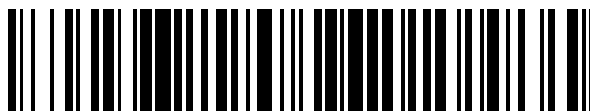


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 788 449**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 417/06** (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) **C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01) **C07D 493/08** (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) **C07D 403/06** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2015 PCT/US2015/039134**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16004404**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2015 E 15814723 (1)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 3164394**

54 Título: **Inhibidores de GLS1 para tratar enfermedades**

30 Prioridad:

03.07.2014 US 201462020539 P

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

21.10.2020

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
210 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**DI FRANCESCO, MARIA, EMILIA;
JONES, PHILIP;
HEFFERNAN, TIMOTHY;
HAMILTON, MATTHEW;
KANG, ZHIJUN;
SOTH, MICHAEL, P.;
BURKE, JASON, P.;
LE, KANG;
CARROLL, CHRISTOPHER, LAWRENCE;
PALMER, WYLIE;
LEWIS, RICHARD;
MCAFOOS, TIMOTHY;
CZAKO, BARBARA;
LIU, GANG;
THEROFF, JAY;
HERRERA, ZACHARY y
YAU, ANNE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 788 449 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de GLS1 para tratar enfermedades

La presente descripción se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos y a composiciones, que pueden usarse como productos farmacéuticos en métodos para la inhibición de la actividad de GLS1 y, así, para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer.

La desregulación metabólica es una característica principal del cáncer, ya que los tumores presentan una demandada incrementada de nutrientes y macromoléculas alimentar su rápida proliferación. La glutamina (Gln), el aminoácido más abundante en la circulación, juega un papel esencial en el suministro de intermedios biosintéticos a las células cancerosas requeridos para soportar su proliferación y supervivencia. Específicamente, la glutaminólisis, o la conversión enzimática de glutamina a glutamato, proporciona a las células cancerosas proliferantes una fuente de nitrógeno para la síntesis de aminoácidos y nucleótidos, y un esqueleto carbonado para alimentar la síntesis de ATP y NADPH a través del ciclo TCA. Además de soportar el crecimiento celular, el metabolismo de la glutamina juega un papel crítico en el mantenimiento de la homeostasis redox celular, ya que el glutamato puede convertirse en glutatión, el principal antioxidante intracelular.

La glutaminólisis está regulada por la glutaminasa mitocondrial (GLS), le enzima limitante que cataliza la conversión de Gln en glutamato y amoniaco. Las células de mamíferos contienen 2 genes que codifican glutaminasa: las enzimas de tipo renal (GLS1) y de tipo hepático (GLS2). Cada una se ha detectado en múltiples tipos de tejidos, estando GLS1 ampliamente distribuida a lo largo del cuerpo. GLS1 es una enzima activada por fosfato que existe en los seres humanos como dos variantes de corte y empalme principales, una forma larga (referida como KGA) y una forma corta (GAC), que solo se diferencian en sus secuencias C-terminales. Se piensa que ambas formas de GLS1 se unen a la membrana interna de la mitocondria en las células de mamíferos, aunque al menos una publicación sugiere que la glutaminasa puede existir en el espacio intramembrana, disociada de la membrana. GLS está sobreexpresada frecuentemente en los