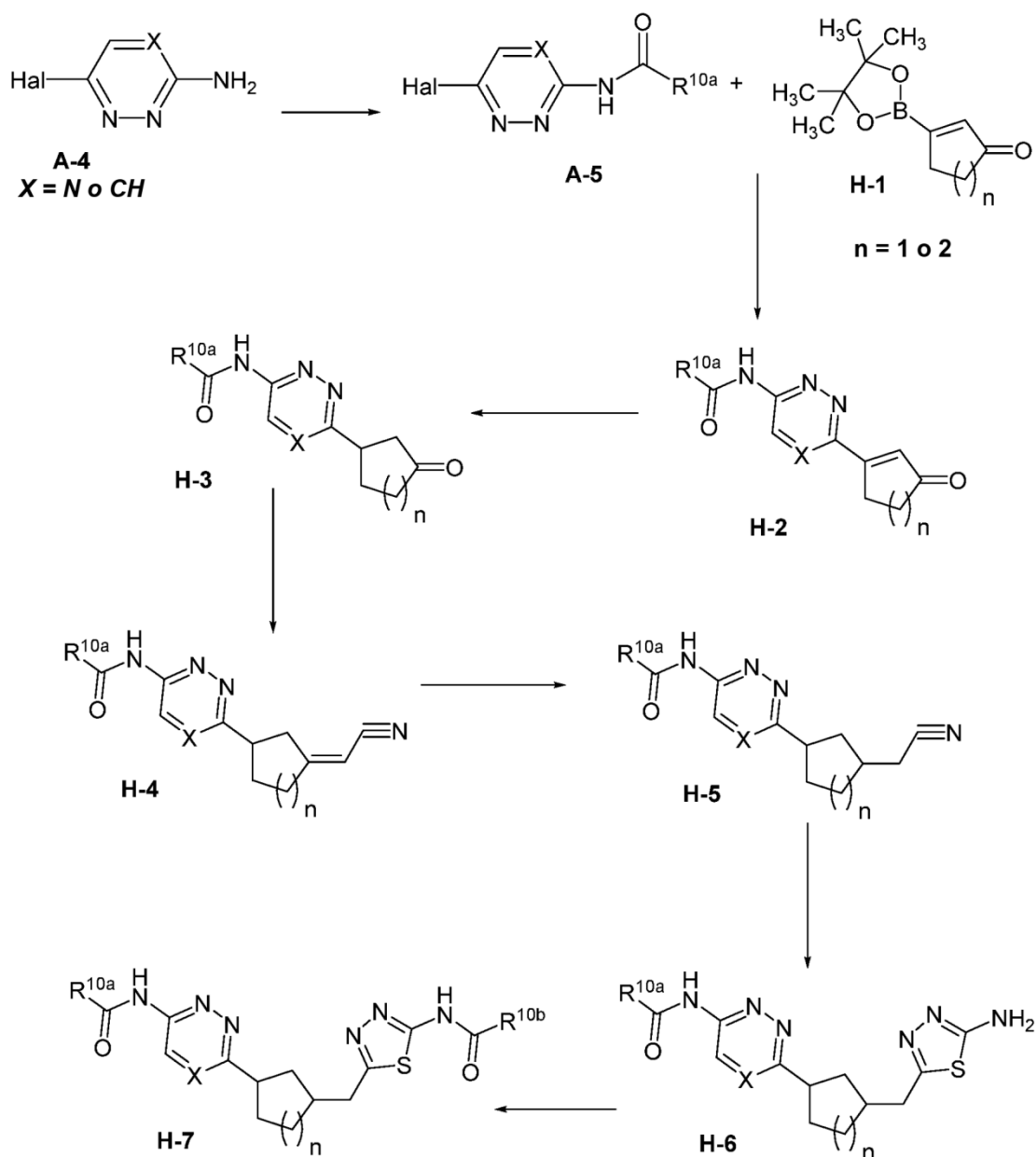
Como se ejemplifica en el **Esquema F**, el monoéster monoácido **A-1** se condensa con la tiosemicarbazida sustituida con alquilo o arilo, **F-2**, en presencia de oxiclورو de fósforo como agente activador y deshidratante para proporcionar el aminotiadiazol sustituido con arilo o alquilo sustituido con **F-3**. La tiosemicarbazida sustituida con alquilo **F-2** se obtiene de fuentes comerciales o por la acción de hidrazina en un isotiocianuro de alquilo o arilo comercial, **F-1** o mediante el uso de procedimientos alternativos que están bien establecidos en la bibliografía (Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 1991, 60 (1-2), 15-19). La hidrólisis del éster **F-3** usando una base inorgánica, tal como hidróxido de litio o hidróxido sódico en un disolvente, tal como metanol y agua da el ácido carboxílico, **F-4**. La condensación de **F-4** con tiosemicarbazida en presencia de oxiclورو de fósforo, tal como agente activador y deshidratante proporciona el bis-aminotiadiazol **E-5**. La acilación de **F-5** ya sea mediante reacción con un cloruro de ácido o mediante el uso de un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona el bis-aminotiadiazol sustituido simétricamente, **F-6**. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar enantiómeros individuales de **F-6**.

Esquema G:



Como se ejemplifica en el **Esquema G**, el diácido **B-1** puede obtenerse de fuentes comerciales, o prepararse mediante procedimientos, que se establecen en la bibliografía o se informan en el presente documento. **B-1** puede convertirse en el dihaluro **G-1** a través de una secuencia del tipo de descarboxilación-halogenación, típicamente denominada reacción de Hunsdiecker, que puede tener lugar en condiciones fotoquímicas en presencia de una fuente de halógeno adecuada, tal como la diiodohidantoína en un disolvente, tal como 1,2-dicloroetano. El precursor de acoplamiento **A-5** se obtiene de la acilación de un heterociclo 2-amino-6-halogenado disponible comercialmente, **A-4**, usando un ácido en presencia de un reactivo de acoplamiento convencional, tal como T3P, HATU o HBTU en presencia de una base, tal como piridina, base de Hunig o TEA. La reacción entre **A-5** y **B-1** tiene lugar a través de un procedimiento mediado por paladio, tal como una reacción de Negishi. Por ejemplo, el compuesto dihalogenado **B-1** puede activarse como una especie organometálica, tal como un organozincado mediante tratamiento con especies tales como polvo de zinc en presencia de un agente activador, tal como 1,2-dibromoetano y TMS-Cl en un disolvente, tal como DMF, o sin activación usando dietil zinc para el procedimiento de metalación. El zincato obtenido puede acoplarse con el heterociclo halogenado **A-5** a través de una reacción de Negishi usando un catalizador de paladio, tal como $Pd_2(dba)_3$ en presencia de un ligando adecuado, tal como tri(*o*-tolilfosfina) en un disolvente, tal como DMF para proporcionar **G-2**. Si es necesario, la separación de los enantiómeros de **G-2** puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar los enantiómeros individuales de **G-2**.

Esquema H:



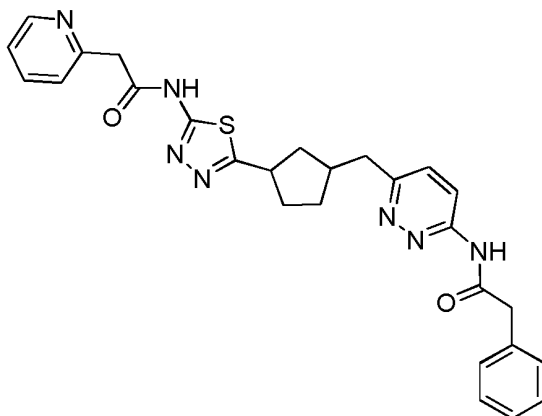
Como se ejemplifica en el **Esquema H**, El precursor de acoplamiento **A-5** se obtiene de la acilación de un heterociclo 2-amino-6-halogenado disponible comercialmente, **A-4**, usando un ácido en presencia de un reactivo de acoplamiento convencional, tal como T3P, HATU o HBTU en presencia de una base, tal como piridina, base de Hunig o TEA. El vinil boronato **H-1** puede obtenerse a partir de un procedimiento de bibliografía establecido que implica la borilación de la cetona cíclica α , β -insaturada halogenada correspondiente (documento US 2012/0077814). La reacción entre **A-5** y **H-1** tiene lugar a través de un procedimiento mediado por paladio, tal como una reacción de Suzuki para dar H-2. Por ejemplo, **A-5** y **H-1** pueden hacer reaccionarse juntos a temperatura elevada en presencia de un catalizador de paladio, tal como Pd(dppf)Cl₂ en presencia de una base adecuada (tal como K₃PO₄ o CsF) en un sistema de disolvente mixto que comprende un disolvente orgánico (por ejemplo, THF, DME o tolueno) y agua. La reducción de la olefina endocíclica de **H-2** bajo presión de hidrógeno en presencia de un catalizador heterogéneo, tal como paladio sobre carbono u óxido de platino en un disolvente, tal como metanol o diclorometano da **H-3**. **H-3** puede elaborarse a **H-4** a través de una olefinación de tipo Horner-Wittig-Emmons que implica el tratamiento con un reactivo de fosfonato, tal como dietil(cianometil)fosfonato en presencia de una base fuerte, tal como NaH en un disolvente adecuado (por ejemplo, THF). La reducción de la olefina exocíclica de **H-4** para dar **H-5** se puede lograr mediante la utilización de un reactivo basado en hidruro. Por ejemplo, L-Selectride puede emplearse como reductor en un disolvente tal como THF a temperatura deprimida para proporcionar **H-5** como una mezcla de diastereómeros. La condensación de **H-5** con tiosemicarbazida en presencia de un ácido como TFA a temperatura elevada proporciona el aminotiadiazol **H-6**. La acilación de **H-6** ya sea mediante reacción con un cloruro de ácido o usando un agente de acoplamiento de amida adecuado (tal como T3P, HATU o HBTU) y un ácido carboxílico apropiado en presencia de una base, tal como piridina, TEA o base de Hunig en un disolvente, tal como DMF o DMA proporciona **H-7**. La separación de los diastereómeros

y enantiómeros puede llevarse a cabo bajo procedimientos convencionales conocidos en la técnica, tales como SFC quiral o HPLC para proporcionar los enantiómeros individuales de **H-7**.

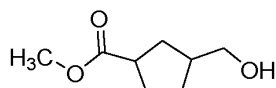
5 Para algunas de las etapas del procedimiento de preparación de los compuestos de la invención descrito anteriormente en el presente documento, puede ser necesario proteger las posibles funciones reactivas que no se desea que reaccionen, y separar en consecuencia, dichos grupos protectores. En tal caso, se puede usar cualquier radical protector compatible. En particular, pueden usarse los procedimientos de protección y desprotección, como los descritos por T.W. Greene (Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley-Interscience Publication, 1981) o por P. J. Kocienski (Protecting groups, Georg Thieme Verlag, 1994).

10 Todas las reacciones anteriores y las preparaciones de nuevos materiales de partida usados en los procedimientos anteriores son reactivos convencionales y las condiciones de reacción apropiadas para su rendimiento o preparación, así como los procedimientos para aislar los productos deseados serán bien conocidos por los expertos en la materia con referencia a los antecedentes de la bibliografía y los ejemplos de compuestos de fórmula (I) y preparaciones en el presente documento. Solo los Ejemplos 1, 68-82, 90-92, 100, 101, 110, 113-122 y 126-132 son compuestos de fórmula (IVa) y parte de la presente invención.

15 **Ejemplo 1 (Esquema A): Preparación de 2-fenil)-N-(6-[(*cis*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil}piridazin-3-il)acetamida**



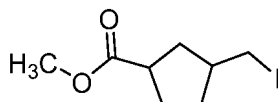
Etapa 1: Preparación de metil-(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato



20 A una solución de ácido (*cis*)-3-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico (2,7 g, 15,7 mmol) en THF (42 ml) se le añadió un complejo borano dimetilsulfuro (2,5 ml, 26 mmol) gota a gota a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se enfrió de nuevo hasta -20 °C y se detuvo con KH₂PO₄ 1 M. La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 20 min y se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). Después, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar el compuesto del título (2,3 g, 55 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,68 (s, 3 H), 3,59 (dd, *J* = 6,5, 2,1 Hz, 2 H), 2,81 (quint., *J* = 8,2 Hz, 1 H), 2,13 - 2,26 (m, 1 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 1,72 - 1,84 (m, 1 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₈H₁₄O₃ 159,2 (M+H)+.

25

Etapa 2: Preparación de metil-(*cis*)-3-(yodometil)ciclopentanocarboxilato

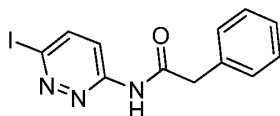


30 A una mezcla de PPh₃ (1,0 g, 3,74 mmol) e imidazol (255 mg, 3,74 mmol) en CH₂Cl₂ (14 ml) se le añadió en porciones I₂ (954 mg, 3,74 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante de color naranja se trató lentamente con una solución de metil-(*cis*)-3-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato (538 mg, 3,4 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y después se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después, la mezcla de reacción se lavó con Na₂S₂O₃ ac. y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar el compuesto del título en bruto. El residuo en bruto se diluyó con heptanos y los sólidos se filtraron para retirar óxido de trifenilfosfina. El filtrado se evaporó para dar un aceite transparente que después se purificó por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de CH₂Cl₂ al 0 % - 15 % en heptanos para dar metil-(*cis*)-3-(yodometil)ciclopentanocarboxilato (718 mg, 79 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,69 (s, 3 H), 3,23 (d, *J* = 6,80 Hz, 2 H),

35

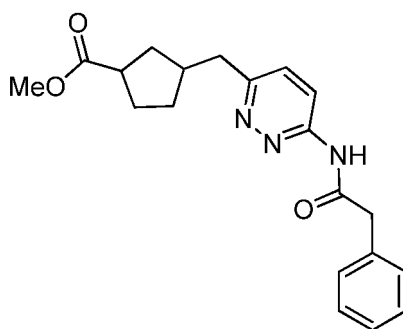
2,81 - 2,92 (m, 1 H), 2,16 - 2,33 (m, 2 H), 1,86 - 2,02 (m, 3 H), 1,51 - 1,55 (m, 1 H), 1,38 - 1,49 (m, 1 H).

Etapa 3: Preparación de *N*-(6-yodopiridazin-3-il)-2-fenilacetamida



5 A una solución de 5-yodopiridazin-3-amina (1,3 g, 5,7 mmol) en DMF (6,7 ml) se le añadió gota a gota diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,83 mmol) seguido de cloruro de fenilacetilo (0,9 ml, 6,83 mmol) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La solución resultante se diluyó con agua, se filtró y se aclaró con agua para dar el compuesto del título (1,18 g, 61 %) en forma de un polvo de color castaño. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,84 (s, 2 H), 7,34 - 7,44 (m, 5 H), 7,82 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₀IN₃O 340,1 (M+H)⁺.

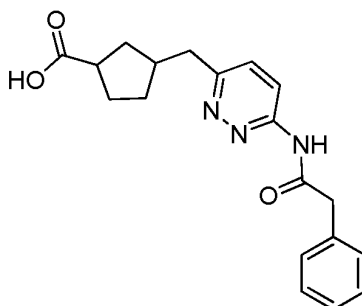
10 Etapa 4: Preparación de (*cis*)-3-({6-f(fenilacetil)amino}piridazin-3-il)metil}ciclopentanocarboxilato



15 A una suspensión de polvo de Zn (226 mg, 3,45 mmol) en DMF desgasificada seca (0,5 ml) se le añadió 1,2-dibromoetano (11 µl, 0,12 mmol) en atmósfera de N₂. Después, la mezcla se calentó con una pistola de calor durante aproximadamente 30 s hasta que se observó el desprendimiento de gas de la solución, que indicó la activación del Zn. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de la adición de TMSCl (16 µl, 0,13 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de metil-(*cis*)-3-(yodometil)ciclopentanocarboxilato (308 mg, 1,15 mmol) en DMF (1 ml) a la solución de Zn y después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de dejar que el Zn se asentara, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa en una mezcla de *N*-(6-yodopiridazin-3-il)-2-fenilacetamida (195 mg, 0,58 mmol), Pd₂(dba)₃ (105 mg, 0,12 mmol) y tri(*o*-tolil)fosfina (70 mg, 0,23 mmol) en DMF (2,3 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con N₂ y se agitó a 40 °C durante 50 min. Después, se añadió Si-Tiol a la mezcla de reacción caliente para retirar los residuos de Pd. Después de 20 min a 40 °C, la mezcla se diluyó con EtOAc y se retiró por filtración para retirar el Si-Tiol. El filtrado se lavó con agua dos veces seguido de salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación a través de cromatografía ultrarrápida con un gradiente de EtOAc al 0 % - 55 % en heptanos proporcionó

20 (*cis*)-3-({6-f(fenilacetil)amino}piridazin-3-il)metil}ciclopentanocarboxilato (69 mg, rendimiento del 34 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 5 H), 3,92 (s, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 2,99 (d, *J* = 7,30 Hz, 2 H), 2,74 - 2,87 (m, 1 H), 2,31 - 2,44 (m, 1 H), 2,02 - 2,12 (m, 1 H), 1,86 - 1,99 (m, 2 H), 1,73 - 1,85 (m, 1 H), 1,49 - 1,60 (m, 1 H), 1,37 - 1,49 (m, 1 H). *m/z* (APCI+) para C₂₀H₂₃N₃O₃ 354,3 (M+H)⁺.

30 Etapa 5: Preparación de ácido (*cis*)-3-({6-f(fenilacetil)amino}piridazin-3-il)metil}ciclopentanocarboxílico

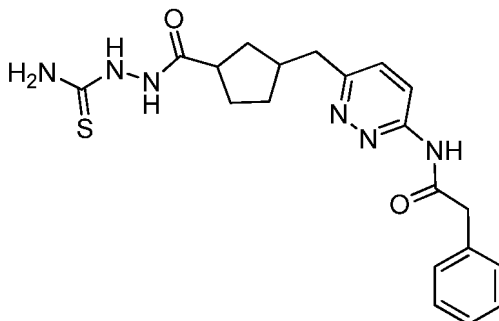


A una solución de (*cis*)-3-({6-f(fenilacetil)amino}piridazin-3-il)metil}ciclopentanocarboxilato (205 mg, 0,58 mmol) en una mezcla de MeOH (5 ml), agua (1,5 ml) y THF (3 ml) se le añadió LiOH (111 mg, 4,64 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se evaporó para retirar el disolvente y se lavó con Et₂O. Después, la capa ac. se acidificó con HCl 1 N a pH 2. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para

35

dar el compuesto del título (96 mg, 49 %) en forma de un sólido de color blanco. m/z (APCI+) para $C_{19}H_{21}N_3O_3$ 340,3 (M+H)+.

Etapa 6: Preparación de *N*-[6-((*cis*)-3-[(2-carbamtioilhidrazinil)carbonil]ciclopentil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida

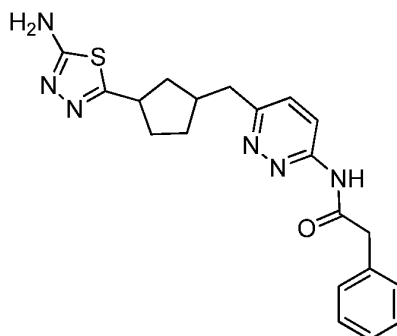


5

A una mezcla de ácido (*cis*)-3-([6-((fenilacetil)amino)piridazin-3-il]metil)ciclopentanocarboxílico (96 mg, 0,28 mmol) y HATU (170 mg, 0,42 mmol) en DMF (1,4 ml) se le añadió Et_3N (79 μ l, 0,57 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 min, la mezcla resultante se trató con tiosemicarbazida (39 mg, 0,42 mmol) y se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para retirar DMF. El compuesto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (APCI+) para $C_{20}H_{24}N_6O_2S$ 413,3 (M+H)+.

10

Etapa 7: Preparación de *N*-[6-((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida

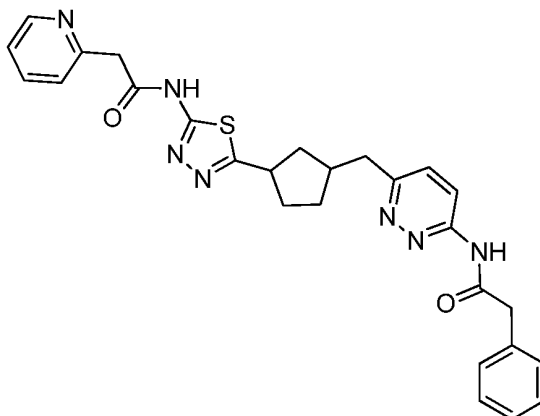


15

Se trató *N*-[6-((*cis*)-3-[(2-carbamtioilhidrazinil)carbonil]ciclopentil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida (120 mg, 0,29 mmol) con ácido sulfúrico puro (0,58 ml) a 0 °C. Después de 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de $NaHCO_3$ ac. enfriado con hielo. La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 cuatro veces y se secó sobre Na_2SO_4 . La purificación a través de cromatografía ultrarrápida con un gradiente de MeOH al 0 % - 10 % en CH_2Cl_2 proporcionó *N*-[6-((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida (44 mg, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. m/z (APCI+) para $C_{20}H_{22}N_6OS$ 395,3 (M+H)+.

20

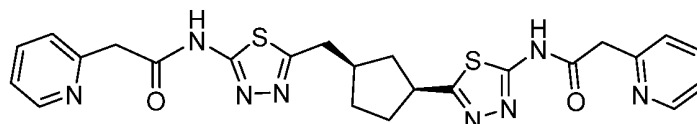
Etapa 8: Preparación de 2-fenil-*N*-[6-((*cis*)-3-[(5-((piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]metil]piridazin-3-il]acetamida



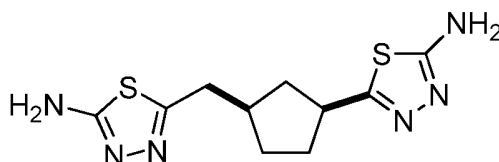
A una mezcla de *N*-[6-((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida (44 mg, 0,11 mmol) y HATU (54 mg, 0,13 mmol) en DMF (2,2 ml) se le añadió Et_3N (63 μ l, 0,45 mmol) a temperatura ambiente.

Después, la mezcla resultante se trató con clorhidrato del ácido 2-piridilacético (22 mg, 0,12 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN:agua (5:95 a 95:5) para dar 2-fenil-*N*-(6-((*cis*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil}piridazin-3-il)acetamida (18 mg, 30 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 8,49 (d, *J* = 4,78 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 9,06 Hz, 1 H), 7,76 (td, *J* = 7,68, 1,76 Hz, 1 H), 7,56 (d, *J* = 9,32 Hz, 1 H), 7,19 - 7,43 (m, 7 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 2,94 (d, *J* = 7,30 Hz, 2 H), 2,03 - 2,28 (m, 3 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₂₇H₂₇N₇O₂S 514,1 (M+H)+.

Ejemplo 2A (Esquema B): Preparación de 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

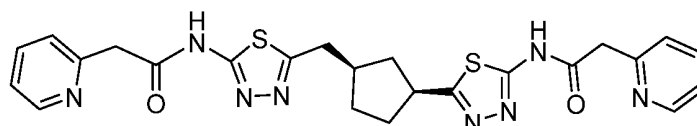


Etapa 1: Preparación de 5-(((1*R*,3*S*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



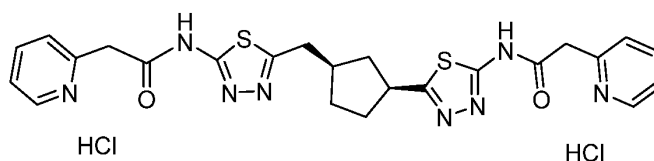
A un matraz que contenía ácido (1*S*,3*R*)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (11,4 g, 66,2 mmol) y tiosemicarbazida molida (13,9 g, 152 mmol) se le añadió lentamente de una manera gota a gota POCl₃ hasta que se formó una suspensión, después se añadió el restante de POCl₃ (60,8 ml en total, 652 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 30 min a 80 °C observándose una fuerte exotermia durante el calentamiento inicial. Después, la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió gota a gota a NaOH 3 M frío (1,32 l). Los sólidos formados se retiraron por filtración, se aclararon con agua y se secaron durante una noche al vacío. La trituración con EtOH seguido de filtración proporcionó 5-(((1*R*,3*S*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (12,25 g, 66 %) en forma de un sólido de color castaño. (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 6,97 (s, 4 H), 3,27 - 3,34 (m, 1H), 2,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,13-2,38 (m, 2 H), 1,94-2,10 (m, 1 H), 1,72-1,89(m,2H), 1,32-1,52 (m, 2 H) ppm. *m/z* (IEN+) para C₁₀H₁₄N₆S₂ 283,17 (M+H)+.

Etapa 2: Preparación de 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



Se añadió piridina (60 ml, 730 mmol) a una mezcla de 5-(((1*R*,3*S*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (12,25 g, 43,4 mmol) y clorhidrato del ácido 2-piridilacético (18,8 g, 108 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió T3P (72,3 ml, 50 % en DMF, 121 mmol). Tras la adición, se observó una exotermia menor, acompañada de efervescencia. La reacción se agitó durante 15 min y después se verificó mediante CLEM. Todavía se observó el producto monoacilado, y como tal se añadieron clorhidrato del ácido 2-piridilacético adicional (5 g, 28,7 mmol), T3P (10 ml, 50 % en DMF, 16,7 mmol) y piridina (20 ml, 243 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. La reacción se concentró para retirar el exceso de piridina y después el residuo se añadió gota a gota a agua con agitación. Después de que se completara la adición, la mezcla se llevó a pH ~7,5 y los sólidos se retiraron por filtración y se aclararon con agua. Los sólidos se trituraron con acetona y se filtraron para dar 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (14,6 g, 65 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,65 (s a, 2 H), 8,49 (d, *J* = 4,77 Hz, 2 H), 7,77 (td, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, *J* = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, *J* = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₄H₂₄N₈O₂S₂ 521,1 (M+H)+.

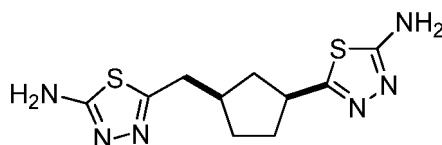
Ejemplo 2B: Preparación de diclorhidrato de 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



2-(piridin-2-il)-*N*-5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclo pentilmetil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (10 g, 19,2 mmol) se agitó en MeOH (100 ml) a temperatura ambiente antes de añadirse de un modo gota a gota HCl (3,47 ml, 42,3 mmol). La solución se calentó a 65 °C durante 1 h. La suspensión se dejó enfriar a temperatura ambiente y los sólidos incoloros se filtraron, se aclararon con MeOH y se secaron para dar 2-(piridin-2-il)-*N*-5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclo pentilmetil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (11,25 g, 98 %) como la sal bis-HCl, la cual se demostró que era un monohidrato por análisis CHN. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,00 (s a, 2 H), 8,70 - 8,80 (m, 2 H), 8,21 - 8,30 (m, 2 H), 7,68 - 7,81 (m, 4 H), 4,28 (s, 4 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 3,11 - 3,43 (m, 2 H), 2,28 - 2,49 (m, 2 H), 2,12-2,17 (m, 1 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 1,41 - 1,61 (m, 2 H),. *m/z* (IEN+) para C₂₄H₂₄N₈O₂S₂ 521,1 (M+H)+.

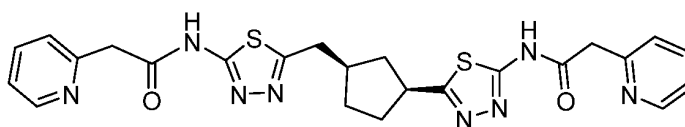
La estereoquímica absoluta de los compuestos finales se determinó procesando el diácido racémico (*cis*) a través de la secuencia química idéntica como se describe a continuación.

Etapa 1: Preparación de 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



Se combinaron ácido *cis*-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (12,0 g, 63,89 mmol) y tiosemicarbazida (11,64 g, 127,77 mmol) y se añadió POCl₃ (80 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 3 h para dar una solución de color amarillo, la cual después, se enfrió hasta temperatura ambiente. El producto en bruto se inactivó en agua caliente y se basificó a pH 7 con NaOH al 50 %. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 60 °C al vacío para dar 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco (17,0 g, 86 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,00 (s, 4 H), 3,27 - 3,34 (m, 1 H), 2,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,38 (m, 2 H), 1,94 - 2,10 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2H), 1,32 - 1,52 (m, 2 H) ppm. *m/z* (IEN+) para C₁₀H₁₄N₆S₂ 283,17 (M+H)+.

Etapa 2: Preparación de 2-(piridin-2-il)-*N*-5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (Ejemplo 2)



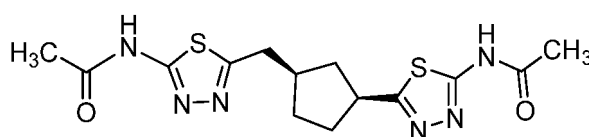
Se suspendieron 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (273 mg, 0,97 mmol) y sal clorhídrica del ácido 2-piridinacético (369 mg, 2,13 mmol) en DMF (3 ml) con HATU (882 mg, 2,32 mmol). Se añadió DIPEA (0,74 ml, 4,2 mmol) y la solución resultante de color amarillo se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Una vez que se confirmó la finalización de la reacción, se añadió agua (20 ml) y la reacción se extrajo tres veces con CH₂Cl₂:MeOH (20 ml, 90:10). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada y se separaron para proporcionar un aceite. Este, primero se purificó con cromatografía ultrarrápida eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH (97:3 a 90:10) para dar 140 mg de un sólido oleoso. Después, este se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN:agua con NH₃ al 0,1 % (5:95 a 95:5) para dar el Ejemplo 3 racémico en forma de un sólido de color blanquecino (47 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,68 (s, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,77 (td, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, *J* = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, *J* = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,40 - 1,63 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₄H₂₄N₈O₂S₂ 521,1 (M+H)+. 19 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación analítica quiral mediante SFC se realizó usando una columna Chiralcel OJ-H (columna de 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 3 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % (con DEA al 0,1 %) en CO₂ manteniéndose a 12 MPa. Un caudal de 4 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 1,60 minutos y un Tr (Pico 2) = 198 minutos.

Ejemplo 4 (Pico 1): 2 mg, 99 % ee (-). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,68 (s, 2H), 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,77 (td, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, *J* = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, *J* = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,40 - 1,63 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₄H₂₄N₈O₂S₂ 521,1 (M+H)+.

Ejemplo 2 (Pico 2): 2 mg, ~ 98 % ee (+). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,68 (s, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,77 (td, *J* = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, *J* = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, *J* = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, *J* = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,40 - 1,63 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₄H₂₄N₆O₂S₂ 521,1 (M+H)⁺.

- 5 Los cristales del Ejemplo 4 se cultivaron por difusión de vapor de éter en una solución de diclorometano / metanol 80/20, y se sometieron a estudios de difracción de rayos X de cristal único para obtener la estereoquímica absoluta de la unión del anillo de ciclopentano. Se mostró que el Ejemplo 4 era 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*S*,3*R*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida, permitiendo de este modo la asignación del Ejemplo 2 como 2-(piridin-2-il)-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida. Además, la separación SFC quiral de 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina, y la derivatización posterior al Ejemplo 4 y al Ejemplo 2 permitieron la asignación de la estereoquímica de este intermedio para la preparación de análogos enantiopuros.

Ejemplo 5 (Esquema B): Preparación de *N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

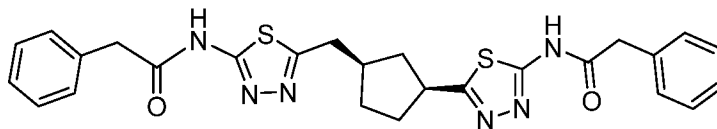


- 15 A 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200 mg, 0,708 mmol) suspendida en DMA (2 ml) se le añadió dimetilaminopiridina (173 mg, 1,416 mmol), seguido de cloruro de acetilo (151 μl, 2,124 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h para dar una suspensión, la cual después se diluyó con agua (7 ml). El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 60 °C al vacío para dar 194 mg de un sólido de color beis. Después de disolverse en DMSO caliente (2 ml), el compuesto se purificó a través de cromatografía de fase inversa, eluyendo con MeCN al 5 - 100 % en ácido fórmico ac. al 0,1 % para proporcionar el Ejemplo 6 racémico en forma de un sólido incoloro (38 mg, rendimiento del 15 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, *J* = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₁₄H₁₈N₆O₂S₂ 367,12 (M+H)⁺. 11 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak AS-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % (con DEA al 0,1 %) en CO₂ mantenido a 14 MPa. Un caudal de 3 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 3,00 minutos y Tr (Pico 2) = 4,62 minutos.

- 30 **Ejemplo 5 (Pico 1):** 3,89 mg, > 98 % ee. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, *J* = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₁₄H₁₈N₆O₂S₂ 367,12 (M+H)⁺.

Ejemplo 7 (Pico 2): 3,72 mg, > 98 % ee. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, *J* = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, *J* = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, *J* = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₁₄H₁₈N₆O₂S₂ 367,12 (M+H)⁺.

- 35 **Ejemplo 8 (Esquema B): Preparación de 2-fenil-*N*-(5-(((1*R*,3*S*)-3-{5-(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida**

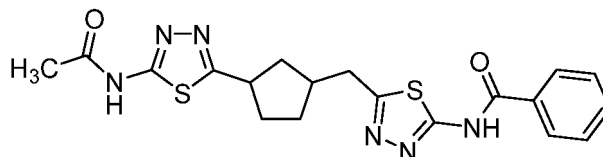


- 40 A 5-(((*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (200 mg, 0,708 mmol) suspendida en DMA (2 ml) se le añadió dimetilaminopiridina (87 mg, 0,708 mmol), seguido de fenilacetilo cloruro (281 μl, 2,124 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h para dar una solución transparente. Se añadió agua (3 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min para dar un sólido de color beis, que se filtró, se lavó con agua y se secó. Este sólido se disolvió en DMSO (2 ml) y agua (4 ml) añadido para volver a precipitar el producto, que se retiró por filtración, se lavó bien agua y se secó a 60 °C al vacío para dar el Ejemplo 9 racémico (225 mg, rendimiento del 55 %) en forma de un sólido de color beis. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, *J* = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₆H₂₆N₆O₂S₂ 519,24 (M+H)⁺. 190 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak AS-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 40 % (con DEA al 0,1 %) en CO₂ mantenido a 14 MPa. Un caudal de 3 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 8,51 minutos y un Tr (Pico 2) = 10,20 minutos.

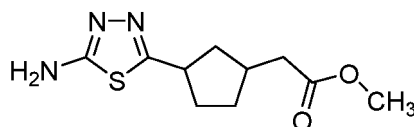
Ejemplo 8 (Pico 1): 60,83 mg, > 99 % ee (+). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, *J* = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03-2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₆H₂₆N₆O₂S₂ 519,24 (M+H)⁺.

5 **Ejemplo 10** (Pico 2): 61,32 mg, ~ 99 % ee (-). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, *J* = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, *J* = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, *J* = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03-2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H). *m/z* (IEN+) para C₂₆H₂₆N₆O₂S₂ 519,24 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 11 (Esquema C): Preparación de N-[5-[3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-4-il)acetamida**

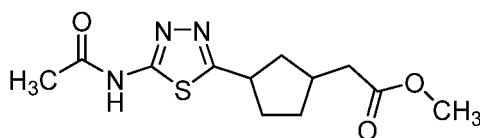


Etapa 1: Preparación de [(*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]acetato de metilo



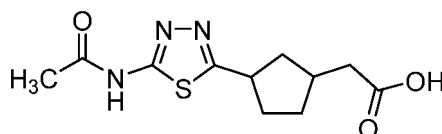
15 Se suspendieron ácido (*cis*)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico (10 g, 53,7 mmol) y tiosemicarbazida (5,45 g, 59,0 mmol) en POCl₃ (50 ml) y se calentó a reflujo durante 40 min, durante el cual la suspensión se volvió una solución de color amarillo transparente. La mezcla se dejó enfriar, se evaporó al vacío y después se sometió a azeotropía tres veces con tolueno para retirar residuos de POCl₃. El aceite resultante de color ámbar se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ (350 ml) y después se extrajo en EtOAc (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron para proporcionar un sólido de color amarillo (10,3 g). Este se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con metanol al 0 - 10 % en EtOAc) para proporcionar [(*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]acetato de metilo en forma de un sólido de color blanquecino (6,3 g, rendimiento del 49 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,00 (s, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,25 - 3,33 (m, 1 H), 2,40 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 2,39 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 2,16 - 2,35 (m, 2 H), 1,97 - 2,05 (m, 1 H), 1,81 - 1,91 (m, 1 H), 1,68 - 1,80 (m, 1 H), 1,28 - 1,41 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₀H₁₅N₃O₂S 242,1 (M+H)⁺.

25 Etapa 2: Preparación de {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo



30 A una solución de [(*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]acetato de metilo (1,8 g, 7,46 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) en una atmósfera nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió Et₃N (2,08 ml, 14,9 mmol) seguido de cloruro de acetilo (0,58 ml, 8,20 mmol). La suspensión resultante de color amarillo se agitó durante 4 h, después se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo (2,15 g, 100 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 3,47 - 3,63 (m, 1 H), 2,40 - 2,58 (m, 4 H), 2,26 (s, 3 H), 1,90 - 2,14 (m, 3 H), 1,48 - 1,63 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₇N₃O₃S 284,1 (M+H)⁺.

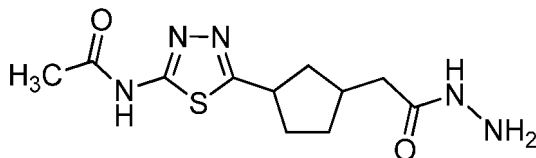
Etapa 3: Preparación de ácido {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético



35 A una solución de {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo (2,11 g, 7,447 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió una solución ac. 3 M de hidróxido de litio (5,0 ml, 14,9 mmol). La solución se agitó a 45 °C durante 4 h y después se concentró para retirar el MeOH seguido de acidificación a pH ~ 4 con AcOH 1 M. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Los extractos

orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para producir ácido {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético (1,7 g, 85 %) en forma de un sólido de color crema. *m/z* (APCI+) para C₁₁H₁₅N₃O₃S 270,5 (M+H)+.

Etapa 4: Preparación de *N*-{5-[(*cis*)-3-(2-hidrazinil-2-oxoetil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida



5

A una solución de ácido {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético (450 mg, 1,67 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadieron HBTU (711 mg, 1,84 mmol) y Et₃N (0,35 ml, 2,51 mmol). La solución resultante de color amarillo transparente se agitó durante 1 h, después se añadió hidrazina (0,09 ml, 2,51 mmol) y la solución se agitó durante un adicional de 3 h. La mezcla se concentró para dar un sólido de color crema, que se suspendió en CH₂Cl₂ (40 ml) y se filtró al vacío. El sólido se lavó con más CH₂Cl₂ y se secó al vacío para dar *N*-{5-[(*cis*)-3-(2-hidrazinil-2-oxoetil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (447 mg 94 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,93 (s a, 1 H), 4,17 (s a, 2 H), 3,40 - 3,53 (m, 1 H), 2,20 - 2,38 (m, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 2,03 - 2,14 (m, 3 H), 1,74 - 1,90 (m, 2 H), 1,31 - 1,50 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₁H₁₇N₅O₂S 284,1 (M+H)+.

10

Etapa 5: Preparación de *N*-{2-[(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]acetil}hidrazinil}carbonotioil}benzamida

15

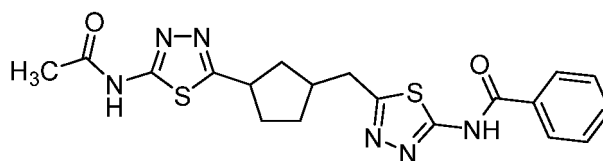


20

A una solución de *N*-{5-[(*cis*)-3-(2-hidrazinil-2-oxoetil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (50 mg, 0,18 mmol) en (2 ml) se le añadió benzoilisotiocianato (0,028 ml, 0,211 mmol) y la suspensión se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró al vacío. El sólido se lavó con EtOAc seguido de CH₂Cl₂ para dar *N*-{2-[(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]acetil}hidrazinil}carbonotioil}benzamida (58 mg, 74 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,60 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H), 12,37 (s, 1 H), 11,67 (s, 1 H), 10,83 (d, *J* = 4,40 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 7,34 Hz, 2 H), 7,64 (m, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,52 (t, *J* = 1,00 Hz, 2 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 2,28 - 2,45 (m, 4 H), 2,06 - 2,21 (m, 4 H), 1,88 (m, *J* = 7,30 Hz, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₂₀H₂₄N₆O₃S₂ 447,1 (M+H)+.

Etapa 6: Preparación de *N*-{5-[(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida (Ejemplo 11)

25



30

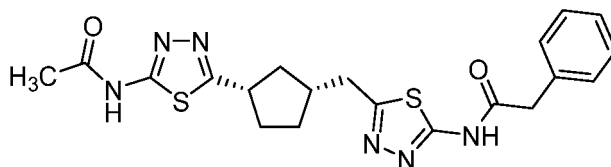
Se agitó *N*-{2-[(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]acetil}hidrazinil} carbonotioil}benzamida (58 mg, 0,13 mmol) en ácido sulfúrico enfriado con hielo (3 ml) durante 3 h. La solución transparente se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (10 ml) dando una suspensión oleosa. Se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se agitó dando un sólido de color crema. La mezcla se filtró al vacío y el sólido se lavó con agua seguido de heptanos para dar *N*-{5-[(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}benzamida (25 mg, 45 %, **Ejemplo 11**) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, *J* = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12 (d, *J* = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₀N₆O₂S₂ 429,1 (M+H)+. 16 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak OJ-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO₂ mantenido a 14 MPa. Un caudal de 3 ml/min dio un Tr (P_{ico 1}) = 4,63 minutos y Tr (P_{ico 2}) = 5,57 minutos.

35
40 **Ejemplo 12 (Pico 1):** 5,15 mg, > 99 % ee. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, *J* = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12 (d, *J* = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₀N₆O₂S₂ 429,1

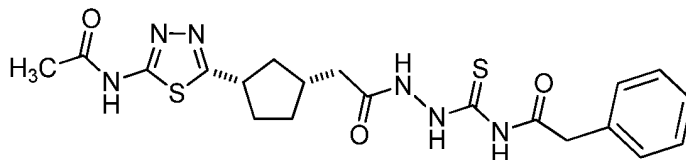
(M+H)⁺.

Ejemplo 13 (Pico 2): 5,65 mg, ~ 99 % ee. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H). m/z (APCI⁺) para C₁₉H₂₀N₆O₂S₂ 429,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 14 (Esquema C): Preparación de N-[5-((1R,3S)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida

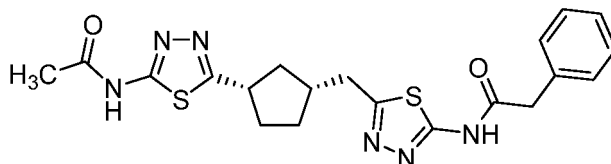


Etapa 1: Preparación de N-[2-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)acetil]hidrazinil]carbonotioil]-2-fenilacetamida



A una solución del producto del Ejemplo 5, etapa 4, N-[5-((cis)-3-(2-hidrazinil-2-oxoetil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (100 mg, 0,353 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió isotiocianato de fenilacetilo (75 mg, 0,424 mmol) y la suspensión se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se filtró al vacío. El sólido se lavó con EtOAc para dar una muestra pura al 50 % de N-[2-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)acetil]hidrazinil]carbonotioil]-2-fenilacetamida (147 mg, 91 %) en forma de un sólido de color pardo. m/z (APCI⁺) para C₂₀H₂₄N₆O₃S₂ 460,9 (M+H)⁺, 483 (M+Na)⁺.

Etapa 2: Preparación de N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida (Ejemplo 14)

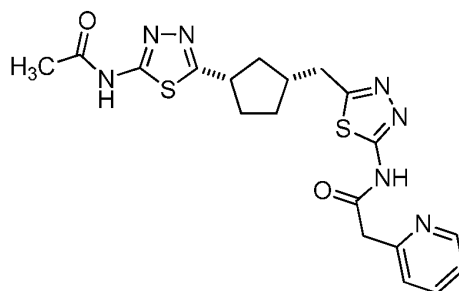


La muestra pura al 50 % de N-[2-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)acetil]hidrazinil]carbonotioil]-2-fenilacetamida (147 mg, 0,16 mmol) se agitó en ácido sulfúrico enfriado con hielo (3 ml) durante 3 h. La solución transparente se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (10 ml) dando un sólido de color pardo, que se filtró al vacío y se lavó con agua seguido de heptano. El sólido de color pardo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida racémica (33 mg, 44 %, **Ejemplo 15** en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s a, 2 H), 7,16 - 7,42 (m, 5 H), 3,79 (s, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, J = 12,35 Hz, 1 H), 2,16 (s, 4 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 1,41 - 1,64 (m, 2 H). m/z (APCI⁺) para C₂₀H₂₂N₆O₂S₂ 443,0 (M+H)⁺. 20 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak OJ-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 40 % en CO₂ mantenido a 12 MPa. Un caudal de 3 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 4,54 minutos y Tr (Pico 2) = 7,67 minutos.

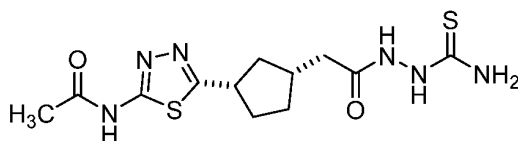
Ejemplo 16 (Pico 1): 6,89 mg, > 99 % ee (-). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s a, 2 H), 7,16 - 7,42 (m, 5 H), 3,79 (s, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, J = 12,35 Hz, 1 H), 2,16 (s, 4 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 1,41 - 1,64 (m, 2 H). m/z (APCI⁺) para C₂₀H₂₂N₆O₂S₂ 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 14 (Pico 2): 6,98 mg, > 99 % ee (+). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,46 (s a, 2 H), 7,16 - 7,42 (m, 5 H), 3,79 (s, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,34 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, J = 12,35 Hz, 1 H), 2,16 (s, 4 H), 1,78 - 1,99 (m, 2 H), 1,41 - 1,64 (m, 2 H). m/z (APCI⁺) para C₂₀H₂₂N₆O₂S₂ 443,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17 (Esquema C): Preparación de N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida

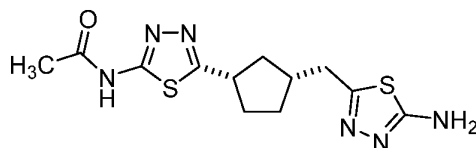


Etapas 1: Preparación de *N*-(5-((*cis*)-3-[2-(2-carbamotioilhidrazinil)-2-oxoetil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



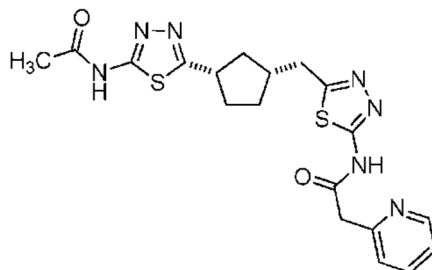
5 A una solución de ácido {(*cis*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético (700 mg, 2,60 mmol) en DMF seca (10 ml) se le añadieron HBTU (1,51 g, 3,90 mmol) y Et₃N (0,73 ml, 5,20 mmol). La solución resultante de color amarillo transparente se agitó durante 1 h antes de añadirse tiósemicarbazida (359 mg, 3,90 mmol) y después, la solución se agitó durante una noche. La reacción se concentró para dar una suspensión de color amarillo a la cual se le añadió CH₂Cl₂ (40 ml) para proporcionar un sólido de color crema. El sólido se filtró al vacío y se lavó con CH₂Cl₂ y se secó para dar *N*-(5-((*cis*)-3-[2-(2-carbamotioilhidrazinil)-2-oxoetil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (671 mg, 75 %) en forma de un polvo de color blanco. *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₈N₆O₂S₂ 343,05 (M+H)+.

Etapas 2: Preparación de *N*-(5-((*cis*)-3-[5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



15 Se agitó *N*-(5-((*cis*)-3-[2-(2-carbamotioilhidrazinil)-2-oxoetil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (671 mg, 1,96 mmol) en ácido sulfúrico enfriado con hielo (3 ml) durante 3 h. La solución transparente se añadió lentamente a una solución acuosa enfriada con hielo de NaHCO₃ para ajustar a pH ~ 8 (Precaución - desprendimiento vigoroso de gas). El sólido resultante se filtró al vacío y se lavó bien con agua para dar *N*-(5-((*cis*)-3-[5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (449 mg, 71 %) en forma de un polvo de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,96 (s, 2 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 2,88 (d, *J* = 7,30 Hz, 2 H), 2,23 - 2,39 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 4 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 1,42 - 1,58 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₆N₆OS₂ 325,05 (M+H)+.

20 Etapas 3: Preparación de *N*-[5-((1*R*,3*S*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (Ejemplo 17)



25 A una solución de *N*-(5-((*cis*)-3-[5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida (95 mg, 0,29 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadieron HBTU (136 mg, 0,352 mmol) y Et₃N (0,1 ml, 0,732 mmol) y clorhidrato del ácido 2-piridilacético (61 mg, 0,352 mmol). La solución resultante de color pardo transparente se agitó durante 2 h a 50 °C. La purificación por HPLC preparativa proporcionó *N*-[5-((1*R*,3*S*)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida racémica (52 mg, 40 %, Ejemplo 18 en forma de un polvo de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (s a, 2 H), 8,49 (d, *J* = 4,03 Hz, 1 H), 7,77 (td, *J* = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7,82 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 7,03, 5,32 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, *J* = 1,00 Hz, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₁N₇O₂S₂ 444,1 (M+H)+.

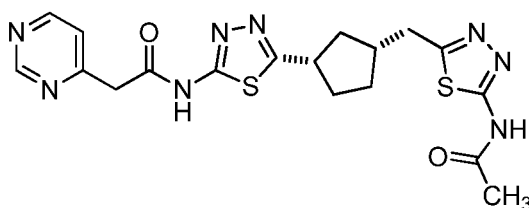
30 40 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral

analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak OJ-H (columna de 4,6 mm x 250 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 30 % en CO₂ mantenido a 12 MPa. Un caudal de 3 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 3,47 minutos y Tr (Pico 2) = 4,72 minutos.

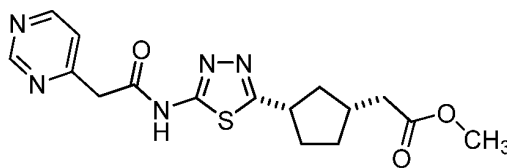
5 **Ejemplo 17** (Pico 1): 16,78 mg, > 99 % ee (-). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (s a, 2 H), 8,49 (d, J = 4,03 Hz, 1 H), 7,77 (td, J = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 7,03, 5,32 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 1,00 Hz, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H). m/z (APCI+) para C₁₉H₂₁N₇O₂S₂ 444,1 (M+H)+.

10 **Ejemplo 19** (Pico 2): 16,86 mg, ~ 99 % ee (+). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,50 (s a, 2 H), 8,49 (d, J = 4,03 Hz, 1 H), 7,77 (td, J = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 7,82 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 7,03, 5,32 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,43 - 3,58 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 1,00 Hz, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,05 - 2,21 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H). m/z (APCI+) para C₁₉H₂₁N₇O₂S₂ 444,1 (M+H)+.

Ejemplo 20 (Esquema D): Preparación de N-{5-[(1R,3S)-3-{[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida

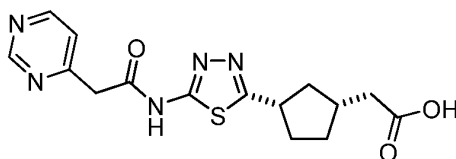


15 **Etapa 1: Preparación de 2-((cis)-3-(5-(2-pirimidin-4-il)acetamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)acetato de metilo**



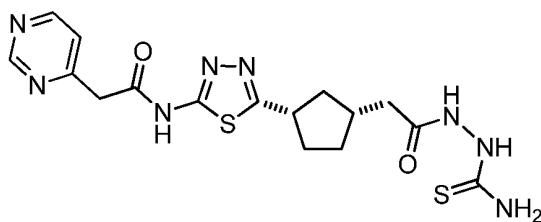
A una mezcla de metil-[(*cis*)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil]acetato (241 mg, 1,0 mmol) y HATU (480 mg, 1,2 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) se le añadió Et₃N (0,28 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente. Después, la mezcla resultante se trató con ácido 2-(pirimidin-4-il)acético (152 mg, 1,1 mmol) y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente.
20 La solución resultante de color naranja se diluyó con agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar un sólido de color amarillo. La purificación por cromatografía ultrarrápida con un gradiente de MeOH al 0 % - 30 % en CH₂Cl₂ proporcionó el compuesto del título (185 mg, rendimiento del 51 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9,16 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 5,29 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 5,04 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 3,62 (s, 3 H), 3,47 - 3,56 (m, 1 H), 2,34 - 2,48 (m, 4 H), 2,11 - 2,26 (m, 1 H), 1,79 - 2,05 (m, 2 H), 1,38 - 1,58 (m, 2 H). m/z (APCI+) para C₁₆H₁₉N₅O₃S 362,2 (M+H)+.
25

Etapa 2: Preparación de ácido 2-((cis)-3-(5-(2-pirimidin-4-il)acetamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)acético



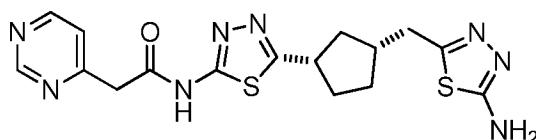
Se disolvió metil-2-((*cis*)-3-(5-(2-pirimidin-4-il)acetamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-ciclopentil)acetato (1,27 g, 3,52 mmol) en una mezcla de MeOH (20 ml) y agua (10 ml). Después, se añadió LiOH (674 mg, 28,2 mmol) al éster metílico a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó para retirar MeOH y la mezcla resultante se diluyó con agua. Después, el producto en bruto se lavó con EtOAc y la capa ac. se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 3. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para producir ácido 2-((*cis*)-3-(5-(2-pirimidin-4-il)acetamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)acético en forma de un sólido de color amarillo (238 mg, 19,5 %). m/z (APCI+) para C₁₅H₁₇N₅O₃S 348,2 (M+H)+.
30

35 **Etapa 3: Preparación de N-5-((cis)-3-(2-(2-carbamotiilhidrazinil)-2-oxoetil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(pirimidin-4-il)acetamida**



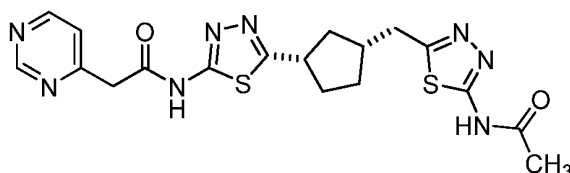
A una mezcla de ácido 2-((*cis*)-3-(5-(2-pirimidin-4-il)acetamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)acético (238 mg, 0,69 mmol) y HATU (412 mg, 1,03 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió Et₃N (0,19 ml, 1,37 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla resultante se trató con tiosemicarbazida (96 mg, 1,03 mmol) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para retirar DMF. El producto en bruto se diluyó con CH₂Cl₂ y el sólido resultante se retiró por filtración. El compuesto del título se transfirió inmediatamente a un matraz para utilizarse en la etapa de deshidratación (etapa 4). *m/z* (APCI+) para C₁₆H₂₀N₈O₂S₂ 421,05 (M+H)+.

Etapa 4: Preparación de N-(5-((*cis*)-3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-metil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(pirimidin-4-il)acetamida



Se trató N-(5-((*cis*)-3-(2-(2-carbamotioilhidrazinil)-2-oxoetil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(pirimidin-4-il)acetamida con ácido sulfúrico puro a 0 °C. Después de 3 h a 0 °C, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución de NaHCO₃ ac. enfriada con hielo. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar N-(5-((*cis*)-3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-metil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(pirimidin-4-il)acetamida (118 mg, 38 %) en forma de un sólido de color amarillo. *m/z* (APCI+) para C₁₆H₁₈N₈OS₂ 403,2 (M+H)+.

Etapa 5: Preparación de N-{5-[(*cis*)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida (Ejemplo 20)



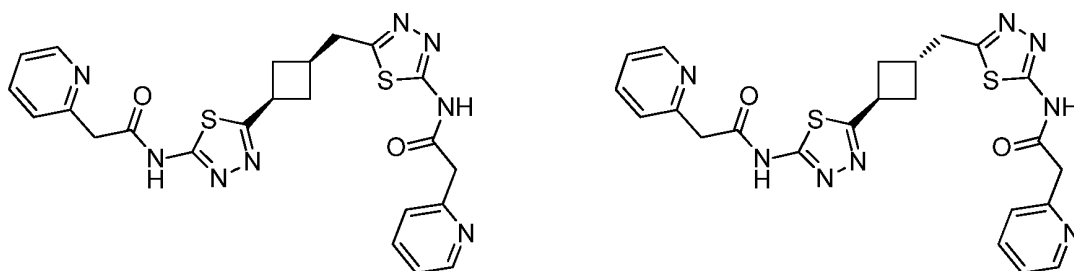
Se disolvió N-(5-((*cis*)-3-((5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-metil)ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(pirimidin-4-il)acetamida (118 mg, 0,293 mmol) en AcOH (1 ml) y se trató con Ac₂O (56 µl, 0,586 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con MeCN:agua (5:95 a 95:5) para dar N-{5-[(*cis*)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida racémica en forma de un sólido de color naranja (26 mg, 20 %).

26 mg se sometieron a separación quiral mediante SFC para proporcionar ambos enantiómeros. La separación quiral analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak OJ-H (columna de 4,6 mm x 100 mm, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 20 % en CO₂ mantenido a 12 MPa. Un caudal de 4 ml/min dio un Tr (Pico 1) = 1,68 minutos y Tr (Pico 2) = 1,95 minutos.

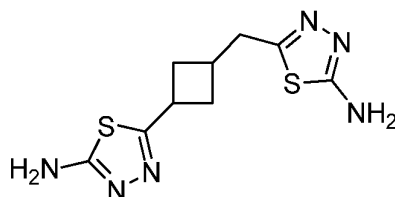
Ejemplo 21 (Pico 1): 7,56 mg, > 99 % ee (-). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,76 (dd, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,50 (dc, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 2H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 4H), 1,77 - 1,95 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 2H). *m/z* (APCI+) para C₁₈H₂₀N₈O₂S₂ 445,2 (M+H)+.

Ejemplo 20 (Pico 2): 7,96 mg, ~ 92 % ee (+). RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 8,76 (dd, *J* = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,50 (dc, *J* = 10,4, 8,1 Hz, 1H), 3,06 (dd, *J* = 7,3, 2,5 Hz, 2H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 2,21 - 2,34 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 4H), 1,77 - 1,95 (m, 2H), 1,43 - 1,60 (m, 2H). *m/z* (APCI+) para C₁₈H₂₀N₈O₂S₂ 445,2 (M+H)+.

Ejemplo 22 y Ejemplo 23 (Esquema E): Preparación de 2-(piridin-2-il)-N-{5-[(*cis*)-3-[[5-(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (Ejemplo 22) y 2-(piridin-2-il)-N-{5-[(*trans*)-3-[[5-(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (Ejemplo 23)

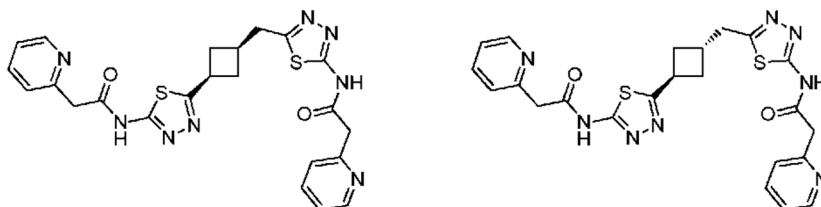


Etapa 1: Preparación de 5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-amina



- 5 Se suspendieron ácido 3-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)ciclobutanocarboxílico (preparado como en el documento WO2005019221 como mezcla de isómeros *cis* a *trans* 4:1) (2,3 g, 10,74 mmol) y tiosemicarbazida (2,17 g, 23,60 mmol) en POCl_3 (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 h, tiempo durante el cual, la suspensión se volvió una solución de color amarillo transparente. La mezcla se dejó enfriar, se evaporó al vacío, y se sometió a azeotropía tres veces con tolueno para retirar residuos POCl_3 . El aceite resultante de color ámbar se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO_3 (100 ml). La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó bien con agua y heptanos para dar 5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-amina (1,34 g, 46 %) en forma de un polvo castaño como una mezcla 4:1 de isómeros *cis* a *trans*. m/z (APCI+) para $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}_2$ 269,05 (M+H)+.

Etapa 2: Preparación de 2-(piridin-2-il)-N-[5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamida (Ejemplo 22) y 2-(piridin-2-il)-N-[5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamida (Ejemplo 23)



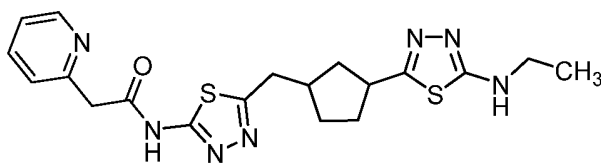
- 15 A una solución de 5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-amina (200 mg, 7,45 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadieron HBTU (865 mg, 2,24 mmol), Et_3N (0,42 ml, 2,98 mmol) y clorhidrato del ácido 2-piridilacético (284 mg, 1,64 mmol). La solución resultante de color amarillo transparente se agitó durante 2 h a 50 °C, después se purificó por HPLC preparativa para dar una mezcla de *cis*- y *trans*-2-(piridin-2-il)-N-[5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamida (113 mg, 30 %) en forma de un sólido de color pardo.

- 20 Los isómeros *cis* y *trans* se separaron mediante SFC para proporcionar ambos diastereómeros. La separación analítica mediante SFC se realizó usando una columna Chiralpak OJ-H (4,6 mm x 150 mm columna, tamaño de partícula de 5 micrómetros), que eluyó con MeOH al 40 % en CO_2 mantenido a 12 MPa. Un caudal de 4 ml/min dio un $\text{Tr}_{(\text{Pico } 1, \text{ Cis})} = 1,34$ minutos y $\text{Tr}_{(\text{Pico } 2, \text{ Trans})} = 1,72$ minutos.

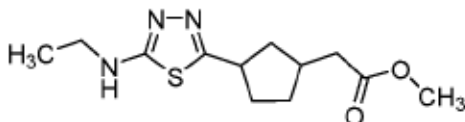
- 25 2-(piridin-2-il)-N-[5-[[3-(5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamida (**Ejemplo 22**) >99 % de (61,5 mg, 54 %) en forma de un polvo de color crema. RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,65 (s a, 2 H), 8,49 (d, $J = 4,28$ Hz, 2 H), 7,77 (t, $J = 7,52$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 7,70$ Hz, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,74 (s, 1 H), 3,12 (d, $J = 7,34$ Hz, 2 H), 2,69 (s a, 1 H), 2,52 - 2,61 (m, 2 H), 2,06 (d, $J = 10,88$ Hz, 2 H). m/z (APCI+) para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$ 507,1 (M+H)+

- 30 2-(piridin-2-il)-N-[5-[[3-(5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclobutil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]acetamida (**Ejemplo 23**) 98 % de (12,3 mg, 11 %) en forma de un polvo de color crema. RMN^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,66 (s a, 2 H), 8,49 (d, $J = 4,03$ Hz, 2 H), 7,76 (t, $J = 7,03$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J = 7,70$ Hz, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 3,87 - 4,08 (m, 5 H), 3,23 (d, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,21 - 2,34 (m, 2 H). m/z (APCI+) para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_8\text{O}_2\text{S}_2$ 507,1 (M+H)+

Ejemplo 24 (Esquema F): Preparación de N-[5-[[3-(5-[[3-(5-[[3-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)ciclopentil]metil]-1,3,4-thiadiazol-2-yl]-2-(piridin-2-il)acetamida

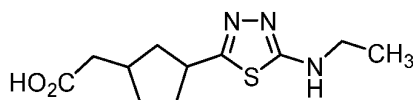


Etapa 1: Preparación de {3-[(*cis*)-5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo



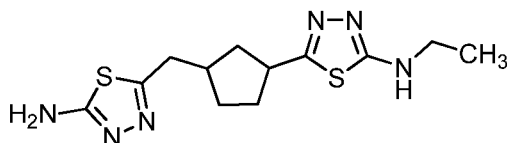
- 5 Se suspendieron ácido 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-ciclopentanocarboxílico (500 mg, 2,68 mmol) y 4-etil-3-tiosemicarbazida (320 mg, 2,68 mmol) en POCl₃ (8 ml) y se calentaron a reflujo durante 40 min, tiempo después del cual la suspensión se volvió una solución de color amarillo transparente. La mezcla se dejó enfriar, se evaporó al vacío y después se sometió a azeotropía tres veces con tolueno para retirar residuos de POCl₃. El aceite resultante de color ámbar se inactivó cuidadosamente con una solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y después se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml).
 10 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para dar {3-[(*cis*)-5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo, (325 mg, 45 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,68 (s, 3 H) 3,29 - 3,47 (m, 3 H) 2,33 - 2,48 (m, 4 H) 2,10 - 2,24 (m, 1 H) 1,81 - 2,07 (m, 2 H) 1,40 - 1,56 (m, 2 H) 1,32 (t, *J* = 7,21 Hz, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₉N₃O₂S 270,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de ácido {(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético



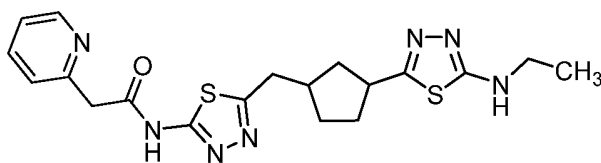
- 15 A una solución de {3-[(*cis*)-5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acetato de metilo (325 mg, 1,21 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió una solución 3 M de LiOH (0,81 ml, 2,41 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró para retirar el MeOH, después se acidificó a pH ~ 4 con AcOH 1 M. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) seguido de CH₂Cl₂:MeOH (95:5, 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se evaporaron al vacío para producir ácido {(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético (289 mg, 94 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,33 - 3,51 (m, 3 H), 2,40 - 2,61 (m, 3 H), 2,15 - 2,29 (m, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,93 (dd, *J* = 8,74, 4,83 Hz, 1 H), 1,47 - 1,63 (m, 2 H), 1,41 (t, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₁H₁₇N₃O₂S 256,1 (M+H)⁺.
 20

Etapa 3: Preparación de 5-[(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-*N*-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina



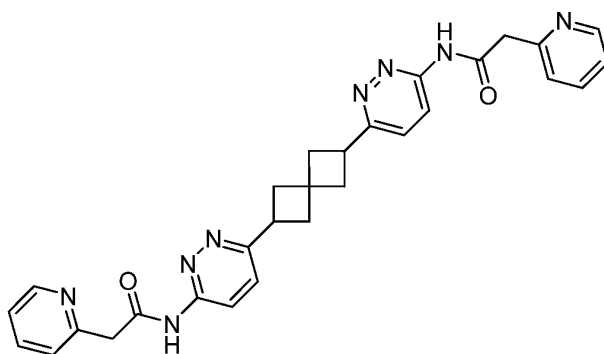
- 25 Se suspendieron ácido {(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}acético (289 mg, 1,13 mmol) y tiosemicarbazida (104 mg, 1,13 mmol) en POCl₃ (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 h, tiempo después del cual la suspensión se volvió una solución de color amarillo transparente. La mezcla se dejó enfriar, se evaporó al vacío y después se sometió a azeotropía tres veces con tolueno para retirar residuos de POCl₃. El aceite resultante de color ámbar se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (100 ml) y se basificó con amoníaco 0,88 N. El aceite resultante se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml), después CH₂Cl₂:MeOH (95:5, 3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar 5-[(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-*N*-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (175 mg, 50 %) en forma de un sólido de color crema. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 (t, *J* = 5,07 Hz, 1 H), 6,97 (s, 2 H), 3,34 (m, *J* = 9,80 Hz, 1 H), 3,16 - 3,29 (m, 2 H), 2,81 - 2,93 (m, 2 H), 2,15 - 2,47 (m, 2 H), 2,03 (m, *J* = 11,90, 7,20 Hz, 1 H), 1,70 - 1,90 (m, 2 H), 1,34 - 1,52 (m, 2 H), 1,14 (t, *J* = 1,00 Hz, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₂H₁₈N₆S₂ 311,10 (M+H)⁺.
 30
 35

Etapa 4: Preparación *N*-[5-[(*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida



5 A una solución de 5-((*cis*)-3-[(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]ciclopentil)-*N*-etil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (88 mg, 0,28 mmol) en DMF seca (2 ml) se le añadieron HBTU (164 mg, 0,424 mmol), Et₃N (0,08 ml, 0,566 mmol) y clorhidrato del ácido 2-piridilacético (54 mg, 0,311 mmol). La solución resultante de color transparente se agitó durante 2 h a 50 °C, después se purificó por HPLC preparativa para dar un sólido que se suspendió en heptanos, se filtraron y se secaron para dar *N*-[5-((*cis*)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (36 mg, 30 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,65 (s a, 1 H), 8,47 - 8,52 (m, 1 H), 7,77 (td, *J* = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,50 (t, *J* = 5,20 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 7,70 Hz, 1 H), 7,28 (dd, *J* = 6,60, 5,01 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 3,05 (d, *J* = 7,34 Hz, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,14 (t, *J* = 7,15 Hz, 3 H). *m/z* (APCI+) para C₁₉H₂₃N₇OS₂ 430,10 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 25 (Esquema G): Preparación de *N,N'*-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildipiridazme-6,3-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida]**

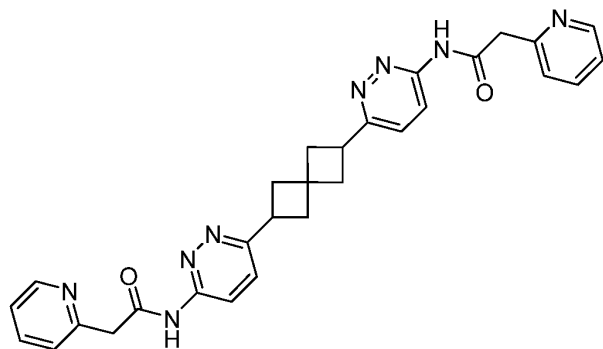


15 **Etapa 1: Preparación de 2,6-diyodoespiro[3.3]heptanos**



20 Una solución de ácido espiro[3.3]heptano-2,6-dicarboxílico (2,5 g, 11,0 mmol), diyodohidantoína (11,4 g, 29,9 mmol) en 1,2-dicloroetano (136 ml) en una atmósfera de nitrógeno se irradió con una lámpara de halógeno de 500 W durante 30 h. La reacción se vertió en Na₂SO₃ saturado (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con Na₂SO₃ saturado (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0 % - 25 % en heptanos para proporcionar 2,6-diyodoespiro[3.3]heptanos (1,7 g, 36 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,32 (quint., *J* = 8 Hz, 2 H), 2,81 - 2,88 (m, 4 H), 2,59 - 2,70 (m, 4 H).

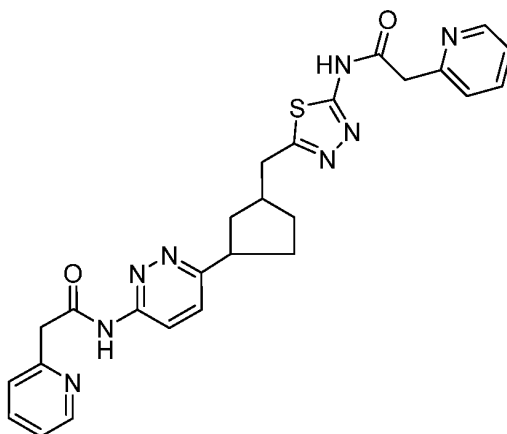
Etapa 2: Preparación de *M,M'*-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildipiridazina-6,3-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida]



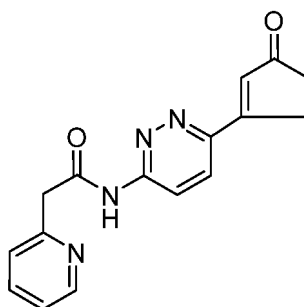
25 A una suspensión de polvo de Zn (386 mg, 5,75 mmol) en THF desgasificado seco (0,58 ml) se le añadió 1,2-dibromoetano (26 µl, 0,21 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se calentó con una pistola de calor durante aproximadamente 30 s hasta que se observó el desprendimiento de gas de la solución, que indicó la

activación del Zn. Este procedimiento se repitió dos veces, antes la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de la adición de TMSCl (22 μ l, 0,17 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió una solución de 2,6-diiodoespiro[3.3]heptanos (500 mg, 1,44 mmol) en THF (1,4 ml) a la solución de Zn y después, la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 6 h. Después de dejar que el Zn se asentara, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa en una mezcla de N-(6-yodopiridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-acetamida (489 mg, 1,44 mmol), Pd₂(dba)₃ (266 mg, 0,29 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (175 mg, 0,58 mmol) en THF (5,2 ml). La mezcla de reacción se lavó abundantemente con nitrógeno y se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de una solución ac. de NH₄Cl (que contenía NH₄OH al 10 %). La mezcla se agitó durante 1 h, se extrajo con CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La CLEM en bruto mostró aprox. un 10 % de formación de producto. El material se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildipiridazina-6,3-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida] (6,8 mg, 1 %) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8,52 (d, J = 4 Hz, 2 H), 8,37 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,81 - 7,84 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 12 Hz, 2 H), 7,47 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 4,04 (s, 4 H), 3,74 (quint., J = 8 Hz, 2 H), 2,45 - 2,72 (m, 2 H), 2,48 - 2,54 (m, 2 H), 2,39 - 2,44 (m, 2 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H). m/z (APCI+) para C₂₉H₂₈N₈O₂ 521,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 26 (Esquema H): Preparación de 2-(piridin-2-il)-N-[5-[(3-[6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

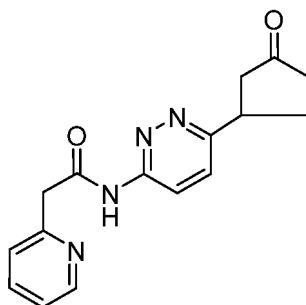


Etapa 1: Preparación de N-[6-(3-oxociclopent-1-en-1-il)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida



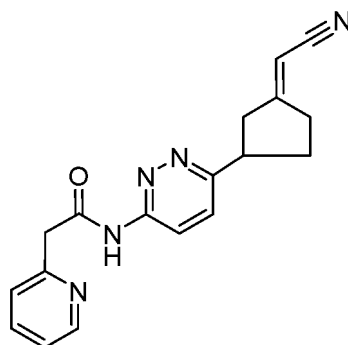
A un matraz de presión de 100 ml cargado con N-(6-bromopiridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)-acetamida (5 g, 17,1 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclopent-2-en-1-ona (10,7 g, 51,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (1,39 g, 1,71 mmol) y CsF 13,0 g, 85,4 mmol) se le añadieron THF (142 ml) y agua (22,9 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min a temperatura ambiente con agitación y burbujeo de nitrógeno, el recipiente de reacción se colocó en un baño de arena precalentado a 100 °C detrás de un protector contra explosiones. Después de 18 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con 750 ml de CH₂Cl₂ y se dejó agitar durante 15 min. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 - 5 % en EtOAc para proporcionar N-[6-(3-oxociclopent-1-en-1-il)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (3,75 g, 75 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,69 - 8,72 (m, 1 H), 8,56 (d, J = 8 Hz, 2 H), 7,78 - 7,82 (m, 2 H), 7,35 - 7,39 (m, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,27 - 3,29 (m, 2 H), 2,62 - 2,65 (m, 2 H). m/z (APCI+) para C₁₆H₁₄N₄O₂ 295,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: Preparación de N-[6-(3-oxociclopentil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida



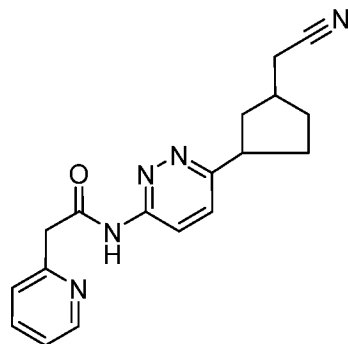
Se colocó *N*-[6-(3-oxociclopent-1-en-1-il)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (1,5 g, 5,1 mmol) en una bomba Parr de acero inoxidable de 500 ml y se añadió MeOH (255 ml) seguido de Pd/C (E101, 10 %, húmedo, 150 mg). La reacción se agitó durante 7 h a una presión de H₂ de 0,4 MPa. La CLEM indicó una conversión de aproximadamente el 50 %. Se añadió una porción adicional de Pd/C (150 mg) y la reacción se agitó durante un adicional de 18 h a 50 °C a una presión de H₂ de 0,6 MPa. La CLEM indicó la conversión completa al producto deseado con aproximadamente una sobrerreducción del 10 %. La reacción se filtró a través de un lecho de Celite® y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 % - 5 % en EtOAc para proporcionar *N*-[6-(3-oxociclopentil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (877 mg, 58 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ ppm 8,68 - 8,70 (m, 1 H), 8,44 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 3 H), 4,06 (s, 2 H), 3,66 - 3,71 (m, 1 H), 2,66 - 2,76 (m, 2 H), 2,46 - 2,53 (m, 2 H), 2,18 - 2,40 (m, 2 H). *m/z* (APCI+) para C₁₆H₁₆N₄O₂ 297,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: Preparación de *N*-{6-[(3*E*)-3-(cianometilideno)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida



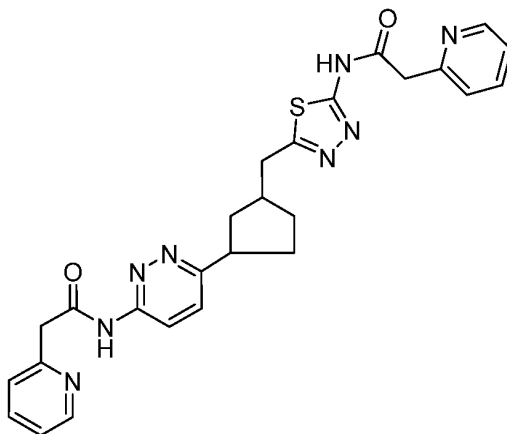
A una suspensión de NaH (65,8 mg, suspensión al 60 %, 1,65 mmol) en THF (4,2 ml) se le añadió de una manera gota a gota dietil(cianometil)fosfonato (292 mg, 1,65 mmol) a 0 °C. Después de agitarse durante 10 min a temperatura ambiente, la solución se diluyó con THF (5 ml) y después se añadió en una porción *N*-[6-(3-oxociclopentil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida (250 mg, 0,84 mmol). Después de 3 h, la reacción estaba limpia y se completó mediante CLEM y TLC. La reacción se detuvo con NH₄Cl ac. saturado y se extrajo con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 % - 5 % en EtOAc para proporcionar *N*-{6-[(3*E*)-3-(cianometilideno)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida (245 mg, 91 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,30 (s a, 1 H), 8,48 - 8,50 (m, 1 H), 8,22 - 8,24 (m, 1 H), 7,74 - 7,76 (m, 1 H), 7,63 - 7,76 (m, 1 H), 7,40 - 7,42 (m, 1 H), 7,27 - 7,28 (m, 1 H), 5,23 - 5,25 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,52 - 3,56 (m, 1 H), 2,65 - 2,91 (m, 4 H), 2,23 - 2,27 (m, 1 H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H). *m/z* (APCI+) para C₁₈H₁₇N₅O 320,1 (M+H)⁺.

Etapa 4: Preparación de *N*-{6-[3-(cianometil)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida



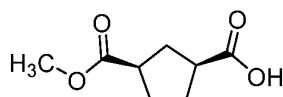
A una solución en agitación de *N*-{6-[(3*E*)-3-(cianometilideno)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida (100 mg, 0,31 mmol) en THF (6,26 ml) a -78 °C se le añadió L-Selectride (1,56 ml, 1 M en THF, 1,56 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante un adicional de 4 h. La reacción se detuvo con NH₄Cl ac. saturado y se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con CH₂Cl₂, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 % - 5 % en EtOAc para proporcionar *N*-{6-[(3-(cianometil)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida (85 mg, 91 %) como una mezcla 1:1 de diastereómeros *cis* y *trans*, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,61 - 8,63 (m, 1 H), 8,29 - 8,32 (m, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 3,32 - 3,45 (m, 2 H), 2,20 - 2,41 (m, 4 H), 1,64 - 2,01 (m, 5 H). *m/z* (APCI+) para C₁₈H₁₉N₅O 322,1 (M+H)⁺.

10 Etapa 5: Preparación de 2-(piridin-2-il)-*N*-{5-[(3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida



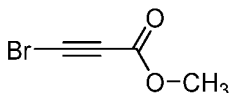
A un vial que contenía *N*-{6-[(3-(cianometil)ciclopentil]piridazin-3-il}-2-(piridin-2-il)acetamida (80 mg, 0,25 mmol) y tiosemicarbazida (25 mg, 0,27 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (250 µl). La suspensión resultante se colocó en un baño de arena precalentado a 70 °C momento en el cual se volvió homogénea. Después de 2 h, la reacción estaba completada aproximadamente al 80 %. La reacción se dejó en agitación durante un adicional de 2 h a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ para proporcionar el material en bruto, el cual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 % - 25 % en EtOAc para proporcionar 27 mg del aminotiadiazol intermedio y and 10 mg de material de partida recuperado. El aminotiadiazol se recogió en DMF (70 µl) y se añadieron el clorhidrato del ácido 2-piridilacético (23 mg, 0,13 mmol) y piridina (32,3 µl, 0,40 mmol). A esta mezcla se le añadió T3P (86,3 µl, 50 % en DMF, 0,15 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. La CLEM indicó el consumo completo del material de partida. La piridina se retiró al vacío, y el residuo se inactivó con NaHCO₃ ac. saturado. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOH al 0 % - 5 % en EtOAc para proporcionar 2-(piridin-2-il)-*N*-{5-[(3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (60 mg) como una mezcla 1:1 de diastereómeros *cis* y *trans*. El compuesto se evaluó mediante una variedad de procedimientos de purificación, aunque no se pudieron identificar condiciones para separar ninguno de los cuatro isómeros. La purificación adicional se realizó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 2-(piridin-2-il)-*N*-{5-[(3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida (3 mg, 2 %) en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,24 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 8,49 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 8,18 (d, *J* = 4 Hz, 1 H), 7,76 (t, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8 Hz, 2 H), 7,26 - 7,29 (m, 2 H), 3,99 (s, 4 H), 3,46 - 3,50 (m, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,05 - 3,10 (m, 2 H), 1,75 - 2,24 (m, 4 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,40 - 1,46 (m, 1 H). *m/z* (APCI+) para C₂₈H₂₆N₈O₂S 515,1 (M+H)⁺.

35 Preparación 1. Preparación de ácido (*cis*)-3-(metoxicarbonil)ciclopentanocarboxílico

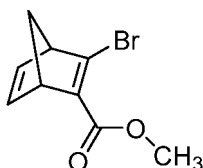


A una suspensión de *cis*-1,3-ciclopentanodicarboxílico anhídrido (3,0 g, 21 mmol) en MeOH (35 ml) se le añadió en porciones metóxido sódico (1,2 g, 21 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 h, se evaporó la solución transparente resultante, se basificó con NaOH 1 M y se lavó con EtOAc dos veces. Después, la capa ac. se acidificó con HCl 1 N a pH ~ 2 y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron para dar ácido (*cis*)-3-(metoxicarbonil) ciclopentanocarboxílico (2,7 g, 75 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,70 (s, 3 H), 2,76 - 2,94 (m, 2 H), 2,28 (dt, *J* = 13,3, 8,0 Hz, 1 H), 2,15 (dt, *J* = 13,3, 9,1 Hz, 1 H), 1,89 - 2,07 (m, 4 H). *m/z* (APCI+) para C₈H₁₂O₄ 173,2 (M+H)⁺.

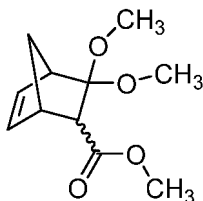
40

Preparación 2. Preparación de 3-bromopropiolato de metilo

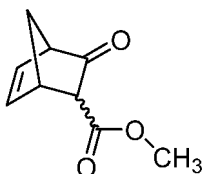
5 Al propiolato de metilo (60 g, 713,6 mmol) disuelto en acetona (2 l) se le añadió *N*-bromosuccinimida (147,22 g, 827,13 mmol), seguido de nitrato de plata (12,12 g, 71,37 mmol). Se observó una ligera exotermia con el aumento de la temperatura de reacción de 21 - 32 °C antes de que la mezcla de reacción se dejara agitar a temperatura ambiente durante una noche. La suspensión resultante de color gris se evaporó a sequedad al vacío, se añadió pentano (100 ml) y se filtró a través de Celite®, lavándose con más pentano. Este procedimiento se realizó dos veces más y después los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar 113 g de 3-bromopropiolato de metilo (rendimiento del 98 %) que contenía aproximadamente el 10 % del material de partida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 (s, 3 H).

10 Preparación 3. Preparación de 3-bromobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metilo

15 Se disolvieron 3-bromopropiolato de metilo e (113 g, 698 mmol) y ciclopentadieno recién partido (92 g, 1,39 mol) en tolueno (570 ml) y se calentaron a 90 °C, en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el tolueno se evaporó al vacío para dar un aceite de color pardo oscuro. Este se sometió a azeotropía tres veces con acetonitrilo para retirar el exceso de dicitlopentadieno, dando el compuesto del título (119 g, rendimiento del 74 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,88 - 6,94 (m, 1 H), 6,85 (ddd, *J* = 5,2, 3,1, 1,0 Hz, 1 H), 4,00 (dcd, *J* = 2,8, 1,7, 0,8 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,69 (ddtd, *J* = 3,2, 2,4, 1,5, 0,7 Hz, 1 H), 2,32 (dt, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1 H), 2,13 (dt, *J* = 6,7, 1,7 Hz, 1 H).

Preparación 4. Preparación de 3,3-dimetoxibiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo

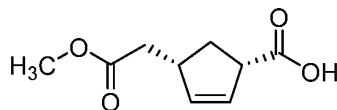
20 Se disolvió 3-bromobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metilo (119,0 g, 519,5 mmol) en MeOH (1 l) y se añadió metóxido sódico (289 ml de una solución al 30 % en MeOH) y la reacción se calentó a reflujo durante 45 min y después se añadió NaHCO₃ ac. saturado (500 ml), seguido de agua (500 ml) y TBME (1 l). La capa de TBME se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con TBME (1 l). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar 3,3-dimetoxibiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (75,0 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,60 (dd, *J* = 5,7, 2,8 Hz, 0,5 H), 6,25 (dd, *J* = 5,6, 3,0 Hz, 0,5 H), 6,13 - 6,18 (m, 0,5 H), 6,07 (dd, *J* = 5,6, 3,1 Hz, 0,5 H), 3,67 (d, *J* = 18,5 Hz, 3 H), 3,40 (s, 1,5 H), 3,31 (s, 1,5 H), 3,24 (s, 1,5 H), 3,17 (s, 1,5 H), 3,06 (d, *J* = 3,4 Hz, 0,5 H), 2,92 - 3,04 (m, 2 H), 2,50 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,5 H), 2,18 (ddt, *J* = 9,0, 1,6, 0,9 Hz, 0,5 H), 1,67 - 1,73 (m, 0,5 H), 1,63 (dc, *J* = 9,1, 2,2 Hz, 1 H).

30 Preparación 5. Preparación de 3-oxobiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo

35 Se disolvió 3,3-dimetoxibiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (75,0 g, 353,37 mmol) en THF (400 ml) y se añadió HCl 2 M (400 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se diluyó con TBME (1000 ml) y las capas se separaron. La capa ac. se extrajo una vez más con TBME (1000 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío para dar 3-oxobiciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (55,0 g, 93 %), como una mezcla de diastereoisómeros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,77 (dd, *J* = 5,4, 2,7 Hz, 1 H), 6,03 - 6,09 (m, 1 H), 3,72 (d, *J* = 13,0 Hz, 3 H), 3,34 (dc, *J* = 2,8, 1,4 Hz, 1 H), 3,18 - 3,23 (m, 1 H), 3,16 (dt, *J* = 3,1, 0,7 Hz, 1 H), 2,14 (dddd, *J* = 9,6, 2,4, 1,4, 0,6 Hz, 1 H), 1,92

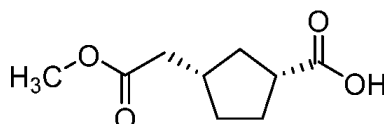
(dtd, $J = 9,1, 1,5, 0,8$ Hz, 1 H).

Preparación 6. Preparación de ácido (cis)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopent-2-enocarboxílico



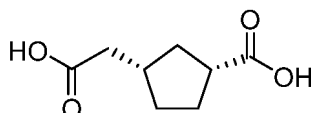
5 Se disolvió 3-oxobicyclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxilato de metilo (55,21 g, 332,24 mmol) en dioxano (600 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Después de la adición gota a gota de NaOH (2 M, 149,51 ml, 299,02 mmol) durante 30 min, la reacción se agitó durante un adicional de 30 min, antes de detenerse con HCl (3 M, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Después del secado de las capas orgánicas sobre MgSO₄, el disolvente se retiró a presión reducida para dar un aceite de color pardo purificado mediante evaporación en seco, eluyendo con CH₂Cl₂ puro, seguido de EtOAc al 10 %, después al 15 % y al 20 % en CH₂Cl₂. La evaporación de las fracciones apropiadas dio ácido (cis)-4-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopent-2-enocarboxílico (40,4 g, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,85 (dt, $J = 5,7, 2,3$ Hz, 1 H), 5,79 (dt, $J = 5,6, 2,2$ Hz, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,60 (ddc, $J = 9,0, 6,9, 2,4$ Hz, 1 H), 3,09 - 3,23 (m, 1 H), 2,36 - 2,55 (m, 3 H), 1,79 (dt, $J = 13,3, 6,5$ Hz, 1 H).

Preparación 7. Preparación de ácido (cis)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico



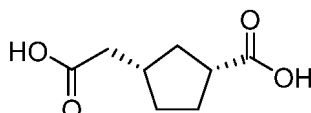
15 Se disolvió 3-oxobicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de (cis)-metilo (40,4 g, 219,3 mmol) en EtOAc (400 ml) y se añadió Pd al 10 % en peso/C (2 g, 5 % p/p con respecto al sustrato). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, en una atmósfera de hidrógeno de 0,34 MPa. Después el catalizador se retiró a través de filtración de una capa de Celite®, y el filtrado se evaporó, proporcionando un aceite de color amarillo pálido (41 g). La RMN ¹H indicó impurezas en trazas; se añadió heptano, y la suspensión se filtró y se evaporó para dar ácido (cis)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico (31 g, rendimiento del 76 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,67 (s, 3 H), 2,85 (ddd, $J = 8,8, 7,5, 1,5$ Hz, 1 H), 2,37 - 2,43 (m, 2 H), 2,15 - 2,37 (m, 2 H), 1,84 - 2,01 (m, 3 H), 1,49 (dt, $J = 12,6, 9,4$ Hz, 1 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H).

Preparación 8. Preparación de ácido (cis)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico



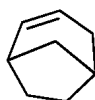
25 Se disolvió ácido (cis)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico (10,6 g, 56,93 mmol) en NaOH 2 M (56,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se acidificó con HCl concentrado con enfriamiento con hielo a pH ~ 4 y se agitó a temperatura ambiente durante una noche para permitir la cristalización. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 60 °C al vacío para dar ácido (cis)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (6,70 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (s, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 2,02 (dt, $J = 12,4, 7,4$ Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 2 H).

Preparación alternativa 8. Preparación de ácido (cis)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico



35 Se disolvió ácido (cis)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)ciclopentanocarboxílico (10,6 g, 56,93 mmol) en NaOH 2 M (56,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se acidificó con HCl concentrado con enfriamiento con hielo a aprox. pH 4 y se agitó a temperatura ambiente durante una noche para permitir la cristalización. El sólido resultante se retiró por filtración, se lavó bien con agua y se secó a 60 °C al vacío para dar ácido (cis)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (6,70 g, 68 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,00 (s, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 2,02 (dt, $J = 12,4, 7,4$ Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 2 H).

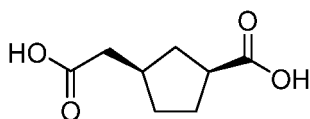
Preparación 9. Preparación de bicyclo[3.2.1]oct-2-eno



A una solución en agitación de norborneno (120 g, 1,27 mol) y cloruro de trietilbencil amonio (900 mg, 3,95 mmol) en CHCl_3 (129 ml) se le añadió NaOH ac. al 50 % (130 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua (130 ml) y la reacción se filtró. El precipitado se lavó con CH_2Cl_2 (aprox. 500 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar el producto en bruto, que se purificó por destilación para dar 3,4-diclorobiciclo[3.2.1]oct-2-eno (123 g, 54 %) en forma de un aceite de color amarillo.

A un disolvente bien agitado de NH_3 líquido (aprox. 500 ml) se le añadió en porciones Na (24 g, 1,04 mol) durante un periodo de 40 min a aprox. -65°C . Después de agitarse durante aprox. 20 min, se añadió de una manera gota a gota una solución de 3,4-diclorobiciclo[3.2.1]oct-2-eno (20 g, 0,11 mol) en *t*-BuOH (20 ml) y THF (20 ml). Durante la adición, se formó una gran cantidad de precipitado. La mezcla de reacción se agitó a aprox. -65°C durante un adicional de aprox. 3 h. La TLC (éter de petróleo, detectado por I_2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se calentó a aprox. 35°C , se añadió lentamente NH_4Cl sólido (30 g) y la reacción se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se vertió en un vaso de precipitados de 5 l, se añadió lentamente agua (300 ml) y la mezcla se agitó durante 20 min. El matraz de reacción se lavó cuidadosamente con EtOH para extinguir el sodio residual. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 500 ml), la capa orgánica se lavó con agua (200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío a aprox. 25°C para dar biciclo[3.2.1]oct-2-eno (8 g, ~ 80 % puro, punto de ebullición ~ 138°C , 66 %), en forma de un aceite de color amarillo pálido, que se usó sin purificación adicional (para referencias sobre la síntesis de la olefina, y una ruta alternativa que se ha empleado a partir de 4-vinilciclohex-1-eno, véase Tetrahedron Lett., 2004, 45, 9447 y Tetrahedron Lett., 1976, 16, 1257).

Preparación 10. Preparación de ácido (1S,3R)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico



A una mezcla bien agitada de biciclo[3.2.1]oct-2-eno (25 g, 231 mmol) y $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,04 g, 4,62 mmol) en MeCN (250 ml), EtOAc (250 ml) y agua (350 ml), se le añadió en porciones NaIO_4 (295 g, 231 mmol) a temperatura ambiente durante un periodo de aprox. 60 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aprox. 16 h. La TLC (éter de petróleo) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y la torta se lavó con EtOAc (aprox. 700 ml) y agua (300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para proporcionar un residuo gomoso (30 g). El residuo se disolvió en agua (aprox. 200 ml) y se basificó a pH ~10 con NaOH ac. 2 M. La solución acuosa se lavó con EtOAc (400 ml), se acidificó a pH ~4 y después se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a alto vacío para dar ácido (cis)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico racémico (26 g, > 90 % de pureza, 65 %) en forma de un sólido de color pardo pálido, que se sometió a separación SFC quiral.

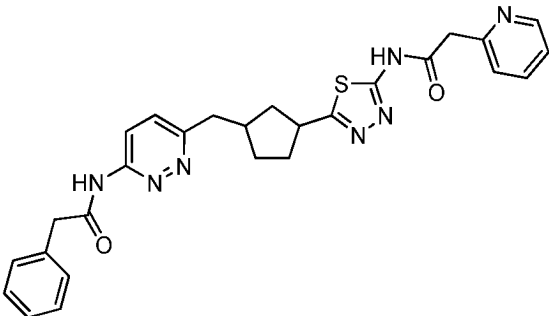
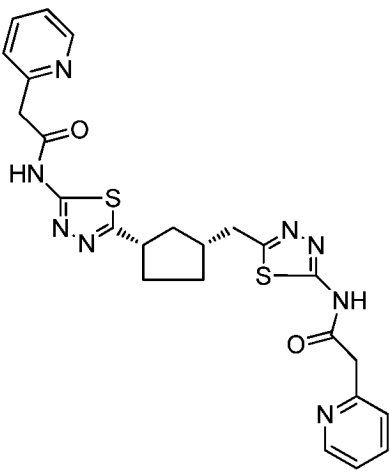
Un lote de 105 g de diácido racémico se sometió a separación quiral mediante SFC usando una columna Chiralcel AD-3 3 μm (4,6 x 100 mm) que eluyó con MeOH al 10 % a 12 MPa con un caudal de 4 ml/min.

Se obtuvo ácido (1R,3S)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (49,2 g) en forma de un sólido de color blanco como pico 1 ($T_r = 1,45$ min, > 99 % ee); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -7,1^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 2,02 (dt, $J = 12,4, 7,4$ Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 2 H).

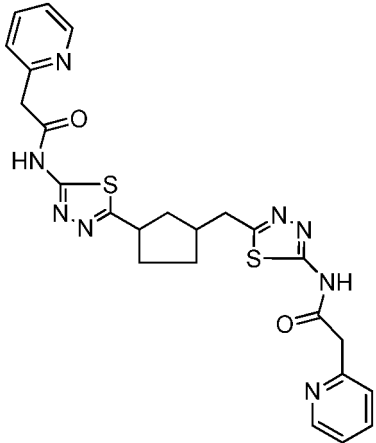
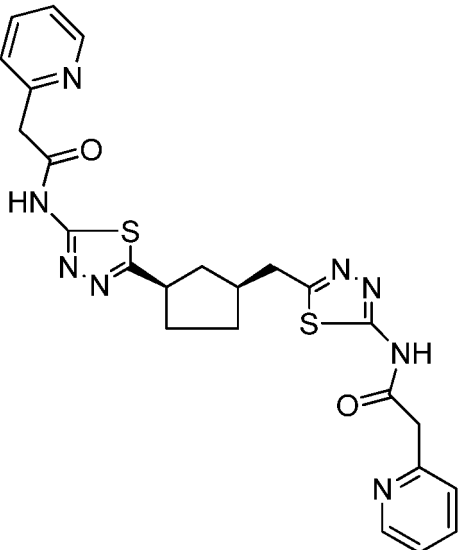
Se obtuvo ácido (1S,3R)-3-(carboximetil)ciclopentanocarboxílico (49 g) en forma de un sólido de color blanco como pico 2 ($T_r = 2,33$ min, > 99 % ee); $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +7,1^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH). RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,00 (s, 2 H), 2,61 - 2,78 (m, 1 H), 2,21 - 2,28 (m, 2 H), 2,10 - 2,21 (m, 1 H), 2,02 (dt, $J = 12,4, 7,4$ Hz, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 3 H), 1,14 - 1,38 (m, 2 H).

Los siguientes ejemplos se hicieron con cambios no críticos o sustituciones a los procedimientos ejemplificados que serían entendidos por un experto en la materia.

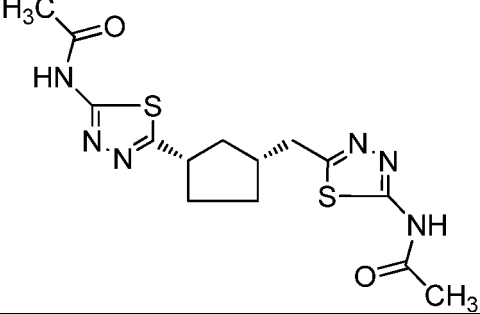
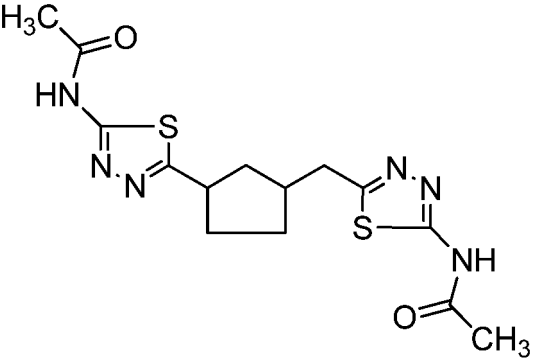
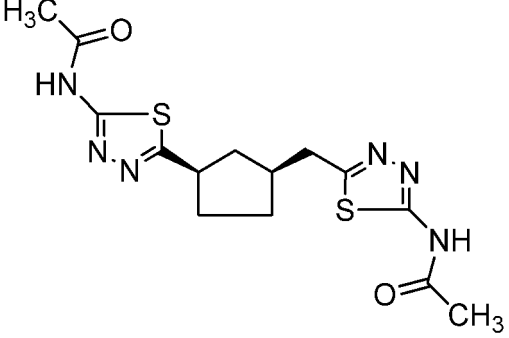
Tabla 1

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>1 (Esquema A)</p>  <p>(rac)-2-fenil-N-{6-[(cis)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il}acetamida</p>	514,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 4,78 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 7,76 (td, J = 7,68, 1,76 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 9,32 Hz, 1 H), 7,19 - 7,43 (m, 7 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 7,30 Hz, 2 H), 2,03 - 2,28 (m, 3 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).	Cis racémico
<p>2* (Esquema B)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-N-(5-[[1R,3S]-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	521,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,65 (s a, 2 H), 8,49 (d, J = 4,77 Hz, 2 H), 7,77 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, J = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, J = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,44 - 1,61 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,98 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 30 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.

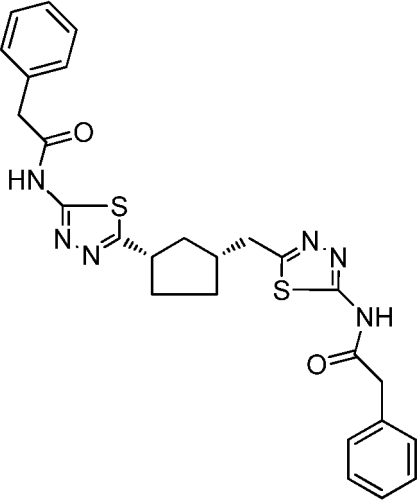
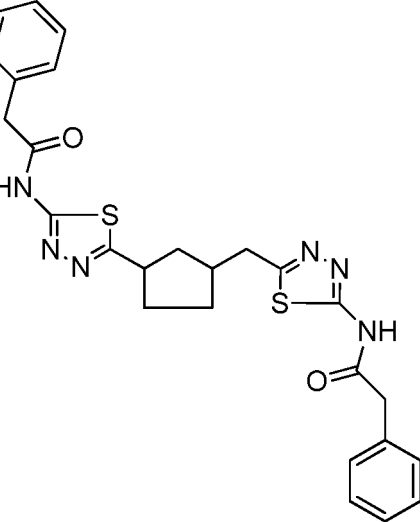
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>3 (Esquema B)</p>  <p>(rac)-2-(piridin-2-il)-N-(5-[[cis]-3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	521,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,68 (s, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,77 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, J = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, J = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,40 - 1,63 (m, 2 H).	Cis racémico
<p>4* (Esquema B)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-N-(5-[(1S,3R)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	521,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,68 (s, 2 H), 8,45 - 8,52 (m, 2 H), 7,77 (td, J = 7,6, 1,9 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,28 (ddd, J = 7,6, 4,9, 1,2 Hz, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,50 (dt, J = 10,3, 7,7 Hz, 1 H), 3,07 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 2,29 (dt, J = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (dtd, J = 15,9, 8,9, 7,7, 3,8 Hz, 1 H), 1,76 - 1,96 (m, 2 H), 1,40 - 1,63 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,60 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 30 % (p DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>5 (Esquema B)</p>			

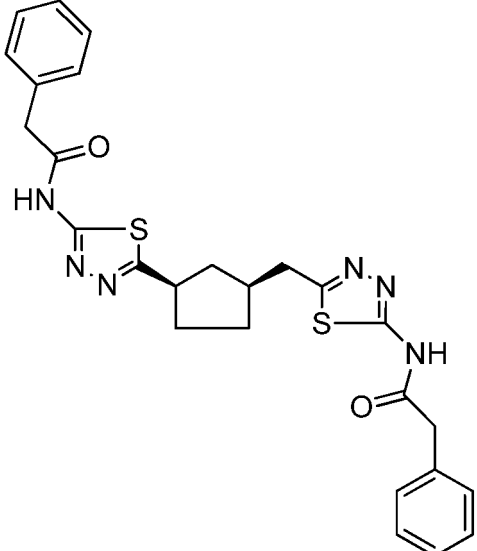
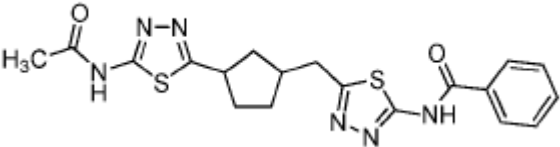
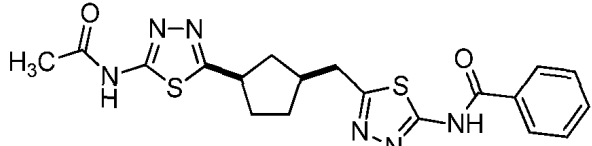
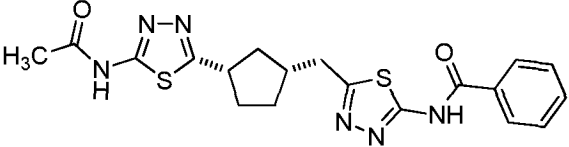
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>N-[5-(((1R,3S)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]acetamida</p>	367,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, <i>J</i> = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 3,30 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>6** (Esquema B)</p>  <p>(<i>rac</i>)-N-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]acetamida</p>	367,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, <i>J</i> = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>7 (Esquema B)</p>  <p>N-[5-(((1S,3R)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]acetamida</p>	367,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,38 (s, 2 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 2,42 (dc, <i>J</i> = 9,8, 7,6 Hz, 1 H), 2,29 (dt, <i>J</i> = 13,4, 7,0 Hz, 1 H), 2,16 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 6 H), 2,09 - 2,14 (m, 1 H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 4,62 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>8 (Esquema B)</p>			

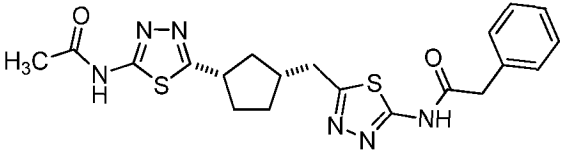
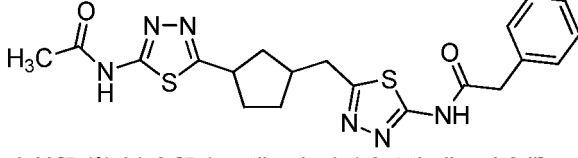
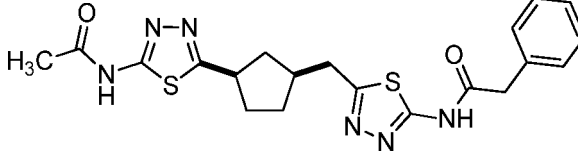
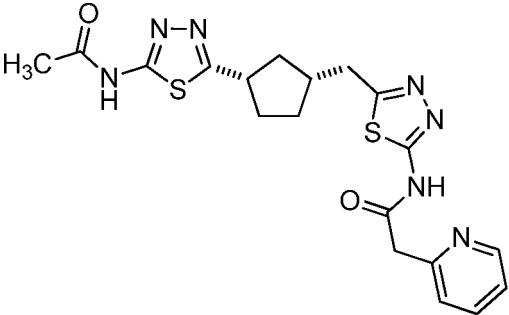
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-fenil-<i>N</i>-(5-((1<i>R</i>,3<i>S</i>)-3-((5-((fenilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	519,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 8,51 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
9 (Esquema B)			
 <p>(<i>rac</i>)-2-fenil-<i>N</i>-(5-((<i>cis</i>)-3-((5-((fenilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	519,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
10 (Esquema B)			

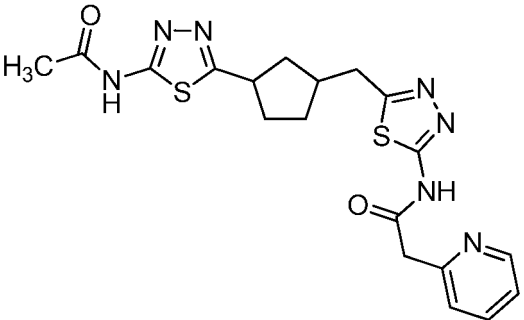
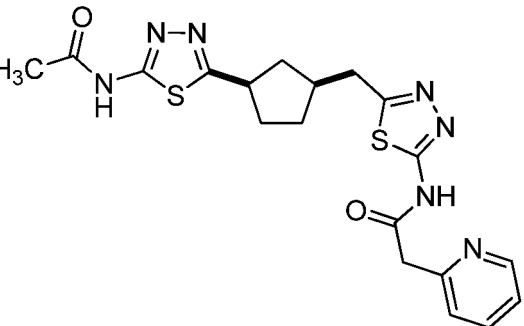
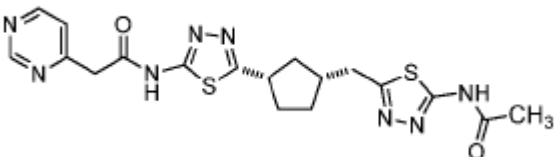
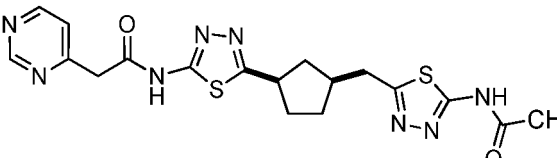
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-fenil-N-(5-((1S,3R)-3-{5-[(fenilacetil)amino]-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiazol-2-il)acetamida</p>	519,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, J = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, J = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, J = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 10,20 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>11** (Esquema C)</p>  <p>(<i>rac</i>)-N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiazol-2-il]benzamida</p>	429,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>12* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiazol-2-il]benzamida</p>	429,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12 (d, J = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 4,63 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>13* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((<i>trans</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiazol-2-il]benzamida</p>	429,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,89 (s a, 1 H), 12,35 (s a, 1 H), 8,10 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,12	Tr (Pico 2) = 5,57 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.

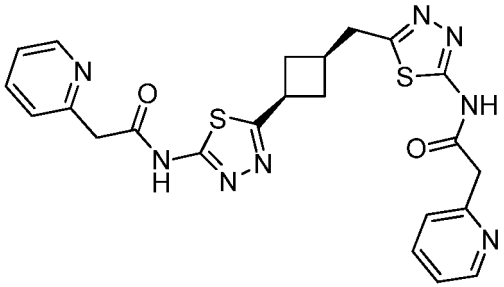
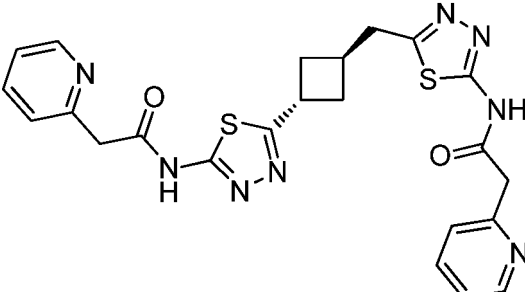
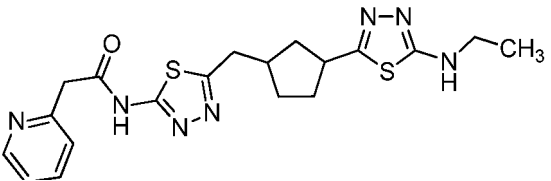
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida		(d, <i>J</i> = 7,09 Hz, 2 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 4 H), 1,81 - 2,02 (m, 2 H), 1,48 - 1,69 (m, 2 H).	
14* (Esquema C)  N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida	443,0	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,22 - 7,38 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,06 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 12,15 Hz, 1 H).	Tr (Pico 2) = 7,67 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
15 (Esquema C)  (<i>rac</i>)-N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida	443,0	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,22 - 7,38 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,06 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 12,15 Hz, 1 H).	<i>Cis</i> racémico
16* (Esquema C)  N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida	443,0	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,22 - 7,38 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,06 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 12,15 Hz, 1 H).	Tr (Pico 1) = 4,54 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
17* (Esquema C)  N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida	443,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, <i>J</i> = 4,68 Hz, 1 H), 7,71 - 7,79 (m, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,02, 5,12 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,06 - 2,19 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,55 (m, <i>J</i> = 12,15 Hz, 2 H).	Tr (Pico 2) = 4,72 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
18 (Esquema C)		(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, <i>J</i>	

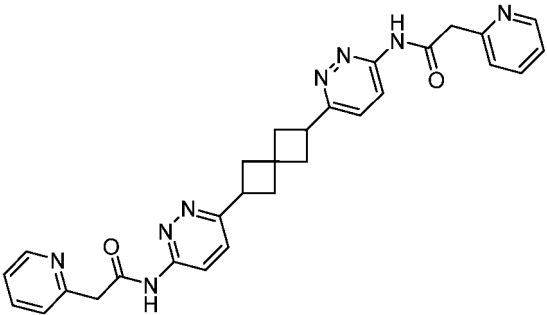
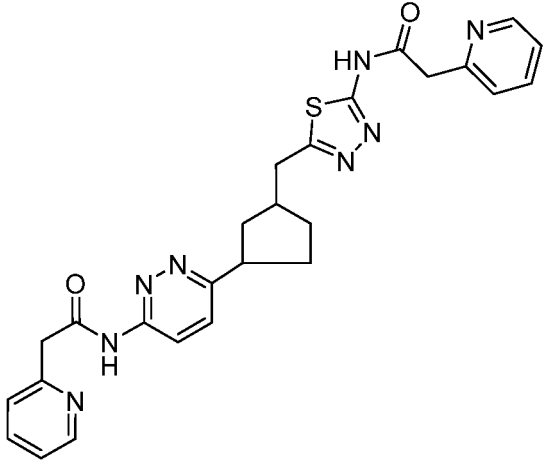
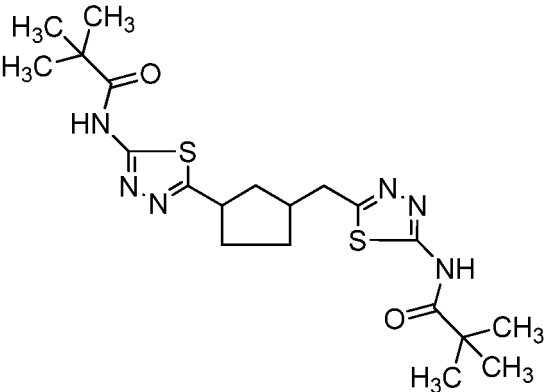
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>Estructura y nombre del compuesto</p>  <p><i>(rac)</i>-N-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	443,1	= 4,68 Hz, 1 H), 7,71- 7,79 (m, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,02, 5,12 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,06 - 2,19 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,55 (m, <i>J</i> = 12,15 Hz, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>19* (Esquema C)</p>  <p><i>N</i>-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	443,1	(600 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 8,49 (d, <i>J</i> = 4,68 Hz, 1 H), 7,71- 7,79 (m, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,02, 5,12 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,44 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2 H), 2,41 (m, 1 H), 2,24 - 2,34 (m, 1 H), 2,06 - 2,19 (m, 4 H), 1,80 - 1,96 (m, 2 H), 1,55 (m, <i>J</i> = 12,15 Hz, 2 H).	Tr (Pico 1) = 3,47 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>20* (Esquema D)</p>  <p><i>N</i>-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]metil)ciclopentil)-1,3,4-tiazol-2-il]-2-(pirimidin-4-il)acetamida</p>	445,2	(600 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 9,10 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 8,76 (dd, <i>J</i> = 5,3, 2,2 Hz, 1H), 7,55 (t, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1 H), 4,03 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2 H), 3,50 (dc, <i>J</i> = 10,4, 8,1 Hz, 1 H), 3,06 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,5 Hz, 2 H), 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 1,77 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,95 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>21* (Esquema D)</p>  <p><i>N</i>-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]metil)ciclopentil)-1,3,4-tiazol-2-il]-2-(pirimidin-4-il)acetamida</p>	445,2	(600 MHz, DMSO- d ₆) δ ppm 9,10 (d, <i>J</i> = 2,9 Hz, 1 H), 8,76 (dd, <i>J</i> = 5,3, 2,2 Hz, 1 H), 7,55 (t, <i>J</i> = 3,8 Hz, 1 H), 4,03 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 2 H), 3,50 (dc, <i>J</i> = 10,4, 8,1 Hz, 1 H), 3,06 (dd, <i>J</i> = 7,3, 2,5 Hz, 2 H), 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 1,77 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,68 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.

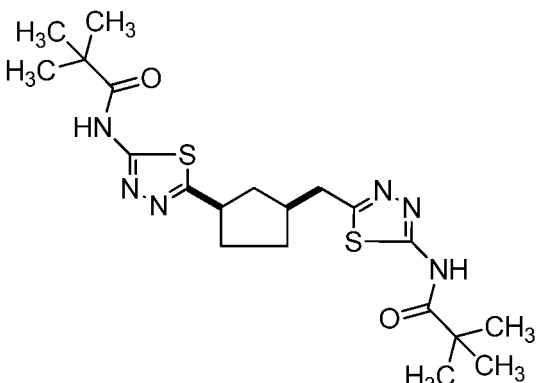
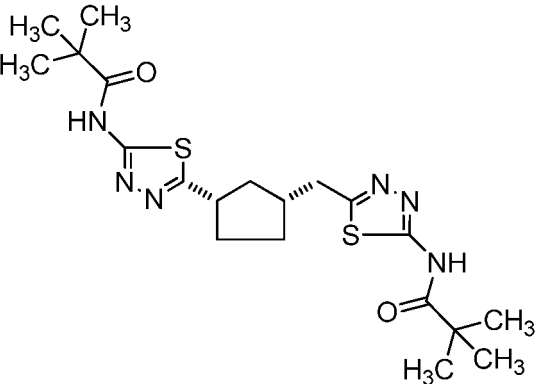
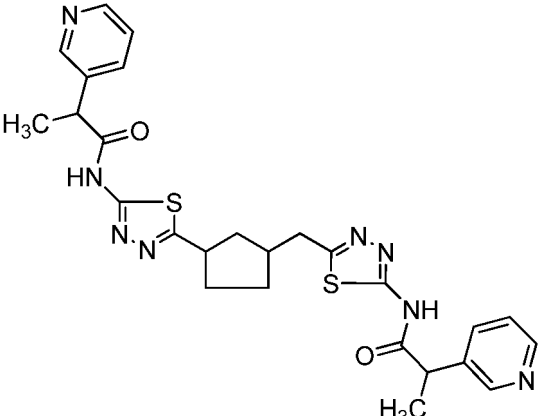
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p><i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-4-il)acetamida</p>		(dd, <i>J</i> = 73, 2,5 Hz 2 H), 2,47 - 2,35 (m, 1 H), 2,21 - 2,34 (m, 1 H), 2,07 - 2,20 (m, 4 H), 1,77 - 1,95 (m, 2 H), 1,43 - 1,60 (m, 2 H).	
<p>22 (Esquema E)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	507,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,65 (s a, 2 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,28 Hz, 2 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,52 Hz, 2 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,74 (s, 1 H), 3,12 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,69 (s a, 1 H), 2,52 - 2,61 (m, 2 H), 2,06 (d, <i>J</i> = 10,88 Hz, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,34 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>23 (Esquema E)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>trans</i>)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	507,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,66 (s a, 2 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,03 Hz, 2 H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,03 Hz, 2 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H), 7,20 - 7,34 (m, 2 H), 3,87 - 4,08 (m, 5 H), 3,23 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 2 H), 2,21 - 2,34 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,72 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>24 (Esquema F)</p>		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,65 (s a, 1 H), 8,47 - 8,52 (m, 1 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,50 (t, <i>J</i> = 5,20 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 6,60, 5,01 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H).	
 <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-[(<i>cis</i>)-3-{5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	430,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,65 (s a, 1 H), 8,47 - 8,52 (m, 1 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,70, 1,83 Hz, 1 H), 7,50 (t, <i>J</i> = 5,20 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 6,60, 5,01 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,29 (m, 1 H), 3,18 - 3,27 (m, 2 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,31 - 2,45 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 1 H), 1,98 - 2,11 (m, 1 H), 1,71 - 1,93 (m, 2 H), 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,15 Hz, 3 H).	Cis racémico

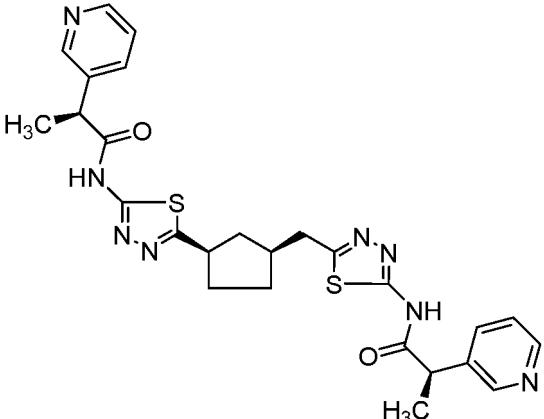
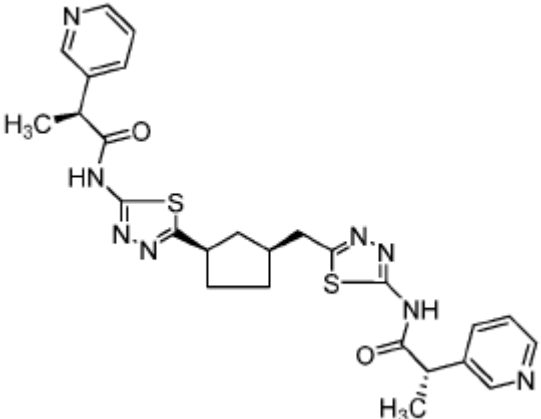
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>25 (Esquema G)</p>  <p><i>N,N'</i>-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildipiridazme-6,3-diil)bis [2-(piridin-2-il)acetamida]</p>	521,1	(400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,52 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 2 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7,81 - 7,84 (m, 2 H), 7,61 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 2 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7,34 - 7,36 (m, 2 H), 4,04 (s, 4 H), 3,74 (quint., <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 2,45 - 2,72 (m, 2 H), 2,48 - 2,54 (m, 2 H), 2,39 - 2,44 (m, 2 H), 2,33 - 2,39 (m, 2 H).	Racémico
<p>26 (Esquema G)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(3-[6-[(piridin-2-ilacetil)amino] piridazin-3-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il} acetamida</p>	515,1	400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,24 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 8,49 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 8,18 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7,76 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2 H), 7,26 - 7,29 (m, 2 H), 3,99 (s, 4 H), 3,46 - 3,50 (m, 1 H), 3,29 - 3,39 (m, 1 H), 3,05 - 3,10 (m, 2 H), 1,75 - 2,24 (m, 4 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,40 - 1,46 (m, 1 H).	mezcla 1 : 1 de diastereómeros <i>cis/trans</i> racémicos
<p>27 (Esquema B)</p>			
 <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-(5-[[[<i>cis</i>]-3-{5-[(2,2-dimetilpropanoil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,2-dimetilpropanamida</p>	451,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (s, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,30 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Hz, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 1,55 (dt, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Hz, 2 H), 1,21 - 1,27 (m, 18 H).	<i>Cis</i> racémico

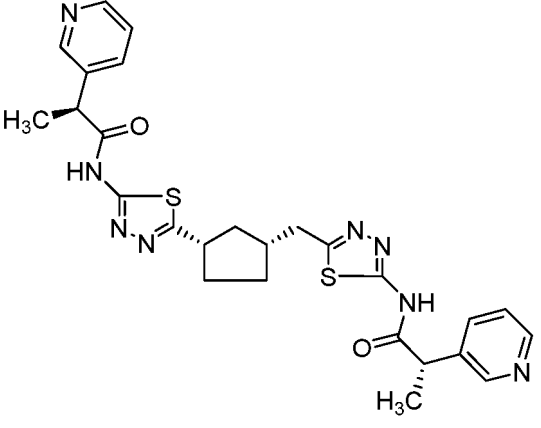
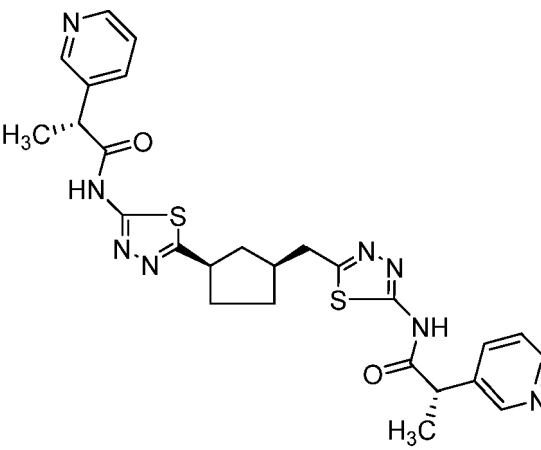
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>28* (Esquema B)</p>  <p><i>N</i>-(5-(((<i>cis</i>)-3-(5-((2,2-dimetilpropanoil)amino)-1,3,4- tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)- 2,2-dimetilpropanamida</p>	451,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (s, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,30 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Hz, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 1,55 (dt, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Hz, 2 H), 1,21 - 1,27 (m, 18 H).	Tr (Pico 1) = 1,93 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 20 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>29* (Esquema B)</p>  <p><i>N</i>-(5-(((<i>cis</i>)-3-(5-((2,2-dimetilpropanoil)amino)-1,3,4- tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)- 2,2-dimetilpropanamida</p>	451,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,06 (s, 2 H), 3,46 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 1 H), 2,30 (dt, <i>J</i> = 13,5, 6,9 Hz, 1 H), 2,05 - 2,19 (m, 1 H), 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 1,55 (dt, <i>J</i> = 19,9, 9,9 Hz, 2 H), 1,21 - 1,27 (m, 18 H).	Tr (Pico 2) = 2,51 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 20 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>30 (Esquema B)</p>			
	549,2	(400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,56 (s, 2 H), 8,46 (dt, <i>J</i> = 5,0, 1,4 Hz, 2 H), 7,87 - 7,96 (m, 2 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,9 Hz, 2 H), 4,02 (cd, <i>J</i> = 7,1,3,8 Hz, 2 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 3,13 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,45 - 2,58 (m, 1 H), 2,40 (dt, <i>J</i> = 13,6, 6,9 Hz, 1 H), 2,22 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6 Hz, 1 H), 1,89 - 2,05 (m, 2 H), 1,58 (m, 8 H).	<i>Cis</i> racémico

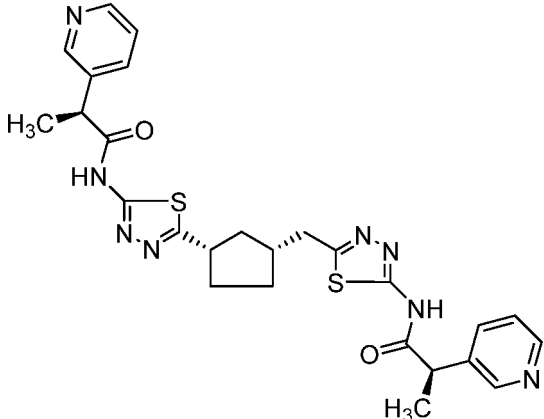
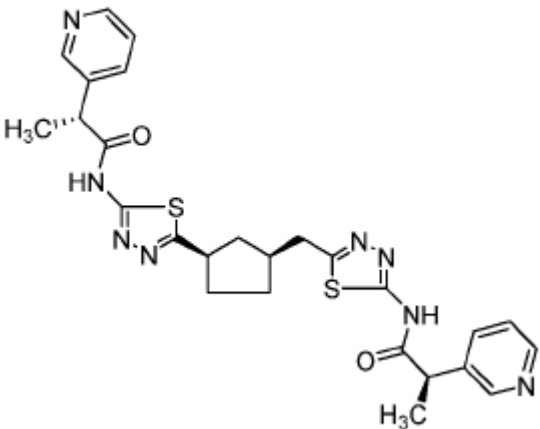
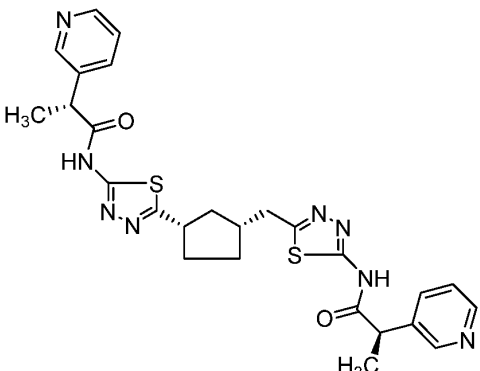
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>(rac)</i> -2-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(5-[[<i>cis</i>]-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida			
31* (Esquema B)  2-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(5-[[<i>cis</i>]-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (s a, 2 H), 8,42 (dd, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 2,56 Hz, 2 H), 4,02 (m, 1 H), 3,45 (m, 1 H), 3,00 (m, 2 H), 2,36 (m, 1 H), 2,23 (m, 1 H), 2,08 (s a, 1 H), 1,69 - 1,92 (m, 3 H), 1,45 (s a, 6 H), 1,04 - 1,25 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 15,42 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
32* (Esquema B)  2-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(5-[[<i>cis</i>]-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,49 - 8,53 (m, 2 H), 8,40 - 8,44 (m, 2 H), 7,72 - 7,78 (m, 2 H), 7,36 - 7,41 (m, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 2 H), 3,43 - 3,50 (m, 1 H) 2,98 - 3,06 (d, 2 H), 2,33 - 2,42 (m, 1 H), 2,18 - 2,28 (m, 1 H), 2,05 - 2,12 (m, 1 H), 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 1,45 (m, 8 H).	Tr (Pico 2) = 17,45 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
2-(piridin-3-il)- <i>N</i> -(5-[[<i>cis</i>]-3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida			
33* (Esquema B)			

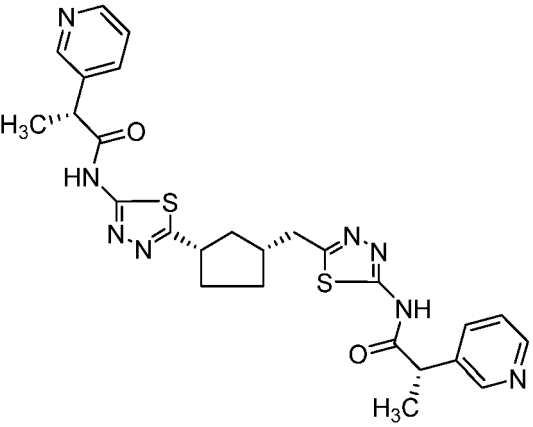
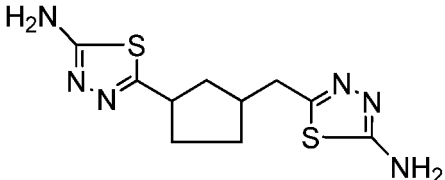
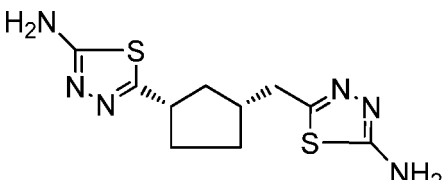
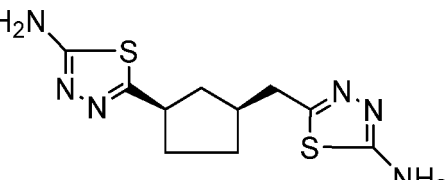
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-(piridin-3-il)-N-(5-([(cis]-3-(5-([2-(piridin-3-il)propanoil]amino)-1,3,4-tiazol-2-il)ciclopentil] metil)-1,3,4-tiazol-2-il)propanamida</p>	549,2	(400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm 8,56 (s, 2 H), 8,46 (dt, <i>J</i> = 5,0, 1,4 Hz, 2 H), 7,87 - 7,96 (m, 2 H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,0, 4,9 Hz, 2 H), 4,02 (cd, <i>J</i> = 7,1,3,8 Hz, 2 H), 3,49 - 3,63 (m, 1 H), 3,13 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,45 - 2,58 (m, 1 H), 2,40 (dt, <i>J</i> = 13,6, 6,9 Hz, 1 H), 2,22 (dt, <i>J</i> = 13,0, 7,6 Hz, 1 H), 1,89 - 2,05 (m, 2 H), 1,58 (m, 8 H).	Tr (Pico 4) = 19,02 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>34* (Esquema B)</p>  <p>2-(piridin-3-il)-N-(5-([(cis]-3-(5-([2-(piridin-3-il)propanoil]amino)-1,3,4-tiazol-2-il)ciclopentil] metil)-1,3,4-tiazol-2-il)propanamida</p>	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 - 8,58 (m, 2 H), 8,44 (dd, <i>J</i> = 2,90 Hz, 2 H), 7,77 (m, 2 H), 7,29 - 7,48 (m, 2 H), 4,03 (m, 2 H), 3,46 (m, 1 H), 3,03 (d, <i>J</i> = 7,00 Hz, 2 H), 2,37 (m, 1 H), 2,24 (m, <i>J</i> = 11,61, 6,15 Hz, 1 H), 2,09 (m, <i>J</i> = 4,78 Hz, 1 H), 1,75 - 1,91 (m, 2 H), 1,41 - 1,58 (m, 8 H).	Tr (Pico 3) = 18,15 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>35* (Esquema B)</p>			

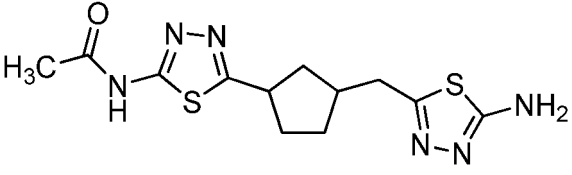
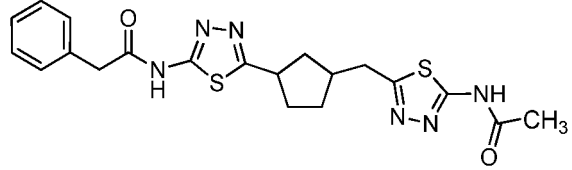
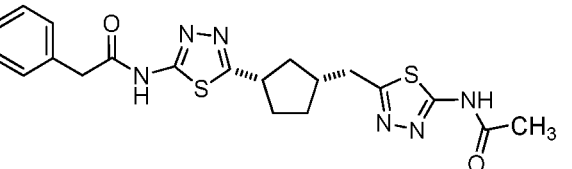
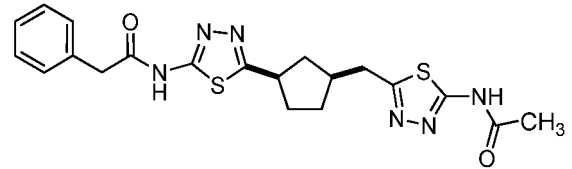
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-(piridin-3-il)-N-(5-((<i>cis</i>)-3-(5-([2-(piridin-3-il)propanoil]amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida</p>	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (s a, 2 H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 4,70, 1,28 Hz, 2 H), 7,75 (ddt, <i>J</i> = 7,90, 3,93, 1,94, 1,94 Hz, 2 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Hz, 2 H), 3,96 - 4,12 (m, 2 H), 3,42 - 3,50 (m, 1 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,32 - 2,42 (m, 1 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 1,72 - 1,86 (m, 2 H), 1,39 - 1,52 (m, 8 H).	Tr (Pico 6) = 23,19 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>36* (Esquema B)</p>  <p>2-(piridin-3-il)-N-(5-((<i>cis</i>)-3-(5-([2-(piridin-3-il)propanoil]amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida</p>	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (s a, 2H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 4,70, 1,28 Hz, 2H), 7,75 (dddd, <i>J</i> = 7,86, 4,27, 2,05, 1,88 Hz, 2H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Hz, 2H), 3,96 - 4,07 (m, 2H), 3,40 - 3,54 (m, 1H), 3,01 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 2,20 - 2,29 (m, 1H), 2,07 (dd, <i>J</i> = 12,73, 6,23 Hz, 1H), 1,73 - 1,91 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 8H).	Tr (Pico 7) = 24,41 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>37* (Esquema B)</p>  <p>2-(piridin-3-il)-N-(5-((<i>cis</i>)-3-(5-([2-(piridin-3-il)propanoil]amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida</p>	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,50 (d, <i>J</i> = 2,22 Hz, 2 H), 8,39 - 8,45 (m, 2 H), 7,75 (td, <i>J</i> = 3,89, 2,14 Hz, 2 H), 7,33 - 7,45 (m, 2 H), 3,95 - 4,04 (m, 2 H), 3,45 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 1 H), 2,95 - 3,07 (m, 2 H), 2,32 - 2,42 (m, 1 H), 2,19 - 2,29 (m, 1 H), 2,04 - 2,15 (m, 1 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 1,38 - 1,54 (m, 8 H).	Tr (Pico 5) = 22,05 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.

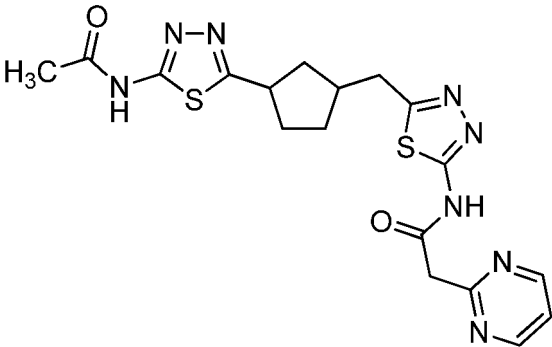
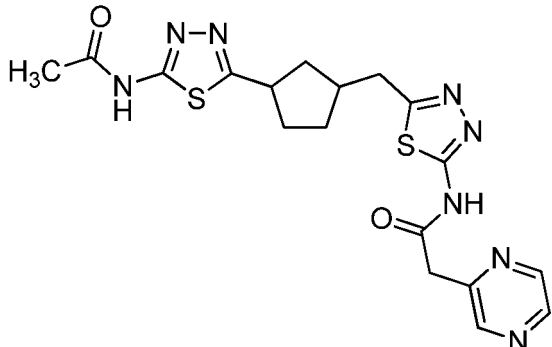
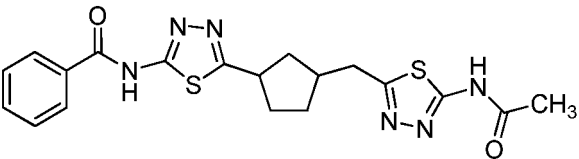
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
2-(piridin-3-il)-N-(5-[[<i>(cis)</i> -3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida			
38* (Esquema B)  2-(piridin-3-il)-N-(5-[[<i>(cis)</i> -3-(5-[[2-(piridin-3-il)propanoil]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida	549,2	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,51 (s a, 2 H), 8,42 (dd, <i>J</i> = 4,78, 1,37 Hz, 2 H), 7,75 (ddt, <i>J</i> = 8,01, 4,04, 1,92, 1,92 Hz, 2 H), 7,38 (dd, <i>J</i> = 7,86, 4,78 Hz, 2 H), 3,98 - 4,04 (m, 2 H), 3,45 (dd, <i>J</i> = 9,82, 7,60 Hz, 1 H), 3,01 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,36 (dd, <i>J</i> = 9,31, 7,60 Hz, 1 H), 2,22 (dd, <i>J</i> = 12,73, 6,75 Hz, 1 H), 2,08 (dd, <i>J</i> = 12,81, 6,32 Hz, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,40 - 1,52 (m, 8 H).	Tr (Pico 8) = 30,41 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
39 (Esquema B)  <i>(rac)</i> -5-[[<i>(cis)</i> -3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il) ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina	283,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,00 (s, 4 H), 3,34 - 3,27 (m, 1 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,38 (m, 2 H), 2,10 - 1,94 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,32 - 1,52 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
40 (Esquema B)  5-[[<i>(1R,3S)</i> -3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina	283,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,00 (s, 4 H), 3,34 - 3,27 (m, 1 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,38 (m, 2 H), 2,10 - 1,94 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,32 - 1,52 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,01 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
41 (Esquema B)  5-[[<i>(1R,3S)</i> -3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina	283,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,00 (s, 4 H), 3,34 - 3,27 (m, 1 H), 2,85 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,38 (m, 2 H), 2,10 - 1,94 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 2 H), 1,32 - 1,52 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 5,27 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.

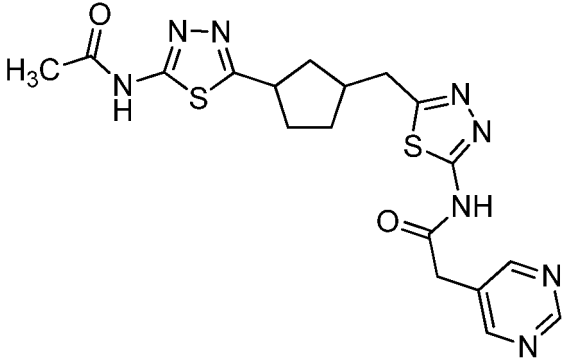
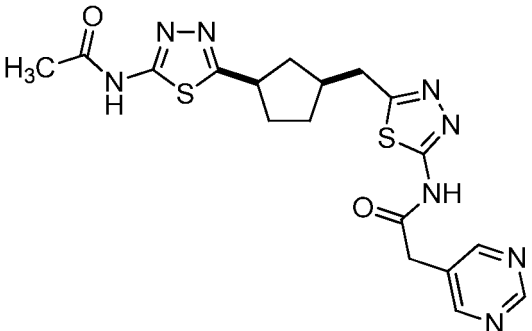
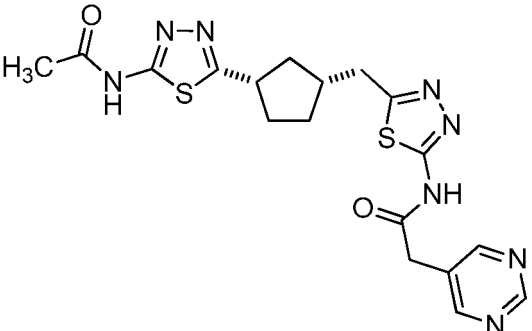
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
5-[[[(1S,3R)-3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil] metil]-1,3,4-tiadiazol-2-amina			
42 (Esquema C)			
 <p>(<i>rac</i>)-N-(5-((<i>cis</i>)-3-[(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	325,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 6,96 (s, 2 H), 3,47 - 3,53 (m, 1 H), 2,88 (d, J = 7,30 Hz, 2 H), 2,23 - 2,39 (m, 2 H), 2,06 - 2,16 (m, 4 H), 1,79 - 1,94 (m, 2 H), 1,42 - 1,58 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
43 (Esquema D)			
 <p>(<i>rac</i>)-N-[5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida</p>	443,0	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,30 - 7,33 (m, 4 H), 7,26 (td, J = 6,11, 2,71 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,50 (dd, J = 9,95, 7,46 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 2,41 (dd, J = 9,44, 7,39 Hz, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,07 - 2,13 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
44* (Esquema D)			
 <p>N-[5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida</p>	443,0	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,30 - 7,33 (m, 4 H), 7,26 (td, J = 6,11, 2,71 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,50 (dd, J = 9,95, 7,46 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 2,41 (dd, J = 9,44, 7,39 Hz, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,07 - 2,13 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,78 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
45* (Esquema D)			
 <p>N-[5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fenilacetamida</p>	443,0	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,30 - 7,33 (m, 4 H), 7,26 (td, J = 6,11, 2,71 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,50 (dd, J = 9,95, 7,46 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,46 Hz, 2 H), 2,41	Tr (Pico 2) = 3,69 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.

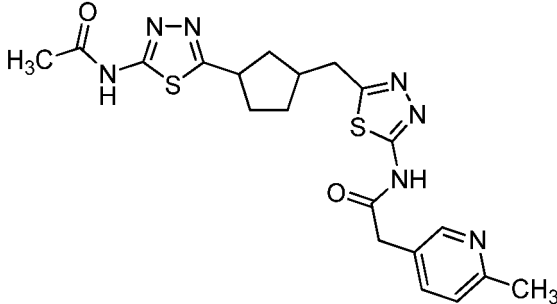
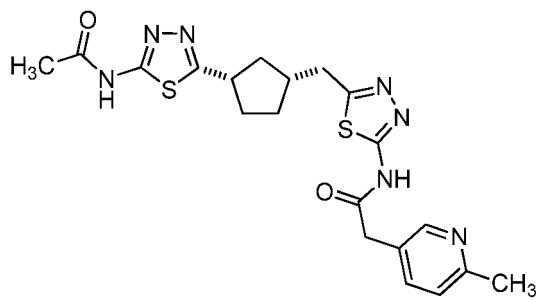
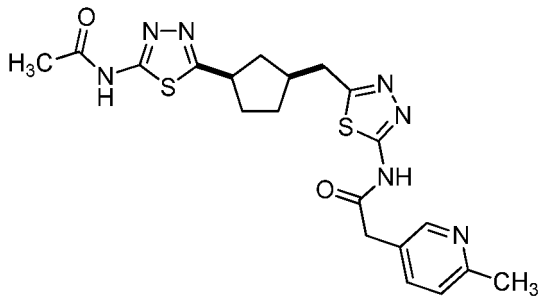
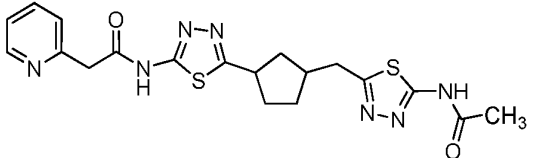
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>N</i> -[5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2- fenilacetamida		(dd, <i>J</i> = 9,44, 7,39 Hz, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,07 - 2,13 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,58 (m, 2 H).	
46 (Esquema C)			
 <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-2-il)acetamida</p>	444,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,77 (d, <i>J</i> = 5,04 Hz, 2 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 3,04 - 3,11 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 1 H), 2,24 - 2,36 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 4 H), 1,81 - 1,95 (m, 2 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
47 (Esquema C)			
 <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-(((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirazin-2-il) acetamida</p>	444,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,37 (s a, 2 H), 8,67 (d, <i>J</i> = 1,35 Hz, 1 H), 8,58 (d, <i>J</i> = 1,47 Hz, 1 H), 8,53 - 8,57 (m, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,38 - 2,47 (m, 1 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 2,06 - 2,18 (m, 4 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 1,44 - 1,62 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
48 (Esquema D)			
 <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-[(<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]benzamida</p>	429,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,10 (dd, <i>J</i> = 7,1, 1,8 Hz, 2 H), 7,52 (dt, <i>J</i> = 28,5, 7,3 Hz, 3 H), 3,44 - 3,58 (m, 1 H), 3,08 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,37 - 2,48 (m, 1 H), 2,23 - 2,36 (m, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,05 - 2,14 (m, 1 H), 1,76 - 1,97 (m, 2 H), 1,42 - 1,67 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
49 (Esquema C)			

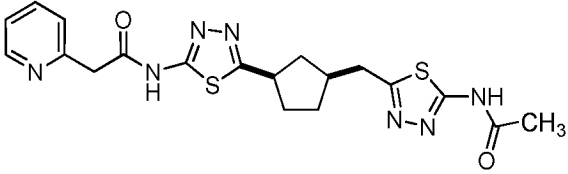
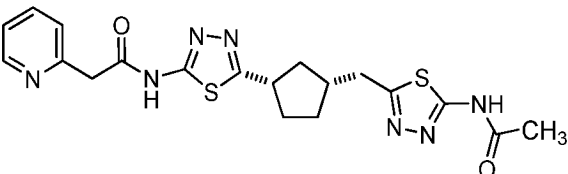
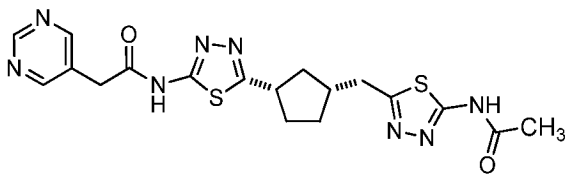
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>(rac)-N-[(cis)-5-({3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida</p>	445,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,17 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 4 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 1,42 - 1,62 (m, 2 H).	Cis racémico
<p>50* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida</p>	445,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,17 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 4 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 1,42 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,60 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>51* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida</p>	445,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,49 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 7,17 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,23 - 2,33 (m, 1 H), 2,07 - 2,22 (m, 4 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 1,42 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 3,36 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>52 (Esquema C)</p>		(600 MHz, DMSO-	

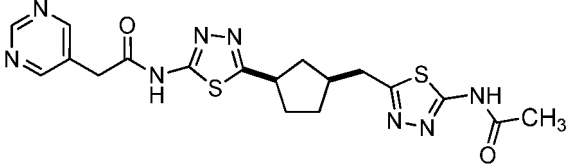
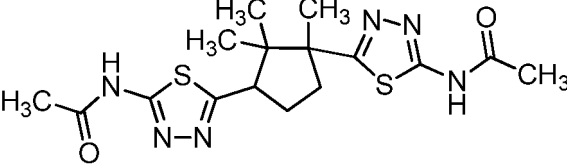
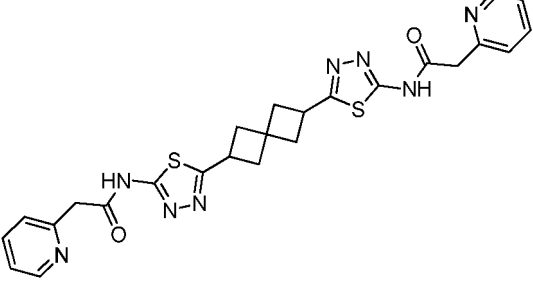
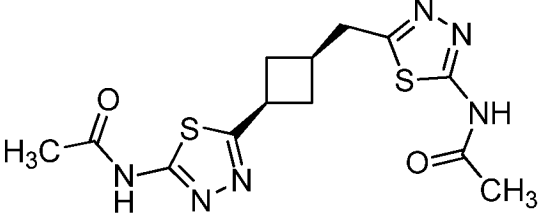
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>(rac)-N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida</p>	458,1	d ₆ δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 7,90, 2,05 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,48 (m, J = 7,90 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,32 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H).	Cis racémico
<p>53* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida</p>	458,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 7,90, 2,05 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,48 (m, J = 7,90 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,32 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 8,27 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 15 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>54* (Esquema C)</p>  <p>N-[5-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(6-metilpiridin-3-il)acetamida</p>	458,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 7,90, 2,05 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,05 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,48 (m, J = 7,90 Hz, 1 H), 3,05 (d, J = 7,32 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,40 (m, 1 H), 2,24 - 2,31 (m, 1 H), 2,15 (s, 3 H), 2,12 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,59 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 6,64 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 15 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>55 (Esquema D)</p> 	444,0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,48 (d, J = 4,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 7,81 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 7,05, 5,29 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,50 (d, J = 9,32 Hz, 1 H),	Cis racémico

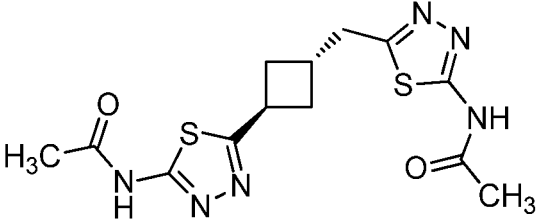
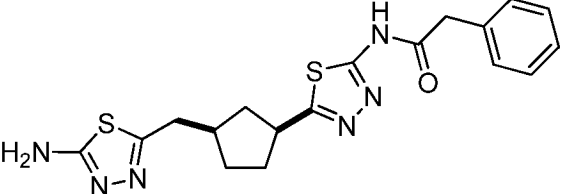
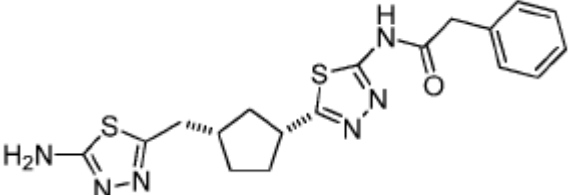
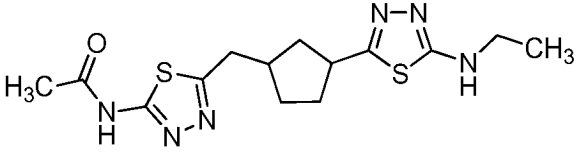
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>(rac)</i> -N-{5-[(<i>cis</i>)-3-{[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il) acetamida		3,05 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 12,34 Hz, 1 H), 2,15 (s, 4 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	
56* (Esquema D)  <i>N</i> -{5-[(<i>cis</i>)-3-{[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il) acetamida	444,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 4,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 7,05, 5,29 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,50 (d, <i>J</i> = 9,32 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,28, (d, <i>J</i> = 12,34 Hz, 1 H), 2,15 (s, 4 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 5,14 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
57* (Esquema D)  <i>N</i> -{5-[(<i>cis</i>)-3-{[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(piridin-2-il) acetamida	444,0	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 4,28 Hz, 1 H), 7,75 (d, <i>J</i> = 1,51 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,81 Hz, 1 H), 7,26 (dd, <i>J</i> = 7,05, 5,29 Hz, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,50 (d, <i>J</i> = 9,32 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,28 (d, <i>J</i> = 12,34 Hz, 1 H), 2,15 (s, 4 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 1,43 - 1,62 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 6,82 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 30 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
58* (Esquema D)  <i>N</i> -{5-[(<i>cis</i>)-3-{[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}-2-(pirimidin-5-il)acetamida	445,0	(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,09 (s, 1 H), 8,74 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,50 (dc, <i>J</i> = 10,4, 8,1 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,42 (dc, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 2,28 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,1 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 - 2,13 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 6,06 minutos columna Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 20 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
59* (Esquema D)		(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9,09 (s, 1	Tr (Pico 1) = 5,03 minutos columna

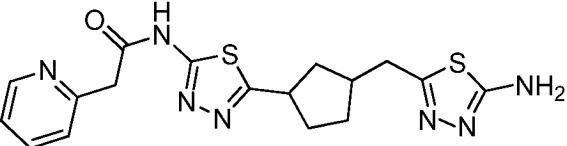
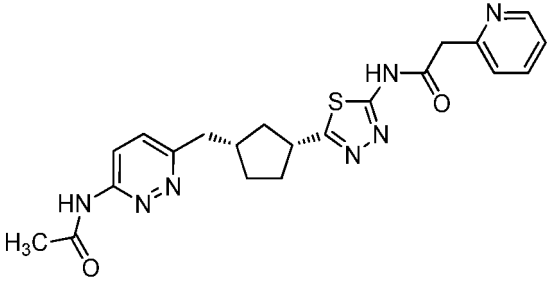
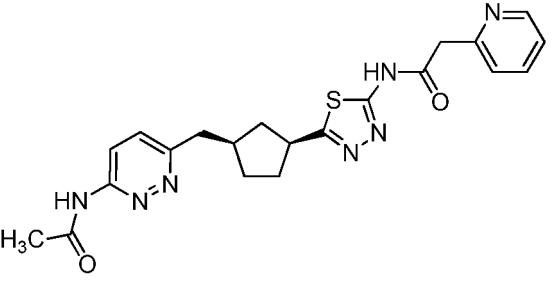
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p><i>N</i>-[5-((<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(pirimidin-5-il)acetamida</p>	445,0	H), 8,74 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,50 (dc, <i>J</i> = 10,4, 8,1 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,42 (dc, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 2,28 (dt, <i>J</i> = 13,6, 7,1 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 2,08 - 2,13 (m, 1 H), 1,80 - 1,92 (m, 2 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H).	Chiralcel OJ-H 4,6 x 250 mm MeOH al 20 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>60 (Esquema B)</p>  <p><i>N,N'</i>-[[1,2,2-trimetilciclopentano-1,3-diil]di-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]diacetamida</p>	395,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,40 (s, 2 H), 3,77 (t, <i>J</i> = 9,72 Hz, 1 H), 2,85 - 2,97 (m, 1 H), 2,39 - 2,47 (m, 1 H), 2,31 (d, <i>J</i> = 10,51 Hz, 1 H), 2,17 (s, 6 H), 1,83 - 1,94 (m, 1 H), 1,46 (s, 3 H), 1,22 (s, 3 H), 0,38 (s, 3 H).	Racémico
<p>61 (Esquema B)</p>  <p><i>N,N'</i>-(espiro[3.3]heptano-2,6-diil)di-1,3,4-tiadiazol-5,2-diilbis[2-(piridin-2-il)acetamida]</p>	533,0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,67 (s a, 2 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,28 Hz, 2 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 4,01 (s, 4 H), 3,78 (quint., <i>J</i> = 8,38 Hz, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 4 H), 2,25 - 2,34 (m, 2 H).	Racémico
<p>62 (Esquema E)</p>  <p><i>N</i>-[5-((<i>cis</i>)-3-[[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	352,4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,36 (s a, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,12 (d, <i>J</i> = 6,97 Hz, 2 H), 2,63 - 2,77 (m, 1 H), 2,55 (d, <i>J</i> = 8,56 Hz, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 2,07 (m, <i>J</i> = 9,40 Hz, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,61 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>63 (Esquema E)</p>			Tr (Pico 2) = 3,25

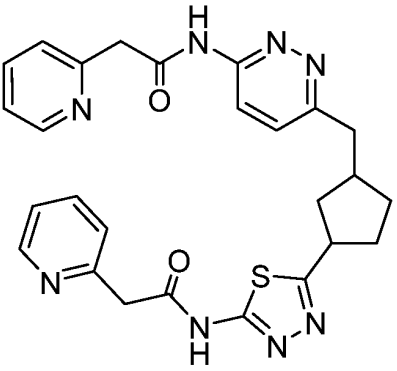
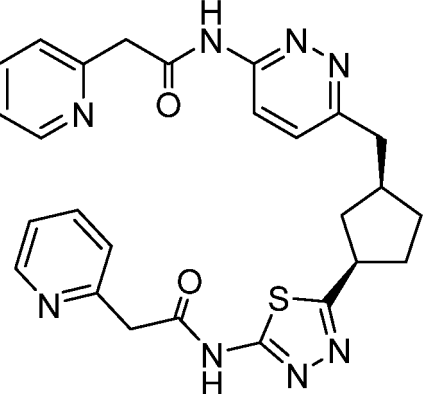
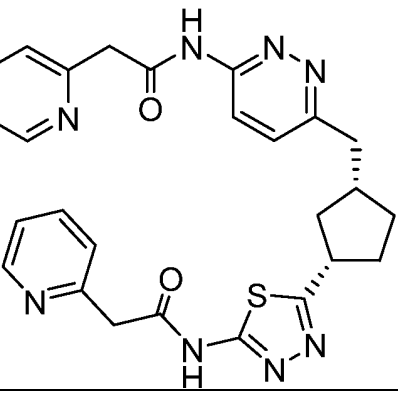
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p><i>N</i>-[5-((<i>trans</i>-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclobutil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]acetamida</p>	352,4	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,38 (s a, 2 H), 3,95 (t, <i>J</i> = 6,91 Hz, 1 H), 3,23 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H), 2,73 - 2,88 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 2 H), 2,16 (s, 6 H).	minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 10 % (p. DEA al 0,1 %) a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>64* (Esquema D)</p>  <p><i>N</i>-(5-((<i>cis</i>)-3-[5-amino-1,3,4-tiazol-2-il]metil) ciclopentil)-1,3,4-tiazol-2-il)-2-fenilacetamida</p>	401,0	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,30 - 7,38 (m, 5 H), 3,83 (s, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,43 - 2,45 (m, 2 H), 2,23 - 2,30 (m, 1 H), 1,98 - 2,05 (m, 2 H), 1,61 - 1,63 (m, 2 H), 1,31 - 1,39 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 4,85 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>65* (Esquema D)</p>  <p><i>N</i>-(5-((<i>cis</i>)-3-[5-amino-1,3,4-tiazol-2-il]metil) ciclopentil)-1,3,4-tiazol-2-il)-2-fenilacetamida</p>	401,0	(400 MHz, MeOH- <i>d</i> ₄) δ ppm 7,30 - 7,38 (m, 5 H), 3,83 (s, 2 H), 3,52 (m, 1 H), 2,99 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,43 - 2,45 (m, 2 H), 2,23 - 2,30 (m, 1 H), 1,98 - 2,05 (m, 2 H), 1,61 - 1,63 (m, 2 H), 1,31 - 1,39 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 5,73 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % a 14 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>66 (Esquema F)</p>  <p>(<i>rac</i>)-<i>N</i>-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiazol-2-il]acetamida</p>	353,1	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,66 (s, 2 H), 6,72 - 7,88 (m, 10 H), 3,78 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 4 H), 3,49 (dd, <i>J</i> = 10,0, 7,5 Hz, 1 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 2 H), 2,34 - 2,47 (m, 1 H), 2,26 (dt, <i>J</i> = 13,0, 6,9 Hz, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 1 H), 1,93 - 1,76 (m, 2 H), 1,41 - 1,60 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>67 (Esquema D)</p>		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,65 (s a,	

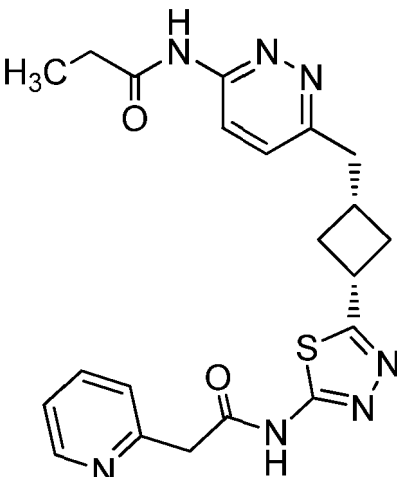
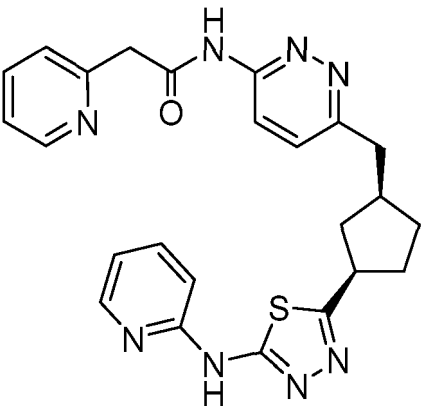
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
	402,1	1 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,52 Hz, 1 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,52 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 6,97 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,51 (s, 1 H), 2,81 - 2,96 (m, 2 H), 2,21 - 2,44 (m, 2 H), 2,12 (d, <i>J</i> = 7,58 Hz, 1 H), 1,86 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 1,37 - 1,61 (m, 2 H).	Cis racémico
<p>(rac)-N-(5-((cis)-3-((5-amino-1,3,4-tiazol-2-yl)methyl)cyclopentil)-1,3,4-tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il) acetamida</p>			
<p>68* (Esquema A)</p>  <p>N-{5-[(<i>cis</i>)-3-[[6-(acetilamino)piridazin-3-il]metil] ciclopentil]-1,3,4-tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	438,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,59 - 12,69 (m, 1 H), 10,92 - 11,02 (m, 1 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,14 - 8,26 (m, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 1 H), 7,51 - 7,61 (m, 1 H), 7,36 - 7,44 (m, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 1 H), 3,96 - 4,04 (m, 2 H), 3,45 - 3,57 (m, 1 H), 2,88 - 2,98 (m, 2 H), 2,16 - 2,28 (m, 2 H), 2,13 (s, 4 H), 1,76 - 1,90 (m, 2 H), 1,43 - 1,61 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,71 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 30 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>69* (Esquema A)</p>  <p>N-{5-[(<i>cis</i>)-3-[[6-(acetilamino)piridazin-3-il]metil] ciclopentil]-1,3,4-tiazol-2-il)-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	438,2	(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,67 (s, 1 H), 11,00 (s, 1 H), 8,54 - 8,42 (m, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,7, 1,9 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,1 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1 H), 7,28 (ddd, <i>J</i> = 7,5, 4,8, 1,2 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,49 (dc, <i>J</i> = 10,3, 8,2 Hz, 1 H), 2,93 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 2 H), 2,43 (dt, <i>J</i> = 10,1, 7,5 Hz, 1 H), 2,20 (dt, <i>J</i> = 13,5, 7,1 Hz, 1 H), 2,12 (s, 4 H), 1,92 - 1,71 (m, 2 H), 1,60 - 1,41 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,42 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 30 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>70 (Esquema A)</p>			

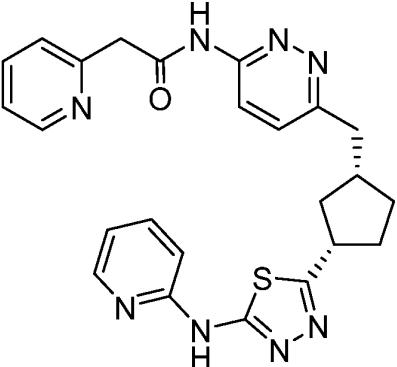
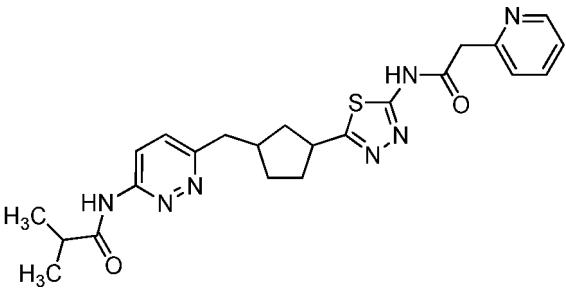
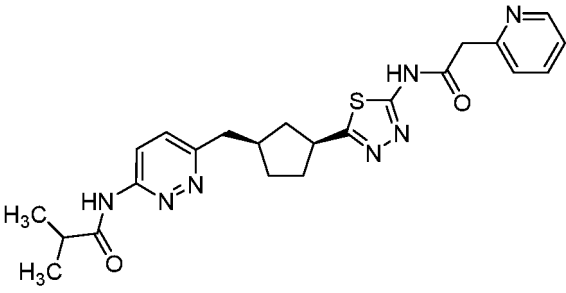
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>(<i>rac</i>)-2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil) amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	514,8	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,33 (m, 1 H), 8,51 - 8,56 (m, 2 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,87 (m, 2 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 2 H), 4,02 - 4,03 (m, 4 H), 3,43 - 3,53 (m, 2 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,19 - 2,22 (m, 2 H), 1,82 - 1,84 (m, 2 H), 1,50 - 1,56 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>71* (Esquema A)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil) amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	514,8	(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,29 (s, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 2 H), 8,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 2 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 2,96 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 1,74 - 1,93 (m, 2 H), 1,48 - 1,61 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 11,47 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>72* (Esquema A)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil) amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	514,8	(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 11,29 (s, 1 H), 8,48 - 8,52 (m, 2 H), 8,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 2 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 2 H), 4,01 (s, 3 H), 3,99 (s, 3 H), 3,46 - 3,56 (m, 2 H), 2,96 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,15 - 2,25 (m, 1 H), 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 1,74 -	Tr (Pico 1) = 10,82 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.

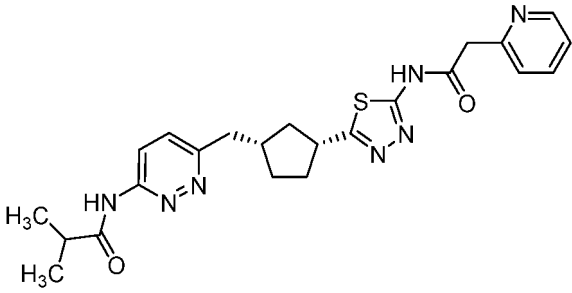
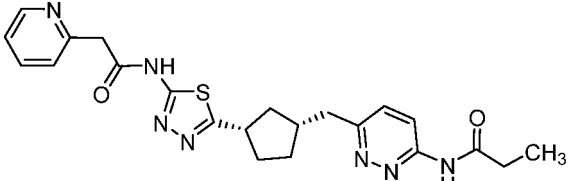
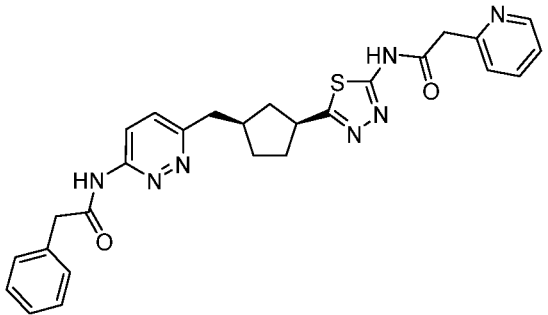
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
2-(piridin-2-il)-N-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil) amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida		1,93 (m, 2 H), 1,48 - 1,61 (m, 2 H).	
73 (Esquema A)  N-{6-[(<i>cis</i> -3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil)metil]piridazin-3-il}propanamida	438,1	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,73 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,73 - 3,78 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,78-2,83 (m, 1 H), 2,60 - 2,72 (m, 2 H), 2,50 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,20 (c, <i>J</i> = 11,6 Hz, 2 H), 1,23 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H).	Diastereómero individual
74* (Esquema A)  2-(piridin-2-il)-N-[6-[(<i>cis</i>)-3-{5-(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil)metil]piridazin-3-il] acetamida	474,0	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,51 (s a, 1 H), 11,29 (s, 1 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,59 (d, <i>J</i> = 0,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7,27 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7,07 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,44 - 3,46 (m, 2 H), 2,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 1,75 - 1,93 (m, 2 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,72 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
75* (Esquema A)		(400 MHz, DMSO-	

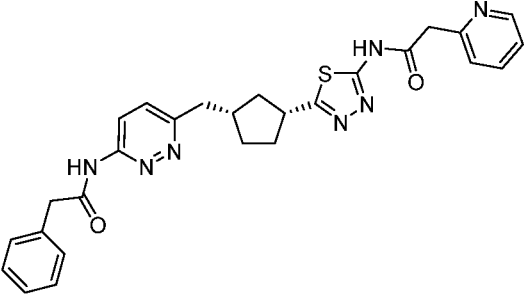
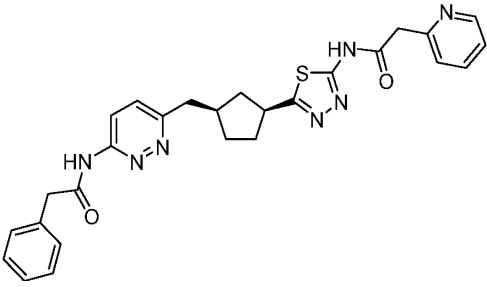
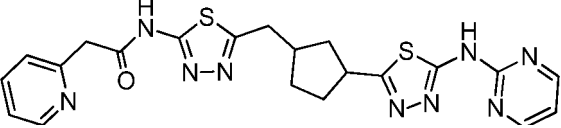
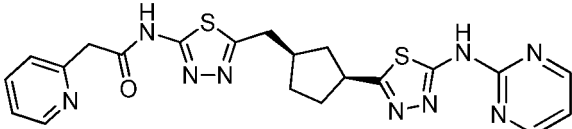
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
	474,0	d ₆) δ ppm 11,51 (s a, 1 H), 11,29 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 8,28 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 0,2 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,44 - 3,46 (m, 2 H), 2,96 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,08 - 2,25 (m, 2 H), 1,75 - 1,93 (m, 2 H), 1,43 - 1,55 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,86 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>2-(piridin-2-il)-N-[6-((<i>cis</i>)-3-[5-(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il] acetamida</p>			
<p>76 (Esquema A)</p>  <p>(<i>rac</i>)-2-metil-N-(6-((<i>cis</i>)-3-[5-((piridin-2-ilacetil) amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il)propanamida</p>	466,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,90 - 10,96 (m, 1 H), 8,44 - 8,55 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,51 - 7,63 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,41 - 3,56 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 7,55 Hz, 2 H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,41 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,28 (m, 2 H), 1,72 - 1,95 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H), 1,10 (d, J = 6,80 Hz, 6 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>77* (Esquema A)</p>  <p>2-metil-N-(6-((<i>cis</i>)-3-[5-((piridin-2-ilacetil) amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il)propanamida</p>	466,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,90 - 10,96 (m, 1 H), 8,44 - 8,55 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,51 - 7,63 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,41 - 3,56 (m, 1 H), 2,94 (d, J = 7,55 Hz, 2 H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,41 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,28 (m, 2 H), 1,72 - 1,95 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H), 1,10 (d, J = 6,80 Hz, 6 H).	Tr (Pico 2) = 1,92 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>78* (Esquema A)</p>		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,90 -	

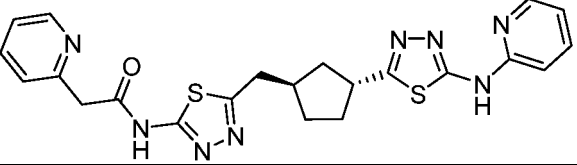
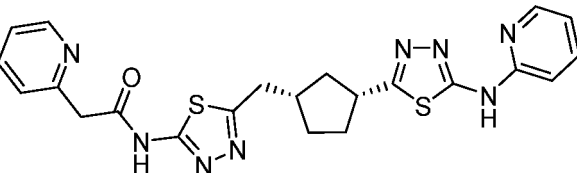
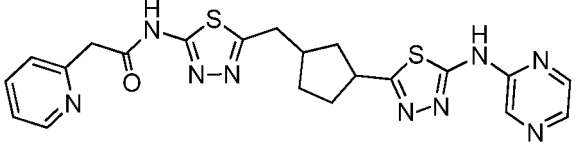
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-metil-<i>N</i>-(6-[[<i>(cis)</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]piridazin-3-il)propanamida</p>	466,2	10,96 (m, 1 H), 8,44 - 8,55 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 1 H), 7,51 - 7,63 (m, 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 3,96 (s, 2 H), 3,41 - 3,56 (m, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,55 Hz, 2 H), 2,72 - 2,86 (m, 1 H), 2,41 - 2,46 (m, 1 H), 2,02 - 2,28 (m, 2 H), 1,72 - 1,95 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,80 Hz, 6 H).	Tr (Pico 1) = 2,30 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>79* (Esquema A)</p>  <p><i>N</i>-(6-[[<i>(cis)</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]piridazin-3-il)propanamida</p>	452,0	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,97 (s a, 1 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,78 - 7,80 (m, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,46 - 3,53 (m, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,42 (c, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,19 - 2,23 (m, 2 H), 1,80 - 1,89 (m, 2 H), 1,51 - 1,56 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H).	Tr (Pico 2) = 4,21 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm EtOH al 35 % (p. 0,1 % NH ₃) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>80 (Esquema A)</p>  <p>2-fenil-<i>N</i>-(6-[[<i>(1R,3S)</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]piridazin-3-il)acetamida</p>	514,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,78 Hz, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 9,06 Hz, 1 H), 7,76 (td, <i>J</i> = 7,68, 1,76 Hz, 1 H), 7,56 (d, <i>J</i> = 9,32 Hz, 1 H), 7,19 - 7,43 (m, 7 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,30 Hz, 2 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).	Enantioenriquecido (aprox. 84 % ee)
<p>81* (Esquema A)</p>		(400 MHz, DMSO-	

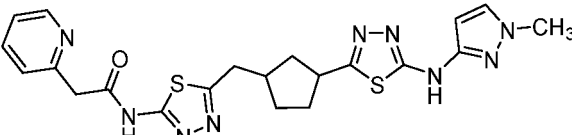
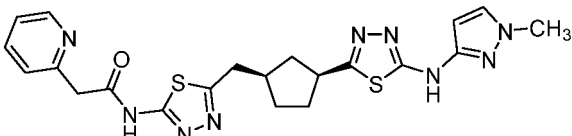
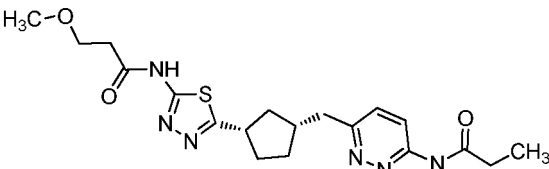
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-fenil-N-(6-[[<i>(cis)</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]piridazin-3-il) acetamida</p>	514,2	d_6 δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,78$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 7,76 (td, $J = 7,68$, 1,76 Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,32$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,43 (m, 7 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 2,94 (d, $J = 7,30$ Hz, 2 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 2,75 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>82 (Esquema A)</p>			
 <p>2-fenil-N-(6-[[<i>(cis)</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil]piridazin-3-il) acetamida</p>	514,2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,63 (s a, 1 H), 11,22 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,78$ Hz, 1 H), 8,19 (d, $J = 9,06$ Hz, 1 H), 7,76 (td, $J = 7,68$, 1,76 Hz, 1 H), 7,56 (d, $J = 9,32$ Hz, 1 H), 7,19 - 7,43 (m, 7 H), 3,99 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 1 H), 2,94 (d, $J = 7,30$ Hz, 2 H), 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,60 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,40 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 150 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>83 (Esquema F)</p>  <p>(<i>rac</i>)-2-(piridin-2-il)-N-[5-[[<i>(cis)</i>-3-[5-(pirimidin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	480,0	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,64 - 8,65 (m, 2 H), 8,51 (s, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 7,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,31 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,58 - 3,61 (m, 1 H), 3,11 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,15 - 2,41 (m, 3 H), 1,81 - 1,91 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 2 H).	<i>Cis</i> racémico
<p>84* (Esquema F)</p> 	480,2	(600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,63 (d, $J = 4,83$ Hz, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,39$ Hz, 1 H), 7,77 (td, $J = 7,68$, 1,76 Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 7,76$ Hz, 1 H), 7,28 (dd, $J = 6,95$, 5,34 Hz, 1 H), 7,06	Tr (Pico 2) = 1,61 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.

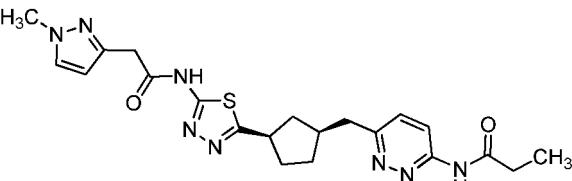
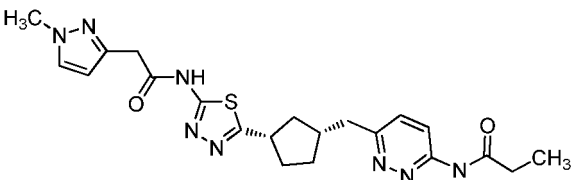
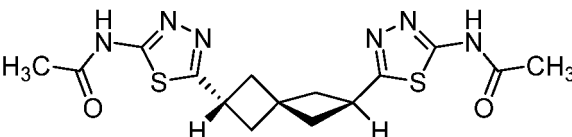
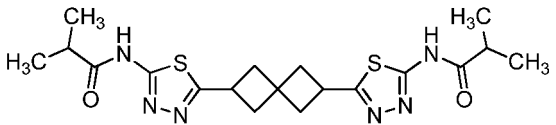
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
2-(piridin-2-il)-N-[5-({(cis)-3-[5-(pirimidin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida		(t, J = 4,83 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 2,93 - 3,14 (m, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,25 - 2,35 (m, 1 H), 2,08 - 2,19 (m, 1 H), 1,83 - 1,97 (m, 2 H), 1,46 - 1,64 (m, 2 H).	
85* (Esquema F) 	479,0	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,61 (s a, 1 H), 11,37 (s a, 1 H), 8,42 - 8,45 (m, 1 H), 8,19 - 8,28 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,32 - 7,33 (m, 1 H), 7,21 - 7,22 (m, 1 H), 6,98 - 6,99 (m, 1 H), 6,87 - 6,88 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 3,50 - 3,54 (m, 1 H), 3,00 (d, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,12 - 2,14 (m, 1 H), 1,96 - 2,00 (m, 1 H), 1,87 - 1,92 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 3 H), 1,32 - 1,38 (m, 1 H).	Tr(Pico 4) = 3,76 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
2-(piridin-2-il)-N-[5-({3-[5-(trans)piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil}metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida			
86* (Esquema F) 	479,0	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,68 (s a, 1 H), 11,46 (s a, 1 H), 8,49 - 8,52 (m, 1 H), 8,27 - 8,31 (m, 1 H), 7,71 - 7,78 (m, 2 H), 7,38 - 7,39 (m, 1 H), 7,25 - 7,29 (m, 1 H), 7,03 - 7,07 (m, 1 H), 6,92 - 6,95 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,57 - 3,61 (m, 1 H), 3,04 - 3,07 (m, 2 H), 2,16 - 2,24 (m, 1 H), 2,01 - 2,06 (m, 1 H), 1,93 - 1,98 (m, 1 H), 1,80 - 1,90 (m, 2 H), 1,39 - 1,44 (m, 1 H).	Tr(Pico 2) = 2,44 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
87 (Esquema F) 	480,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,52 (d, J = 4 Hz, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 8,17 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,82 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1 H),	Cis racémico

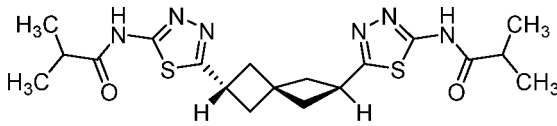
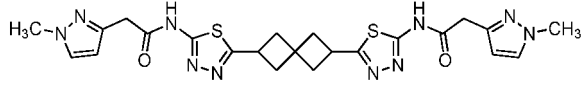
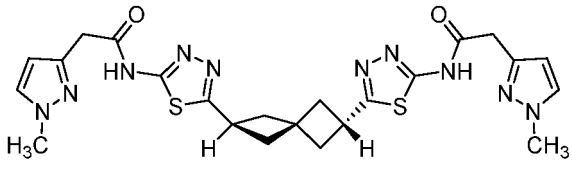
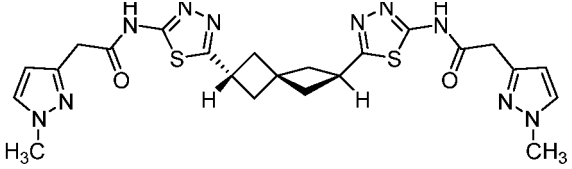
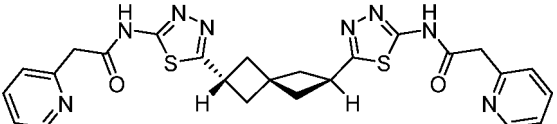
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>(rac)</i> -N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(pirazin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida		4,03 (s, 2 H), 3,62 - 3,65 (m, 1 H), 3,07 - 3,11 (m, 2 H), 1,89 - 2,31 (m, 4 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H), 1,25 - 1,28 (m, 1 H).	
88** (Esquema F) 	482,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,66 (s a, 1 H), 10,66 (s a, 1 H), 8,49 (d, J = 4,16 Hz, 1 H), 7,77 (td, J = 7,64, 1,71 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 7,09, 5,14 Hz, 1 H), 5,92 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,38 - 3,49 (m, 1 H), 3,06 (d, J = 1,00 Hz, 2 H), 2,36 - 2,46 (m, 1 H), 2,21 - 2,32 (m, 1 H), 2,09 (m, J = 13,70, 5,50 Hz, 1 H), 1,79 - 1,96 (m, 2 H), 1,41 - 1,61 (m, 2 H).	Cis racémico
<i>(rac)</i> -N-(5-(((<i>cis</i>)-3-{5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(piridin-2-il)acetamida			
89* (Esquema F) 	482,2	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66 (s a, 1 H), 8,48 (dt, J = 4,8, 0,9 Hz, 1 H), 7,76 (td, J = 7,6, 1,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,56 (m, 1 H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 5,91 (d, J = 2,20 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,04 - 3,06 (m, 2 H), 2,37 - 2,41 (m, 1 H), 2,23 - 2,26 (m, 1 H), 2,04 - 2,09 (m, 1 H), 1,79 - 1,90 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,56 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
90* (Esquema A) 	419,2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,97 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,63 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,48 - 3,50 (m, 1 H), 3,23 (s, 3 H), 2,95 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,70 (t, J =	Tr (Pico 1) = 3,56 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.

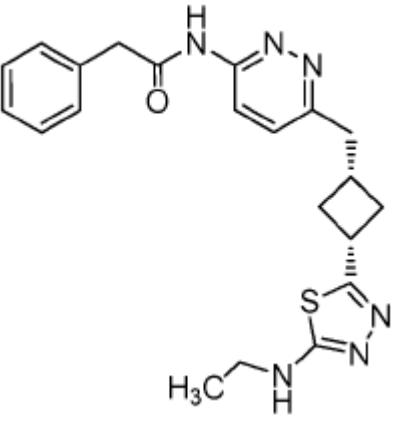
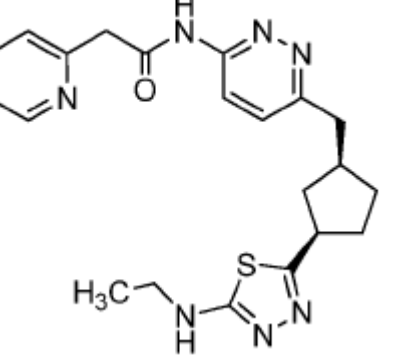
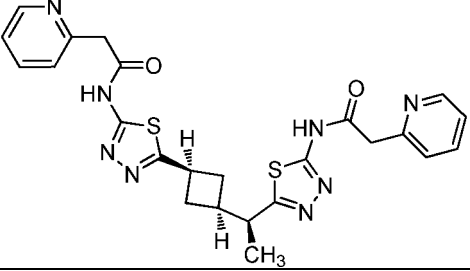
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
3-metoxi- <i>N</i> -{5-[(<i>cis</i>)-3-[[6-(propanoilamino)piridazin-3-il]metil]ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida		6,4 Hz, 2 H), 2,45 - 2,48 (m, 3 H), 2,05 - 2,23 (m, 2 H), 1,49 - 1,91 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H).	
91* (Esquema A) 	455,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,97 (s, 1 H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,60 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 6,15 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,44 - 3,48 (m, 2 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,44 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,02 - 2,23 (m, 2 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H).	Tr (Pico 2) = 2,19 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<i>N</i> -(6-[[(<i>cis</i>)-3-(5-[[1-metil-1H-pirazol-3-il]acetil] amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin- 3-il)propanamida			
92* (Esquema A) 	455,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10,97 (s, 1 H), 8,23 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 6,15 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,44 - 3,48 (m, 2 H), 2,94 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,44 (c, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,02 - 2,23 (m, 2 H), 1,71 - 1,85 (m, 2 H), 1,43 - 1,52 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 3 H).	Tr (Pico 1) = 2,01 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
93 (Esquema B) 	379,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,39 (s a, 2 H), 3,78 (quint., <i>J</i> = 8,48 Hz, 2 H), 2,64 - 2,71 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 4 H), 2,30 (dd, <i>J</i> = 11,37, 8,80 Hz, 2 H), 2,17 (s, 6 H).	Tr (Pico 2) = 2,20 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
94 (Esquema B) 	435,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,76 (quint., <i>J</i> = 8,45 Hz, 2 H), 2,74 (dt, <i>J</i> = 13,65, 6,86 Hz, 2 H), 2,62 - 2,68 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 4 H),	Racémico

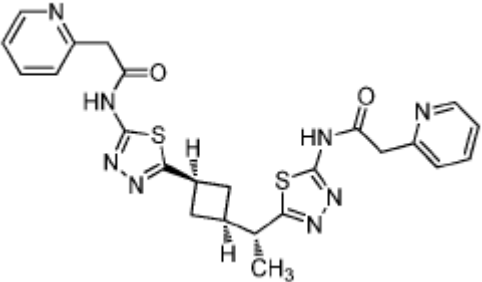
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>(rac)</i> - <i>N-N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol- 5,2-diil)bis(2-metilpropanamida)		2,28 (dd, <i>J</i> = 11,20, 8,85 Hz, 2 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 12 H).	
95 (Esquema B)  <i>N-N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis(2-metilpropanamida)	435,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 3,77 (quint., <i>J</i> = 8,45 Hz, 2 H), 2,75 (sept, <i>J</i> = 6,85 Hz, 2 H), 2,63 - 2,69 (m, 2 H), 2,38 - 2,48 (m, 4 H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 11,27, 8,63 Hz, 2 H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 12 H).	Enantiómero (S) individual
96 (Esquema B)		(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,58 (d, <i>J</i> = 2,05 Hz, 2 H), 6,14 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 2 H), 3,73 - 3,79 (m, 8 H), 3,73 (s, 4 H), 2,63 - 2,68 (m, 2 H), 2,41 - 2,46 (m, 2 H), 2,39 (dd, <i>J</i> = 10,83, 8,78 Hz, 2 H), 2,28 (dd, <i>J</i> = 11,27, 8,78 Hz, 2 H).	
 <i>(rac)</i> - <i>N-N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol- 5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida]	539,1		Racémico
97 (Esquema B)  <i>N-N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida]	539,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,57 (d, <i>J</i> = 2,05 Hz, 2 H), 6,13 (d, <i>J</i> = 2,20 Hz, 2 H), 3,73 - 3,79 (m, 8 H), 3,72 (s, 4 H), 2,62 - 2,67 (m, 2 H), 2,36 - 2,45 (m, 4 H), 2,27 (dd, <i>J</i> = 11,34, 8,71 Hz, 2 H).	Enantiómero (R) individual
98 (Esquema B)  <i>N-N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida]	539,1	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,58 (d, <i>J</i> = 1,90 Hz, 2 H), 6,14 (d, <i>J</i> = 2,05 Hz, 2 H), 3,74 - 3,80 (m, 8 H), 3,73 (s, 4 H), 2,62 - 2,69 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 4 H), 2,28 (dd, <i>J</i> = 11,20, 8,85 Hz, 2 H).	Enantiómero (S) individual
99* (Esquema B)  	533,2	(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,67 (s a, 2 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 4,28 Hz, 2 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,58 Hz, 2 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,70 Hz, 2 H), 7,25 - 7,32 (m, 2 H), 4,01 (s, 4 H),	Tr (Pico 1) = 1,08 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 120

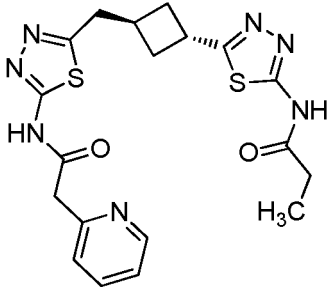
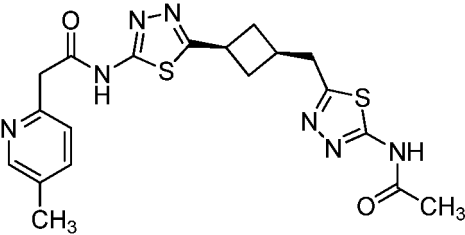
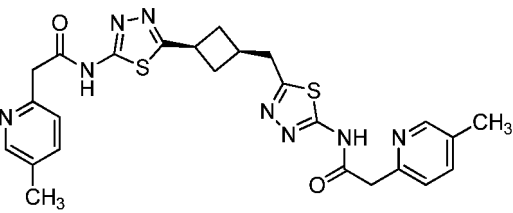
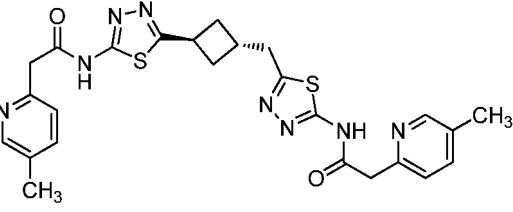
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<i>N,N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis[2-(piridin-2-il)acetamida]		3,78 (quint., <i>J</i> = 8,38 Hz, 2 H), 2,62 - 2,71 (m, 2 H), 2,37 - 2,47 (m, 4 H), 2,25-2,34 (m, 2 H).	ml/min.
100 (Esquema A)			
 <p><i>N</i>-[6-((<i>cis</i>-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil)metil)piridazin-3-il]-2-fenilacetamida</p>	409,0	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 9,04 (s a, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 5 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 5,17 (s a, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,53 - 3,62 (m, 1 H), 3,31 - 3,39 (m, 2 H), 3,03 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,65 - 2,77 (m, 1 H), 2,51 - 2,59 (m, 2 H), 2,10 (c, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2 H), 1,29 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 3 H).	Diastereómero individual
101* (Esquema A)			
 <p><i>N</i>-[6-(((<i>cis</i>)-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida</p>	424,1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (s a, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 7,7 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1 H), 3,36 - 3,41 (m, 4 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2 H), 2,49 - 2,50 (m, 1 H), 2,15 - 2,27 (m, 2 H), 1,88 - 1,92 (m, 2 H), 1,45 - 1,55 (m, 2 H), 1,26 - 1,36 (m, 4 H).	Tr (Pico 2) = 1,54 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
102* (Esquema B)			
	521,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,66 (s a, 2 H), 8,48 - 8,49 (m, 2 H), 7,76 (td, <i>J</i> = 7,70, 1,30 Hz, 2 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 2 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,0, 5,2 Hz, 2 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,20 - 3,24 (m, 1 H), 2,51 - 2,63 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 0,97 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.

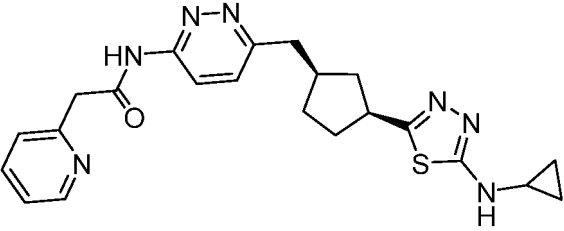
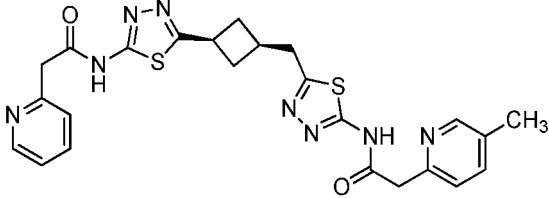
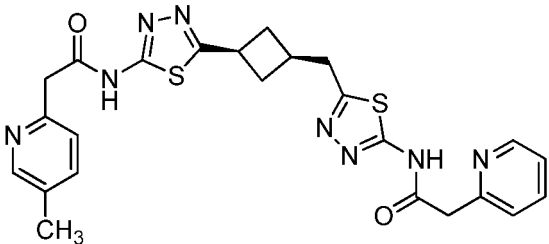
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
2-(piridin-2-il)-N-{5-[(1-(<i>cis</i> -3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida		H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,05 (t, <i>J</i> = 10,5 Hz, 2 H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H).	
103* (Esquema B)		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,67 (s a, 2 H), 8,49 (dd, <i>J</i> = 4,8, 0,8 Hz, 2 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,70, 1,70 Hz, 2 H), 7,40 (d, <i>J</i> = 7,80 Hz, 2 H), 7,29 (dd, <i>J</i> = 7,2, 5,2 Hz, 2 H), 4,00 (d, <i>J</i> = 1,3 Hz, 4 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,20 - 3,24 (m, 1 H), 2,51 - 2,63 (m, 2 H), 2,33 - 2,45 (m, 1 H), 2,01- 2,08 (m, 2 H), 1,26 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 3 H).	
 <p>2-(piridin-2-il)-N-{5-[(1-(<i>cis</i>-3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil)etil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	521,1		Tr (Pico 1) = 1,16 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
104 (Esquema C)		(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 4,83 Hz, 1 H), 7,76 (td, <i>J</i> = 7,68, 1,76 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,10, 5,19 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,74 (t, <i>J</i> = 8,49 Hz, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 2,52 - 2,61 (m, 2 H), 2,00 - 2,12 (m, 2 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 6 H).	Tr (Pico 1) = 1,94 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
105 (Esquema C)		(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,49 (d, <i>J</i> = 4,54 Hz, 1 H), 7,77 (t, <i>J</i> = 7,02 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,25 - 7,32 (m, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,73 (dc, <i>J</i> = 9,00, 8,85 Hz, 1 H), 3,12 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 2 H), 2,69 (ddd, <i>J</i> = 16,06, 8,41, 8,16 Hz, 1 H), 2,52 - 2,59 (m, 2 H), 2,45 (c, <i>J</i> = 7,51 Hz, 2 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,54 Hz, 3 H).	Tr (Pico 1) = 2,15 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
106 (Esquema C)		(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i>	

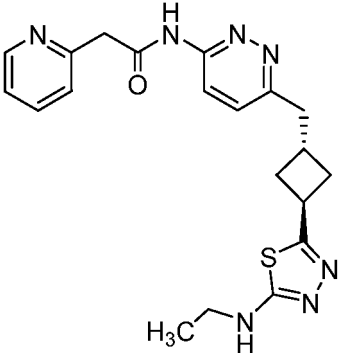
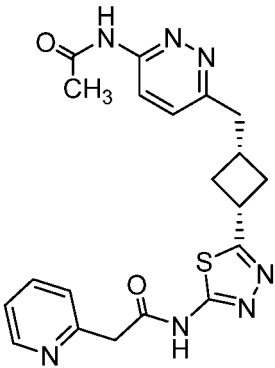
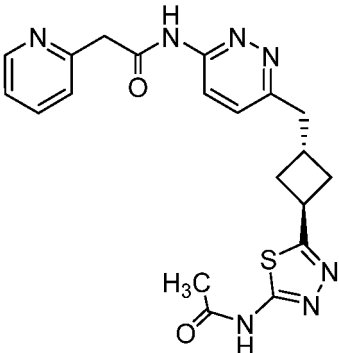
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>N-[5-[trans-3-({5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)]metil]ciclobutil]-1,3,4-tiadiazol-2-il] propanamida</p>	444,10	= 4,83 Hz, 1 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,65, 1,24 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 7,10, 5,20 Hz, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,94 (t, <i>J</i> = 7,39 Hz, 1 H), 3,23 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 2,71 - 2,87 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 4 H), 2,20 - 2,34 (m, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,46 Hz, 3 H).	Tr (Pico 2) = 2,55 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>107 (Esquema C)</p>  <p>N-[5-(<i>cis</i>-3-{{5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il}}metil}ciclobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(5-metilpiridin-2-il) acetamida</p>	444,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,83, 1,83 Hz, 1 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,90 Hz, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,64 - 3,80 (m, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 7,32 Hz, 2 H) 2,68 (ddd, <i>J</i> = 16,17, 8,41, 8,20 Hz, 1 H), 2,51 - 2,58 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 2,15 (s, 3 H), 2,05 (c, <i>J</i> = 9,46 Hz, 2 H).	Tr (Pico 1) = 0,41 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 14 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>108 (Esquema E)</p>  <p>2-(5-metilpiridin-2-il)-N-(5-{{<i>cis</i>-3-(5-{{5-metilpiridin-2-il}}acetil)amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il}}ciclobutil) metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	535,0	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,31 (s, 2 H), 7,57 (dd, <i>J</i> = 7,86, 1,54 Hz, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 2 H), 3,94 (d, <i>J</i> = 3,42 Hz, 4 H), 3,74 (m, <i>J</i> = 8,90, 8,90 Hz, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,63 - 2,74 (m, 1 H), 2,54 (m, <i>J</i> = 8,90, 2,00 Hz, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 1,97 - 2,11 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 0,75 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 3 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>109 (Esquema E)</p>  <p>2-(5-metilpiridin-2-il)-N-(5-{{<i>trans</i>-3-(5-{{5-metilpiridin-2-il}}acetil)amino}-1,3,4-tiadiazol-2-il}}ciclobutil) metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	535,0	(700 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,64 (s a, 2 H), 8,31 (s, 2 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 2 H), 7,27 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 2 H), 3,87 - 4,00 (m, 5 H), 3,22 (d, <i>J</i> = 7,69 Hz, 2 H), 2,73 - 2,83 (m, 1 H), 2,37 - 2,47 (m, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 8 H).	Tr (Pico 2) = 0,97 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 3 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>110* (Esquema F)</p>		(400 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i> =	

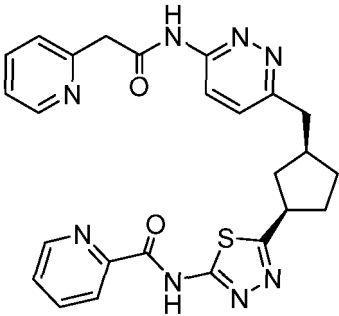
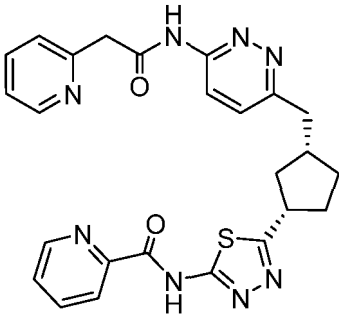
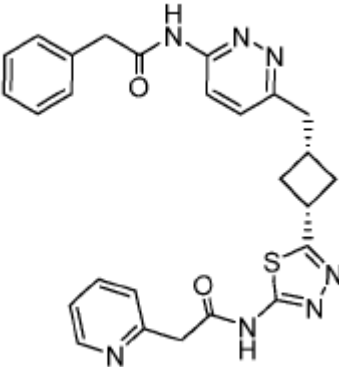
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>N-[6-((<i>cis</i>)-3-[5-(ciclopropilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida</p>	436,1	4 Hz, 1 H), 8,42 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1 H), 7,85 (t, <i>J</i> = 4 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (t, <i>J</i> = 6 Hz, 1 H), 4,03 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2 H), 3,44 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 3,03 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 2,65 - 2,68 (m, 1 H), 2,49 - 2,61 (m, 1 H), 2,12 - 2,32 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 2 H), 1,5 - 1,62 (m, 2 H), 0,79 - 0,82 (m, 2 H), 0,62 (s a, 2 H).	Tr (Pico 2) = 4,70 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>111 (Esquema C)</p>  <p>2-(5-metilpiridin-2-il)-<i>N</i>-[5-[(<i>cis</i>)-3-[5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	521,2	(600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,72 (d, <i>J</i> = 4,83 Hz, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,00 (td, <i>J</i> = 7,68, 1,46 Hz, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 7,76, 1,46 Hz, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 7,76 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 4,24 (s, 2 H), 4,18 (s, 2 H), 3,98 (t, <i>J</i> = 8,78 Hz, 1 H), 3,35 (d, <i>J</i> = 7,46 Hz, 1 H), 2,87 - 2,97 (m, 1 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H), 2,74 (s, 3 H), 2,24 - 2,34 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,72 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 30 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>112 (Esquema C)</p>  <p>2-(5-metilpiridin-2-il)-<i>N</i>-[5-[<i>cis</i>-3-({5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)ciclobutil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida</p>	521,2	(700 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,48 (d, <i>J</i> = 4,10 Hz, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,76 (t, <i>J</i> = 7,60 Hz, 1 H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,69 Hz, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,86 Hz, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,74 (m, <i>J</i> = 8,70, 8,70 Hz, 1 H), 3,11 (d, <i>J</i> = 7,34 Hz, 2 H), 2,62 - 2,73 (m, 1 H), 2,55 (c, <i>J</i> = 8,83 Hz, 2 H), 2,05 (c, <i>J</i> = 9,91 Hz, 2 H).	Tr (Pico 1) = 4,03 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 100 mm MeOH al 20 % a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min (separación de diastereómeros).
<p>113 (Esquema F)</p>		(400 MHz, DMSO-	

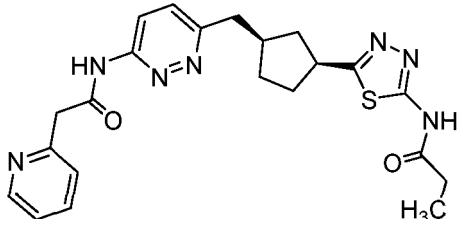
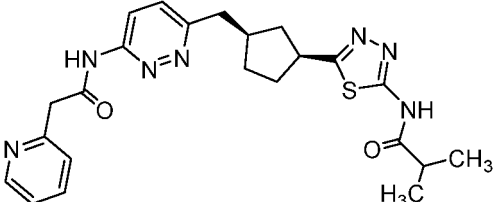
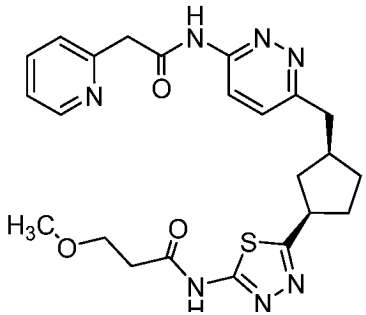
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>N-[6-({trans-3-[5-(etilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida</p>	409,2	d_6 δ ppm 11,26 - 11,36 (m, 1 H), 8,48 - 8,54 (m, 1 H), 8,17 - 8,26 (m, 1 H), 7,74 - 7,82 (m, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 2 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 3,03 - 3,13 (m, 2 H), 2,67 - 2,83 (m, 1 H), 2,13 - 2,37 (m, 5 H), 1,15 (t, $J = 6,80$ Hz, 4 H).	Diastereómero individual
<p>114 (Esquema A)</p>  <p>N-[5-(cis-3-[[6-(acetilamino)piridazin-3-il]metil]ciclobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il)acetamida</p>	409,2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,02 (s, 1 H), 8,50 (d, $J = 4,02$ Hz, 1 H), 8,21 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,78 (td, $J = 7,59, 1,88$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J = 9,29$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 7,03, 5,27$ Hz, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,73 (t, $J = 8,41$ Hz, 1 H), 2,99 (d, $J = 7,53$ Hz, 2 H), 2,65 - 2,78 (m, 1 H), 2,32 - 2,36 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 5 H).	Diastereómero individual
<p>115 (Esquema A)</p>  <p>N-[6-({trans-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil}metil)piridazin-3-il]-2-(piridin-2-il)acetamida</p>	423,2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,03 (s, 1 H), 8,49 (d, $J = 4,02$ Hz, 1 H), 8,22 (d, $J = 9,29$ Hz, 1 H), 7,78 (td, $J = 7,65, 1,76$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,29 (dd, $J = 6,90, 5,14$ Hz, 1 H), 3,90 - 4,04 (m, 3 H), 3,11 (d, $J = 7,78$ Hz, 2 H), 2,77 - 2,89 (m, 1 H), 2,65 - 2,72 (m, 1 H), 2,23 - 2,43 (m, 5 H).	Diastereómero individual
<p>116* (Esquema A)</p>		(400 MHz, $CDCl_3$) δ	

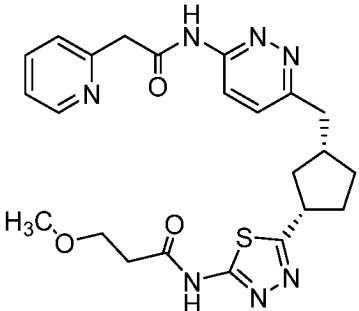
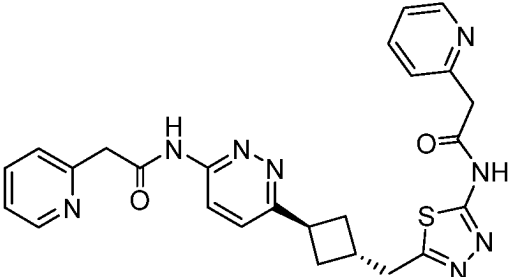
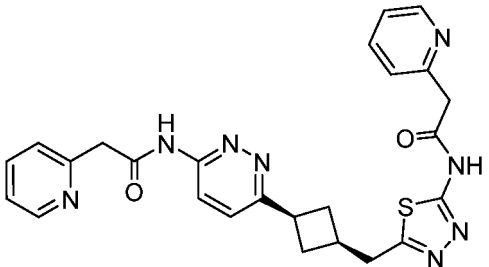
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p><i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il} metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}piridin-2-carboxamida</p>	501,0	ppm 8,75 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 8,57 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 2 H), 7,53 - 7,64 (m, 4 H), 4,29 (s, 2 H), 3,57 - 3,61 (m, 1 H), 3,07 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,42 - 2,56 (m, 1 H), 2,39 - 2,41 (m, 1 H), 2,25 - 2,27 (m, 1 H), 1,95 - 2,05 (m, 2 H), 1,71 - 1,73 (m, 1 H), 1,61 - 1,63 (m, 1 H).	Tr (Pico 2) = 2,50 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 mm MeOH al 5 - 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>117* (Esquema A)</p>  <p><i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il} metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}piridin-2-carboxamida</p>	501,0	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,75 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1 H), 8,55 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1 H), 8,28 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,96 - 8,00 (m, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 2 H), 7,49 - 7,52 (m, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,56 - 3,61 (m, 1 H), 3,06 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,55 - 2,57 (m, 1 H), 2,40 - 2,42 (m, 1 H), 2,24 - 2,26 (m, 1 H), 1,94 - 2,04 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 2,26 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 mm MeOH al 5 - 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
<p>118 (Esquema A)</p>  <p>2-fenil-<i>N</i>-{6-[(<i>cis</i>)-3-({5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclobutil)metil]piridazin-3-il}acetamida</p>	431,1	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,04 (s, 1 H), 8,39 - 8,42 (m, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 6 H), 5,17 (s a, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,56 - 3,61 (m, 1 H), 3,34 - 3,35 (m, 2 H), 3,02 - 3,04 (m, 2 H), 2,72 - 2,76 (m, 1 H), 2,55 - 2,60 (m, 2 H), 1,28 - 1,31 (m, 3 H).	Diastereómero individual
<p>119 (Esquema A)</p>		(400 MHz, CDCl ₃) δ	Tr = 4,13 minutos

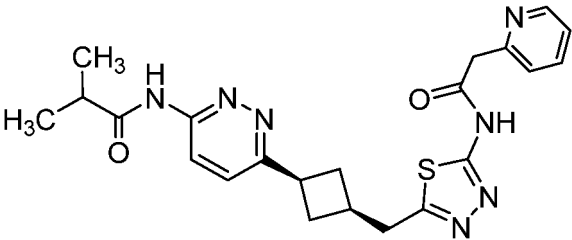
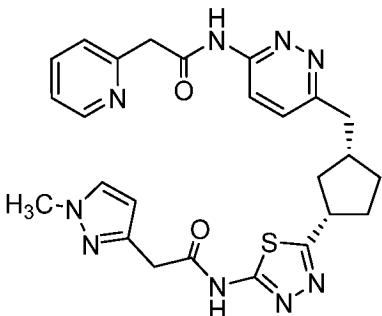
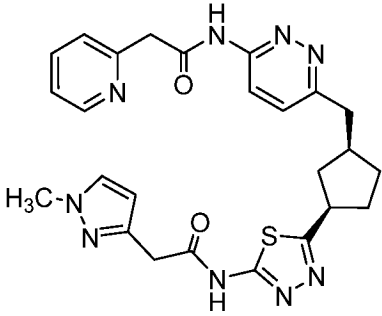
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p><i>N</i>-{5-[(1S,3R)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il)metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida</p>	474,0 [M+Na] ⁺	ppm 8,62 (s, 1 H), 8,31 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 5 H), 3,90 (s, 2 H), 3,46 - 3,51 (m, 1 H), 2,95 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,61 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,14 - 2,60 (m, 4 H), 1,89 - 2,01 (m, 2 H), 1,58 - 1,61 (m, 1 H), 1,21 - 1,19 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3 H).	columna Chiralpak ASH 4,6 x 150 mm EtOH al 5 - 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>120 (Esquema A)</p>  <p>2-metil-<i>N</i>-{5-[(1 S,3R)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il)metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida</p>	465,9	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 8,67 (s, 1 H), 8,36 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,69 (m, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 5 H), 3,95 (s, 2 H), 3,49 - 3,52 (m, 1 H), 2,89 - 3,01 (m, 3 H), 2,19 - 2,55 (m, 4 H), 1,92 - 1,94 (m, 2 H), 1,58 - 1,61 (m, 1 H), 1,27 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 6 H).	Tr = 3,92 minutos columna Chiralpak ASH 4,6 x 150 mm EtOH al 5 - 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>121* (Esquema A)</p>  <p>3-metoxi-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il)metil}ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida</p>	482,2	(400 MHz, CDCl ₃) δ ppm 10,90 (s a, 1 H), 10,52 (s a, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1 H), 8,38 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,69 - 7,73 (m, 1 H), 7,29 - 7,31 (m, 3 H), 3,95 (s, 2 H), 3,73 - 3,76 (m, 2 H), 3,51 - 3,54 (m, 1 H), 3,46 (s, 3 H), 3,02 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,79 - 2,82 (m, 2 H), 2,51 - 2,53 (m, 1 H), 2,36 - 2,39 (m, 1 H), 2,21 - 2,24 (m, 1 H), 1,94 - 1,99 (m, 2 H), 1,63 - 1,66 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 1,08 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 50 mm IPA al 60 % p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>122* (Esquema A)</p>		(400 MHz, MeOD-d ₄) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i>	

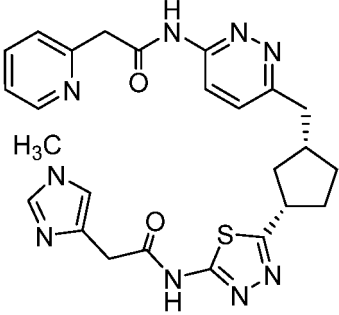
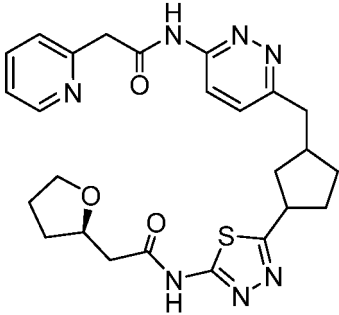
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema)	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p data-bbox="316 360 735 389">Estructura y nombre del compuesto</p>  <p data-bbox="196 748 855 808">3-metoxi-N-{5-[(<i>cis</i>-3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino] piridazin-3-il}metil]ciclopentil)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida</p>	482,2	<p data-bbox="983 360 1214 831">= 4,4 Hz, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,87 (m, 1 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 3,74 - 3,77 (m, 2 H), 3,55 - 3,57 (m, 1 H), 3,37 (s, 3 H), 3,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2 H), 2,74 - 2,77 (m, 2 H), 2,55 - 2,57 (m, 2 H), 2,25 - 2,31 (m, 2 H), 1,96 - 1,98 (m, 2 H), 1,64 - 1,67 (m, 2 H).</p>	Tr (Pico 1) = 0,68 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 50 mm IPA al 60 % p. DEA al 0,05 % a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p data-bbox="196 842 347 902">123 (Esquema A)</p>  <p data-bbox="196 1227 759 1310">2-(piridin-2-il)-N-{5-[(<i>trans</i>-3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclobutil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	523,1 [M+Na] ⁺	<p data-bbox="983 842 1214 1310">(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,33 (s, 1 H), 8,50 (t, <i>J</i> = 5,40 Hz, 2 H), 8,22 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1 H), 7,77 (td, <i>J</i> = 7,78, 1,76 Hz, 2 H), 7,63 (d, <i>J</i> = 9,29 Hz, 1 H), 7,41 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,86 (s, 1 H), 3,27 (d, <i>J</i> = 7,78 Hz, 2 H), 2,68 (d, <i>J</i> = 1,76 Hz, 1 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H).</p>	Diastereómero individual
<p data-bbox="196 1323 347 1384">124 (Esquema A)</p>  <p data-bbox="196 1697 823 1758">2-(piridin-2-il)-N-{5-[(<i>cis</i>-3-{6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}ciclobutil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il} acetamida</p>	523,1 [M+Na] ⁺	<p data-bbox="983 1323 1214 1758">(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,31 - 11,35 (m, 1 H), 8,47 - 8,53 (m, 2 H), 8,20 - 8,25 (m, 1 H), 7,75 - 7,81 (m, 2 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 3,97 - 4,02 (m, 4 H), 3,60 - 3,67 (m, 1 H), 3,41 - 3,44 (m, 1 H), 3,11 - 3,16 (m, 2 H), 2,65 - 2,70 (m, 2 H), 2,32 - 2,36 (m, 1 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H).</p>	Diastereómero individual
<p data-bbox="196 1771 347 1832">125 (Esquema A)</p>		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,96 -	

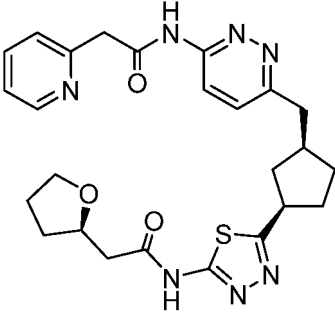
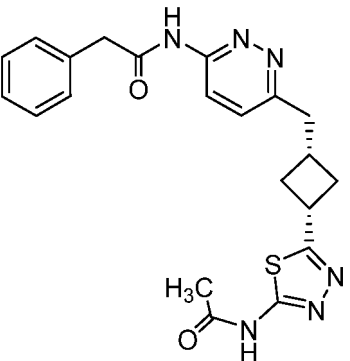
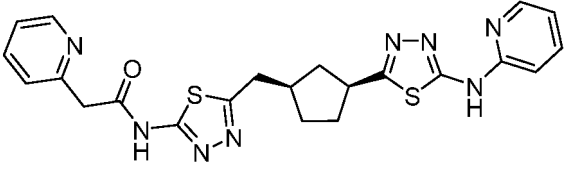
(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-metil-<i>N</i>-{6-[<i>cis</i>-3-({5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}metil)ciclobutil]piridazin-3-il} propanamida</p>	474,0 [M+Na] ⁺	11,02 (m, 1 H), 8,47 - 8,54 (m, 1 H), 8,22 - 8,30 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 4,01 (s, 2 H), 3,83 - 3,90 (m, 1 H), 3,23 - 3,30 (m, 3 H), 2,77 - 2,85 (m, 1 H), 2,64 - 2,72 (m, 1 H), 2,40 - 2,45 (m, 2 H), 2,32 - 2,37 (m, 1 H), 2,17 - 2,28 (m, 1 H), 1,11 (d, <i>J</i> = 6,78 Hz, 6 H).	Diastereómero individual
<p>126* (Esquema A)</p>		(400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,25 - 8,26 (m, 1 H), 7,85 - 7,87 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,40 - 3,41 (m, 2 H), 3,03 - 3,05 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,54 - 2,56 (m, 1 H), 2,32 - 2,53 (m, 1 H), 2,22 - 2,26 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 2 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H).	
 <p>2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	518,1	(400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,25 - 8,26 (m, 1 H), 7,85 - 7,87 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,40 - 3,41 (m, 2 H), 3,03 - 3,05 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,54 - 2,56 (m, 1 H), 2,32 - 2,53 (m, 1 H), 2,22 - 2,26 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 2 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H).	Tr (Pico 2) = 5,91 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 2,4 ml/min.
<p>127* (Esquema A)</p>  <p>2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-<i>N</i>-{5-[(<i>cis</i>)-3-({6-[(piridin-2-ilacetil)amino]piridazin-3-il}metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	518,1	(400 MHz, MeOD- <i>d</i> ₄) δ ppm 8,54 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,39 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 8,25 - 8,26 (m, 1 H), 7,85 - 7,87 (m, 1 H), 7,62 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,84 (s, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 1 H), 3,40 - 3,41 (m, 2 H), 3,03 - 3,05 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2 H), 2,54 - 2,56 (m, 1 H), 2,32 - 2,53 (m, 1 H), 2,22 - 2,26 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 2 H), 1,60 - 1,66 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 4,98 minutos columna Chiralpak OJ- H 4,6 x 250 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 2,4 ml/min.
<p>128* (Esquema A)</p>		(400 MHz, CDCl ₃) δ	

(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
 <p>2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-N-{5-[(<i>cis</i>)-3-((6-[(piridin-2-ilacetil]amino)piridazin-3-il]metil)ciclopentil]-1,3,4-tiadiazol-2-il}acetamida</p>	518,0	ppm 10,98 (s, 1 H), 8,67 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1 H), 8,37 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 4 H), 6,83 (s, 1 H), 3,98 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 3,48 - 3,50 (m, 1 H), 2,99 - 3,00 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2 H), 2,53 - 2,55 (m 1 H), 2,33 - 2,36 (m, 1 H), 2,18 (m, 1 H), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 1,58 - 1,63 (m, 2 H).	Tr (Pico 1) = 1,65 minutos columna Chiralpak OJ-3 4,6 x 50 mm MeOH al 5 - 40 % (p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 4 ml/min.
129 (Esquema A)		(400 MHz, MeOD-d ₆) δ ppm 8,54 - 8,55 (m, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,85 (m, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,50 (m, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,75 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,56 (m, 1 H), 3,33 - 3,35 (m, 2 H), 3,03 - 3,04 (m, 1 H), 2,70 - 2,72 (m, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 1 H), 2,33 - 2,35 (m, 1 H), 2,22 - 2,25 (m, 1 H), 2,13 - 2,15 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 4 H), 1,63 - 1,68 (m, 3 H).	
 <p>(<i>rac</i>)-2-(piridin-2-il)-N-(6-[(<i>cis</i>)-3-(5-[(2<i>R</i>)-tetrahidrofurano-2-ilacetil]amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]piridazin-3-il)acetamida</p>	508,1		<i>Cis</i> racémico
130* (Esquema A)	508,2	(400 MHz, MeOD-d ₆) δ ppm 8,54 - 8,55 (m, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,85 (m, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,50 (m, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,75 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,56 (m, 1 H), 3,33 - 3,35 (m, 2 H), 3,03 - 3,04 (m, 1 H), 2,70 - 2,72 (m, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 1 H), 2,33 - 2,35 (m, 1 H), 2,22 - 2,25 (m, 1 H), 2,13 - 2,15 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 4 H), 1,63 - 1,68 (m, 3 H).	Tr (Pico 2) = 1,19 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 50 mm IPA al 60 % p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
131*		(400 MHz, MeOD-	

(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS m/z [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
<p>(Esquema A)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-N-(6-(((cis)-3-(5-(((2R)-tetrahidrofurano-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil) piridazin-3-il)acetamida</p>	508,2	<p>d₆) δ ppm 8,54 - 8,55 (m, 1 H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,85 (m, 1 H), 7,61 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,50 (m, 1 H), 7,35 - 7,37 (m, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,75 - 3,77 (m, 1 H), 3,55 - 3,56 (m, 1 H), 3,33 - 3,35 (m, 2 H), 3,03 - 3,04 (m, 1 H), 2,70 - 2,72 (m, 1 H), 2,53 - 2,55 (m, 1 H), 2,33 - 2,35 (m, 1 H), 2,22 - 2,25 (m, 1 H), 2,13 - 2,15 (m, 1 H), 1,95 - 1,97 (m, 4 H), 1,63 - 1,68 (m, 3 H).</p>	Tr (Pico 1) = 0,91 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 50 mm IPA al 60 % p. DEA al 0,05 %) a 10 MPa de CO ₂ , 3 ml/min.
<p>132</p> <p>(Esquema A)</p>  <p>N-[6-((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclobutil)metil]piridazin-3-il]-2-fenilacetamida</p>	445,0	<p>(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,35 (s a, 1 H), 11,28 (s, 1 H), 8,22 - 8,19 (m, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 5 H), 3,96 - 3,98 (m, 1 H), 3,72 - 3,74 (m, 2 H), 3,34 - 3,36 (m, 1 H), 3,10 - 3,12 (m, 1 H), 2,99 - 3,01 (m, 1 H), 2,68 - 2,69 (m, 1 H), 2,17 - 2,38 (m, 3 H), 2,09 - 2,13 (m, 3 H).</p>	Diastereómero individual
<p>133*</p> <p>(Esquema C)</p>  <p>2-(piridin-2-il)-N-[5-(((cis)-3-[5-(piridin-2-ilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il] acetamida</p>	479,2	<p>(700 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,41 (s a, 1 H), 8,48 - 8,49 (m, 1 H), 8,27 - 8,28 (m, 1 H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 7,05 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1 H), 6,95 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 3,47 (quint., J = 8,5 Hz, 1 H), 3,08 (d, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,42 (dt, J = 15, 7,5 Hz, 2 H), 2,25 - 2,32 (m, 2 H), 2,09 - 2,16 (m, 2 H), 1,86 - 1,92 (m, 2 H), 1,46 - 1,60 (m, 2 H).</p>	Tr(Pico 1) = 2,38 minutos columna Chiralpak AS-3 4,6 x 100 mm MeOH al 40 % (p. DEA al 0,1 %) a 12 MPa de CO ₂ , 4 ml/min

(continuación)

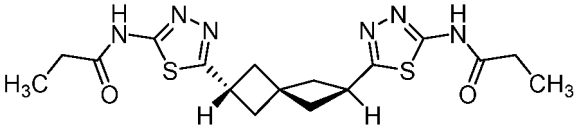
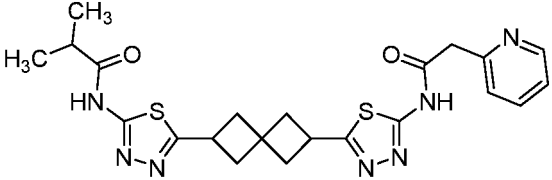
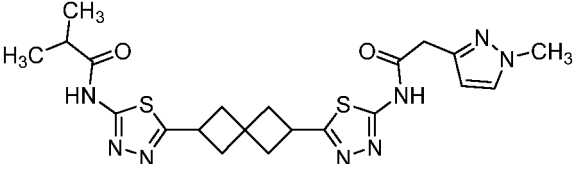
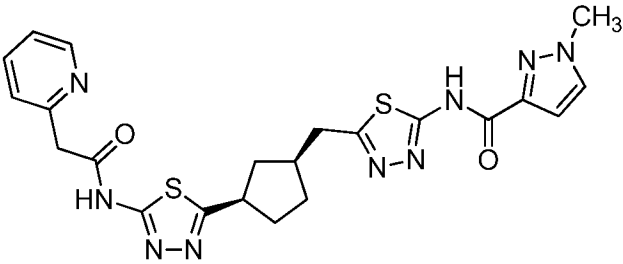
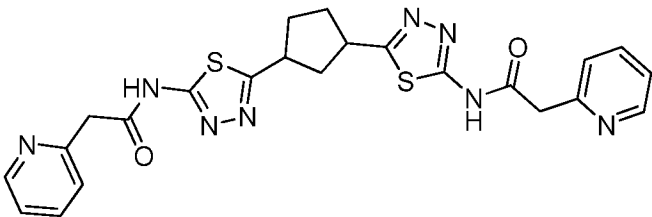
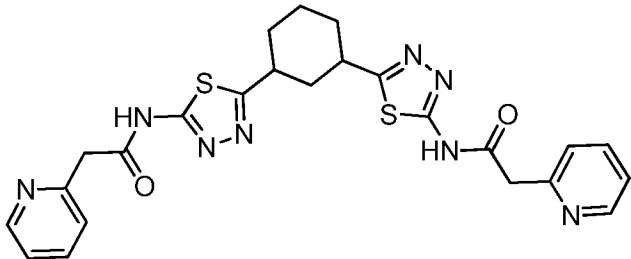
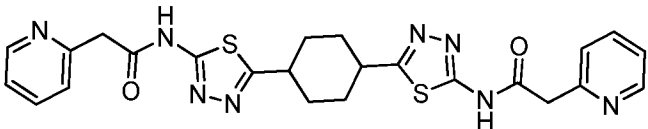
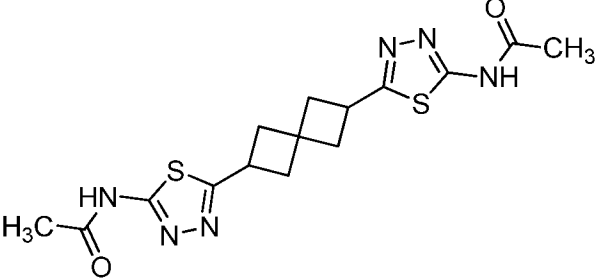
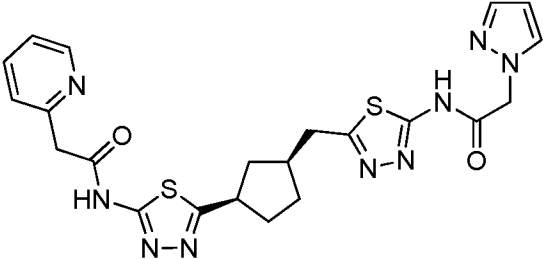
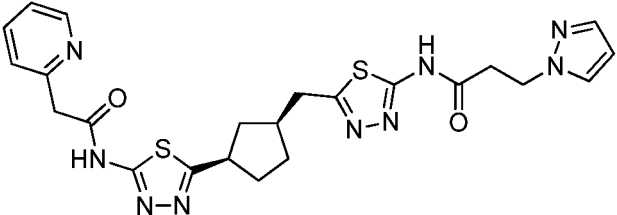
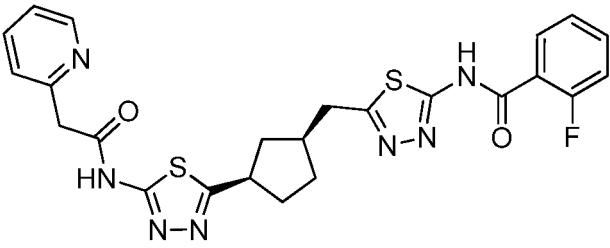
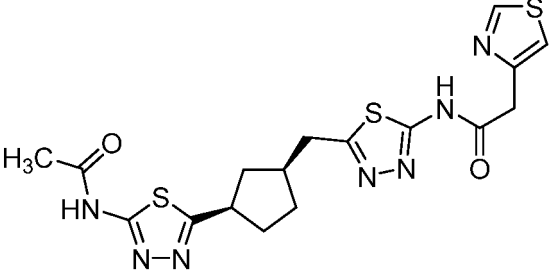
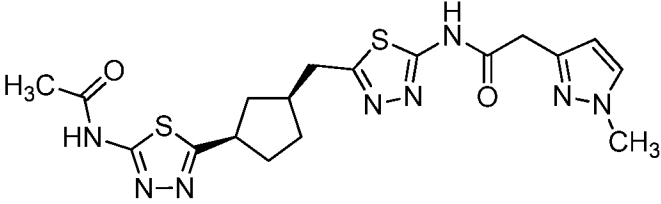
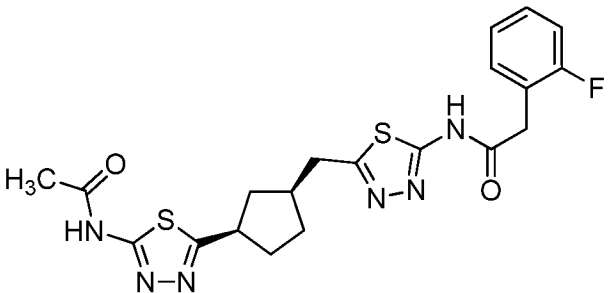
Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	LRMS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	RMN ¹ H	Condiciones de separación quiral (SFC)
134 (Esquema B)  <i>N,N'</i> -(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)dipropanamida	407,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,76 (quint., <i>J</i> = 8,45 Hz, 2 H), 2,63 - 2,69 (m, 2 H), 2,38 - 2,48 (m, 8 H), 2,29 (dd, <i>J</i> = 11,27, 8,78 Hz, 2 H), 1,08 (t, <i>J</i> = 7,46 Hz, 6 H).	Enantiómero (S) individual
135 (Esquema D)  2-metil- <i>N</i> -[5-(6-(5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)espiro[3.3]hept-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il]propanamida	484,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,47 (d, <i>J</i> = 4,39 Hz, 1 H), 7,76 (td, <i>J</i> = 7,68, 1,61 Hz, 1 H), 7,38 (d, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1 H), 7,28 (dd, <i>J</i> = 6,88, 5,12 Hz, 1 H), 3,99 (s, 2 H), 3,71- 3,80 (m, 2 H), 2,73 (quint., <i>J</i> = 6,88 Hz, 1 H), 2,62 - 2,68 (m, 2 H), 2,35 - 2,46 (m, 4 H), 2,24 - 2,30 (m, 2 H), 1,09 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 6 H).	Racémico
136 (Esquema B)  2-metil- <i>N</i> -{5-[6-(5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetil] amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]espiro[3.3]hept-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il}propanamida	487,1	(600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7,57 (s, 1 H), 6,14 (d, <i>J</i> = 1,90 Hz, 1 H), 3,71-3,80 (m, 7 H), 2,74 (dt, <i>J</i> = 13,61,6,80 Hz, 1 H), 2,63 - 2,68 (m, 2 H), 2,36 - 2,47 (m, 4 H), 2,25 - 2,31 (m, 2 H), 1,10 (d, <i>J</i> = 6,88 Hz, 6 H).	Racémico
<p>* Los compuestos son enantiómeros individuales; sin embargo, la estereoquímica absoluta es desconocida. (la estereoquímica se representa en base a la actividad biológica de un compuesto de estereoquímica absoluta conocida). ** Los compuestos son racematos que contienen dos enantiómeros cis.</p>			

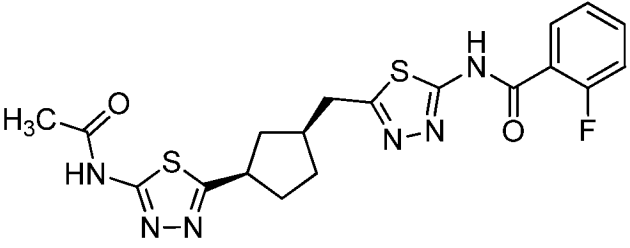
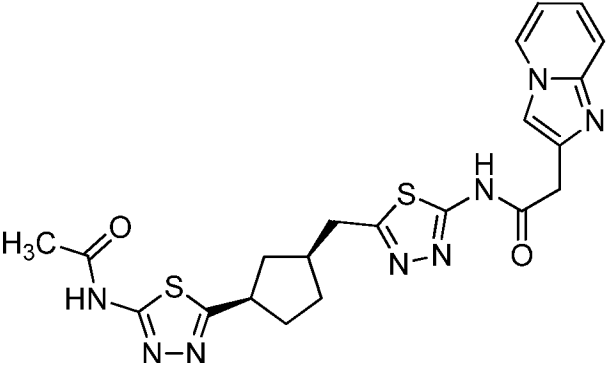
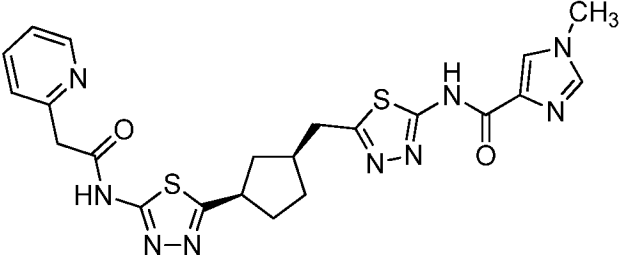
Tabla 2

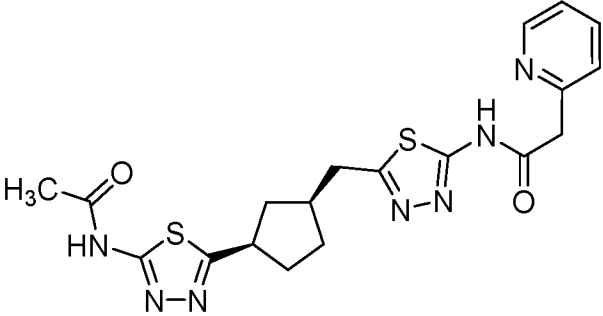
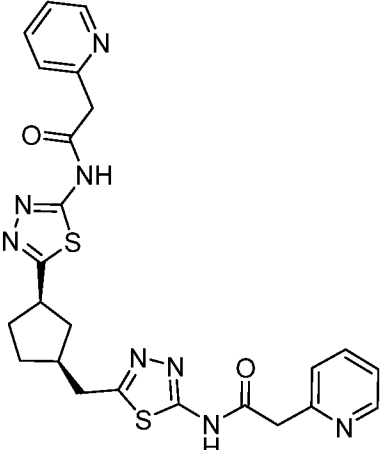
Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	PM observado	CLEM Tr (min)	Procedimiento
<p>137** (Esquema C)</p>  <p>(<i>rac</i>)-1-metil-N-(5-[[<i>cis</i>]-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il}ciclopentil]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida</p>	510,0	2,435	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>138*** (Esquema B)</p>  <p>N,N'-[ciclopentano-1,3-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]bis [2-(piridin-2-il)acetamida]</p>	507	1,733	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>139*** (Esquema B)</p>  <p>N,N'-[ciclohexano-1,3-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil]bis [2-(piridin-2-il)acetamida]</p>	521	1,707	<p>Xbridge C18 2,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. NH₄OH al 0,05 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). Inicio B al 5 % durante 0,5 min a B al 100 % después de 3,4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>140*** (Esquema B)</p>  <p>N,N'-(ciclohexano-1,4-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil)bis [2-(piridin-2-il)acetamida]</p>	521	1,695	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. NH₄OH al 0,05 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). Inicio B al 5 % durante 0,5 min a B al 100 % después de 3,4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>

(continuación)

Ejemplo n.º (Esquema) Estructura y nombre del compuesto	PM observado	CLEM Tr (min)	Procedimiento
<p>141*** (Esquema B)</p>  <p>N,N'-(espiro[3.3]heptano-2,6-diildi-1,3,4-tiadiazol-5,2-diil) diacetamida</p>	379	1,744	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>142** (Esquema C)</p>  <p>(<i>rac</i>)-2-(1H-pirazol-1-il)-N-(5-[[<i>cis</i>]-3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida</p>	510	2,370	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>143** (Esquema C)</p>			
 <p>(<i>rac</i>)-3-(1H-pirazol-1-il)-N-(5-[[<i>cis</i>]-3-{5-[(piridin-2-ilacetil) amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida</p>	524	2,414	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>144** (Esquema C)</p>			

 <p>(rac)-2-fluoro-N-(5-(((cis)-3-[5-((piridin-2-ilacetil)amino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il) benzamida</p>	524	2,648	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p TFA al 0,375 %). B: MeCN (p TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>145** (Esquema C)</p>  <p>(rac)-N-[5-(((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1,3-tiazol-4-il) acetamida</p>	450	2,514	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p TFA al 0,375 %). B: MeCN (p TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>146** (Esquema C)</p>  <p>(rac)-N-[5-(((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida</p>	447	2,049	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. NH4OH al 0,05 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). Inicio B al 5 % durante 0,5 min a B al 100 % después de 3,4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>147** (Esquema C)</p>  <p>(rac)-N-[5-(((cis)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil]metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)acetamida</p>	461	2,851	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>

<p>148** (Esquema C)</p>  <p><i>(rac)-N</i>-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobenzamida</p>	447	2,090	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. NH4OH al 0,05 %). B: MeCN. B al 5 % durante 0,5 min a B al 100 % después de 3,4 min manteniendo al 100 % hasta 4,2 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>149** (Esquema C)</p>  <p><i>(rac)-N</i>-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetamida</p>	469	2,277	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>150** (Esquema C)</p>			
 <p><i>(rac)</i>-1-metil-<i>N</i>-(5-(((<i>cis</i>)-3-{5-[(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-1H-imidazol-4-carboxamida</p>	510	2,272	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>151** (Esquema C)</p>			

 <p>(<i>rac</i>)-N-[5-((<i>cis</i>)-3-[5-(acetilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il]ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(piridin-2-il) acetamida</p>	444	2,071	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p NH₄OH al 0,05 %). B: MeCN. B al 5 % durante 0,5 min a B al 100 % después de 3,4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo.</p>
<p>152** (Esquema B)</p>  <p>(<i>rac</i>)-2-(piridin-2-il)-N-(5-((<i>cis</i>)-3-[5-(piridin-2-ilacetil)amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il)ciclopentil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida</p>	521	2,193	<p>Xbridge C182,1 x 50 mm (5 µm). 40 °C. Fase móvil A: Agua (p. TFA al 0,375 %). B: MeCN (p. TFA al 0,1875 %). B del 1 al 5 % durante 0,6 min a B al 100 % después de 4 min. Caudal 0,8 ml/min. API-ES positivo</p>
<p>** Los compuestos son racematos que contienen dos enantiómeros <i>cis</i>. *** Los compuestos son racémicos o mezclas de diastereómeros obtenidas de diácidos comerciales.</p>			

Ensayo de L-glutamato total de lisado de células cancerosas

Se sembraron en placas de 96 pocillos líneas celulares de cáncer (BT20, HCT116, SKOV3, HCC70, SUM149, MDA-MB-231, etc.) y se usaron para el ensayo de L-glutamato total cuando la monocapa estaba aprox. un 80 % confluyente. Se cambiaron los medios a las placas de 96 pocillos y se añadieron medios recién preparados que contenían L-glutamina, justo antes de la incubación de las células con el compuesto de prueba. El compuesto de prueba se diluyó en DMSO al 100 % usando una dilución en serie con factor dos o tres. Se añadieron a las placas de 96 pocillos pequeños volúmenes de las diluciones del compuesto de prueba, de modo que la concentración final de DMSO en el medio de cultivo celular era del 0,5 % v/v. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ y 95 % de aire durante 2 horas. Después de una incubación de 2 horas, las células se lavaron con agua 2 veces. Después del último lavado con agua, se añadieron a cada pocillo 100 µl de Tris-HCl 50 mM pH 7,4 y Tween-20 al 0,01 %, y la placa se congeló a -80 °C. La placa de 96 pocillos se congeló y descongeló un total de 3 veces y luego se trató con ultrasonido durante 5 min a 4 °C en un sonicador de baño. Después del tratamiento con ultrasonido, la placa de 96 pocillos se centrifugó durante 5 min a 1000 rpm y se transfirieron 10 µl del sobrenadante a una placa de ensayo de 384 pocillos.

El L-glutamato (ácido L-glutámico) total en el sobrenadante de la lisis celular se detectó usando glutamato oxidasa, peroxidasa de rábano picante y reactivo Rojo Amplex (10-acetil-3,7-dihidroxifenoxazina, Invitrogen n.º A22177). En este ensayo, el L-glutamato fue oxidado por la glutamato oxidasa para producir alfa-cetoglutarato (ácido 2-oxopentano dioico), NH₃ y H₂O₂. El H₂O₂ (peróxido de hidrógeno) fue utilizado por la peroxidasa de rábano picante (HRP) para oxidar el reactivo Rojo Amplex a resorufina, que es una molécula fluorescente. Cuando la resorufina se excita con luz con una longitud de onda de 530-560 nm, emite luz a aproximadamente 585 nm. Para la detección del L-glutamato total en 10 µl de lisado, se añadieron 15 µl de una mezcla enzimática a cada pocillo de la placa de ensayo de 384 pocillos. La mezcla enzimática consistía en Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, Tween-20 al 0,01 %, reactivo Rojo Amplex 50 µM (concentración final), L-glutamato oxidasa 0,04 U/ml (concentración final) y HRP 0,125 U/ml (concentración final). La placa de ensayo de 384 pocillos se incubó a temperatura ambiente durante 5 min y luego se midió la intensidad de

ES 2 759 434 T3

5 fluorescencia de cada pocillo a 585 nm, utilizando una longitud de onda de excitación de 530-560 nm, en un fluorímetro basado en placas, tal como un LJI Analyst o un lector de placas Tecan Infinite. Para este ensayo se construyeron curvas patrón usando diluciones de un patrón de L-glutamato. Las CI_{50} se calcularon representando las unidades relativas de fluorescencia frente al log de la concentración de inhibidor, y ajustando los datos a la ecuación logística de cuatro parámetros.

Referencia: Chapman J. y Zhou M. (1999) Microplate-based fluorometric methods for the enzymatic determination of l-glutamate: application in measuring l-glutamate in food samples. *Analytica Chim Acta* 402:47-52.

Los resultados del ensayo para los compuestos analizados se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo N.º	CI50 de células BT20 (nM)
1	0,7
2	1,0
3	6,4
4	21,6
5	104,4
6	N/D
7	3359,7
8	1,4
9	17,0
10	33,3
11	47,9
12	>50000,0
13	23,8
14	3,1
15	10,6
16	398,7
17	12,2
18	79,7
19	1467,4
20	136,7
21	>6650,5
22	1,4
23	9,9
24	78,9
25	1,0
26	1,3
27	241,9
28	3017,2
29	166,6
30	1,9
31	638,9
32	200,9
33	7,0
34	941,5
35	50,7
36	284,0
37	19,4
38	136,0
39	N/D
40	4576,2
41	>40442,6
42	2373,8
43	94,4
44	5,5
45	294,7
46	349,0
47	511,5
48	989,3
49	788,8
50	8749,3

(continuación)

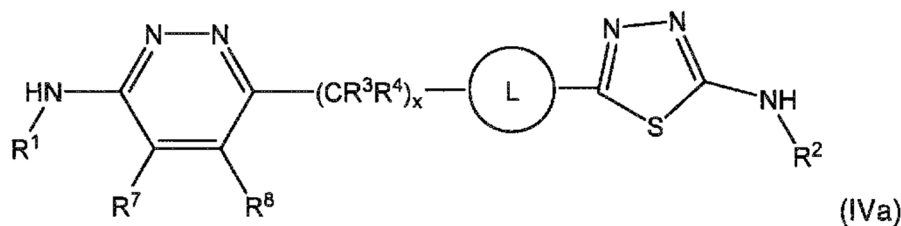
Ejemplo N.º	CI50 de células BT20 (nM)
51	64,5
52	29,8
53	6,8
54	1276,4
55	391,1
56	2701,6
57	21,4
58	276,1
59	7758,6
60	274,3
61	1,6
62	38,5
63	109,8
64	71,2
65	1821,0
66	1287,9
67	N/D
68	7,1
69	2,5
70	0,2
71	2,7
72	0,9
73	0,7
74	3,4
75	1,1
76	3,0
77	0,4
78	3,0
79	1,1
80	0,1
81	4,5
82	0,1
83	2,4
84	0,5
85	8,2
86	4,8
87	7,5
88	13,0
89	3,9
90	1,3
91	1,5
92	0,2
93	10,4
94	8,5
95	1,4
96	0,3
97	2,7
98	0,5
99	0,3
100	2,4
101	338,7
102	2,0
103	0,8
104	8,6
105	9,5
106	13,7
107	10,1
108	0,3
109	1,3

(continuación)

Ejemplo N.º	CI50 de células BT20 (nM)
110	2,3
111	1,2
112	0,2
113	5,6
114	6,5
115	2,0
116	5,9
117	1,4
118	0,2
119	0,2
120	0,4
121	4,0
122	0,4
123	1,8
124	4,7
125	3,1
126	0,5
127	0,7
128	2,0
129	2,2
130	1,8
131	3,1
132	1,7
133	1,7
134	1,3
135	2,1
136	1,9
137	4,4
138	120,3
139	195,5
140	380,3
141	297,6
142	13,2
143	4,2
144	0,7
145	7,1
146	6,9
147	0,5
148	12,6
149	6,9
150	1,5
151	4,6
152	2,8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IVa)

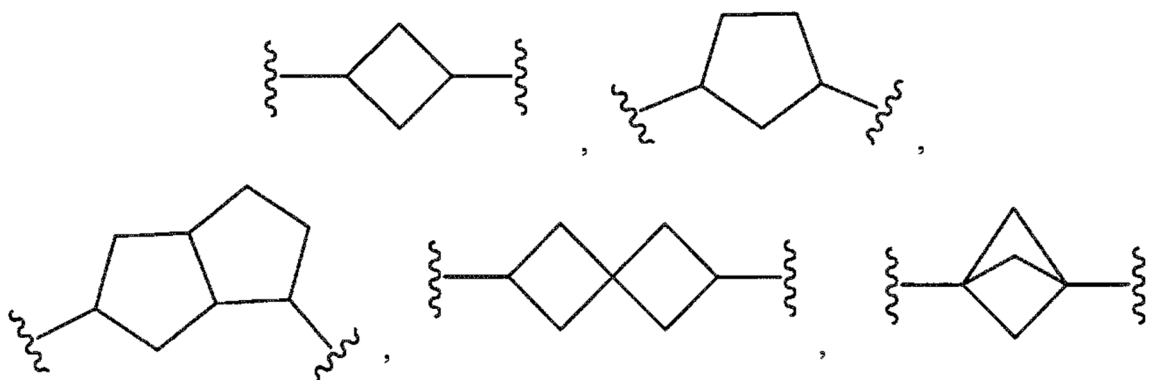


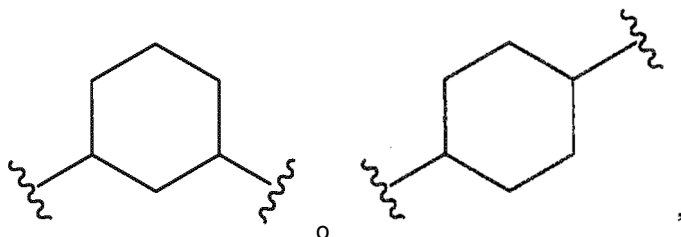
en la que

- 5 L es -(cicloalquil C₄-C₁₀)- opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxil y alcoxi C₁-C₄;
- R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; R³ y R⁴ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ o cicloalquilo C₃-C₆;
- 10 R⁷ y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₂, hidroxil, alcoxi C₁-C₂ o -N(R¹¹)(R¹²), en el que el alquilo C₁-C₂ y el alcoxi C₁-C₂ están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con halógeno o hidroxil;
- 15 R^{10a} y R^{10b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(arilo C₆-C₁₀), o -[C(R¹³)(R¹⁴)_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos
- 20 opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxil, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²); cada uno de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, en el que el alquilo C₁-C₄, el cicloalquilo C₃-C₆ y el heterocicloalquilo de 3-6 miembros están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres
- 25 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxil y metoxil;
- w es 0, 1, 2 o 3;
- x es 1; y
- z es 0, 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

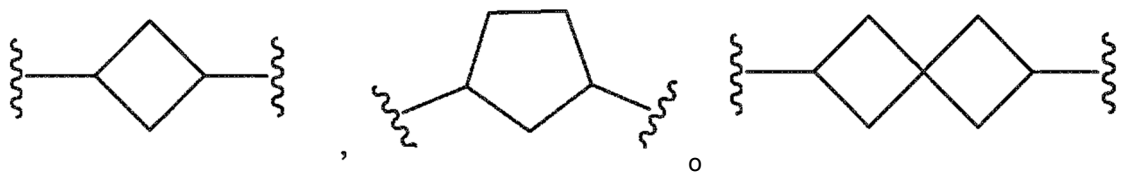
30 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que L es





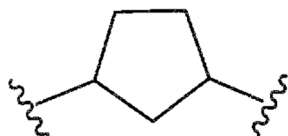
opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxí y alcoxi C₁-C₄.

3. El compuesto o sal de la reivindicación 2, en el que L es



opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₄, hidroxí y alcoxi C₁-C₄.

4. El compuesto o sal de la reivindicación 3, en el que L es



5. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en las que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10b} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R² es -C(O)R^{10b} y R¹ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -C(O)R^{10a} o heteroarilo de 5-6 miembros, en el que el cicloalquilo C₃-C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros están de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos R¹⁵; o R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

6. El compuesto o sal de la reivindicación 5, en el que R¹ es -C(O)R^{10a} y R² es -C(O)R^{10b}.

7. El compuesto o sal de la reivindicación 6, en el que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(cicloalquilo C₄-C₁₀), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heterocicloalquilo de 4-6 miembros), -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆-C₁₀) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-10 miembros), en el que el cicloalquilo C₄-C₁₀, el heterocicloalquilo de 4-6 miembros, el arilo C₆-C₁₀ y el heteroarilo de 5-10 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres grupos halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, hidroxí, alcoxi C₁-C₆, -(CH₂)_w-N(R¹¹)(R¹²), -(CH₂)_w-C(O)N(R¹¹)(R¹²), -C(O)OR¹¹, -N(R¹¹)C(O)R¹², -S(O)₂R¹¹ o -S(O)N(R¹¹)(R¹²).

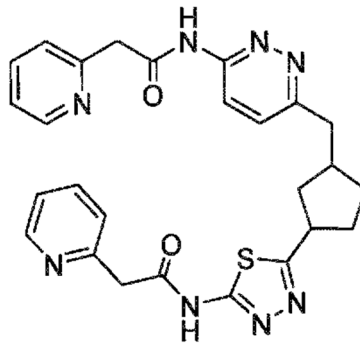
8. El compuesto o sal de la reivindicación 7, en el que R^{10a} es -[C(R¹³)(arilo R¹⁴)]_z-(C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(arilo C₆) o -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el arilo C₆ y el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos halógenos o grupos alquilo C₁-C₄.

9. El compuesto o sal de la reivindicación 8, en el que R^{10a} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros) y R^{10b} es -[C(R¹³)(R¹⁴)]_z-(heteroarilo de 5-6 miembros), en el que el heteroarilo de 5-6 miembros en R^{10a} y R^{10b} están cada uno de manera independiente sustituidos opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

10. El compuesto o sal de la reivindicación 9, en el que cada uno de R¹³ y R¹⁴ es hidrógeno y cada z es 1.

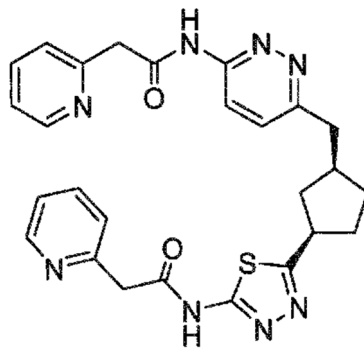
11. El compuesto o sal de la reivindicación 10, en la que R^{10a} es -CH₂-piridinilo y R^{10b} es -CH₂-piridinilo, en el que cada piridinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁-C₄.

12. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

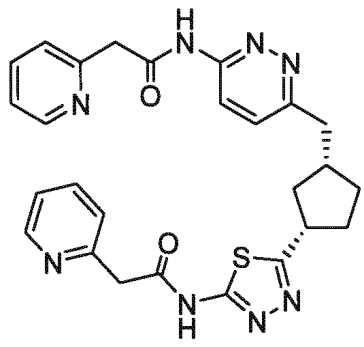
13. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



5

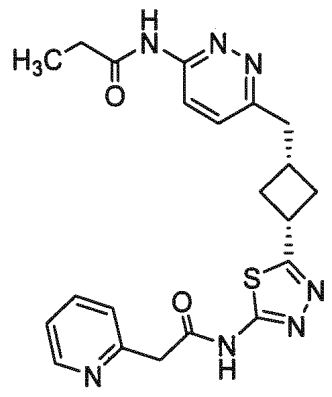
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



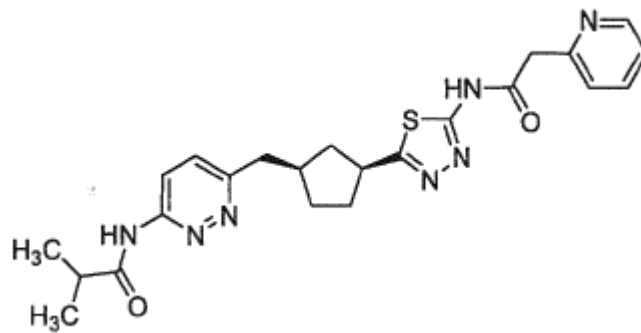
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 15. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



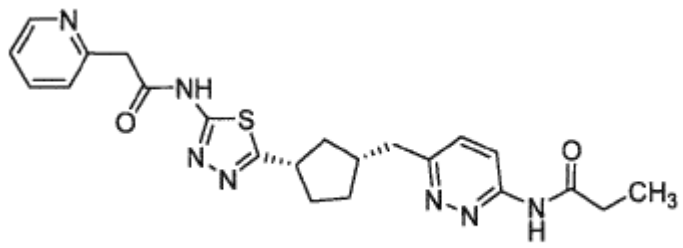
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



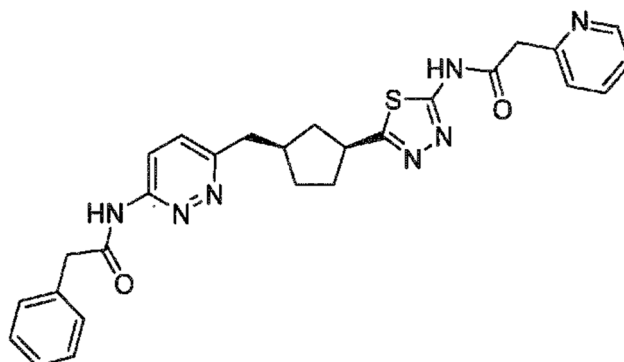
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



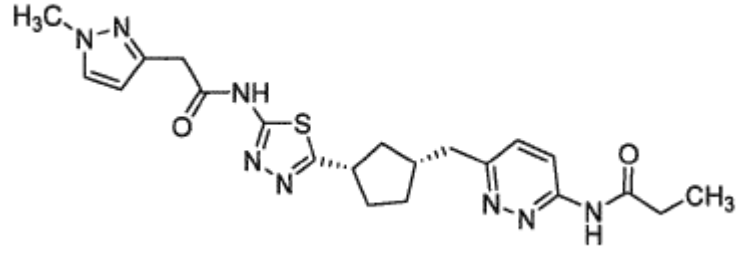
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



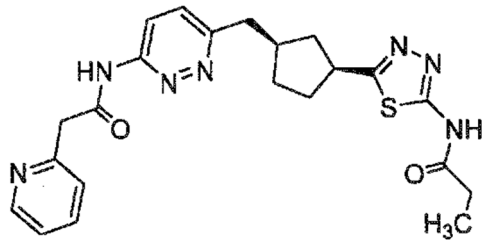
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



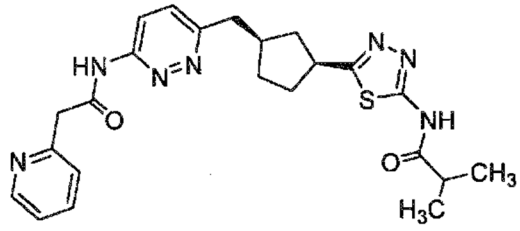
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 20. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



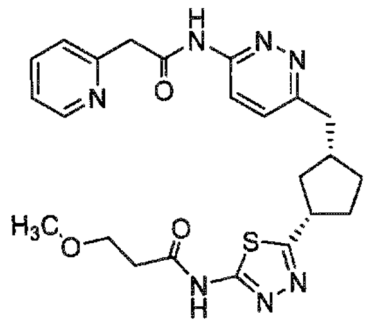
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



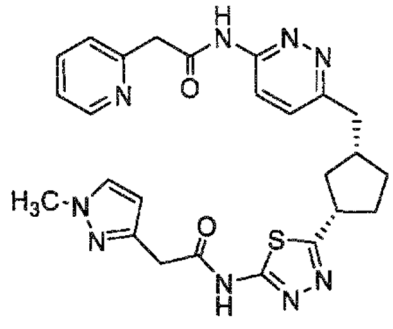
10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



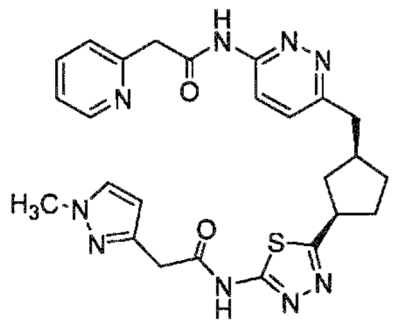
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 26. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un agente antitumoral para su uso en el tratamiento del cáncer.

27. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-24 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del crecimiento celular anómalo en un mamífero.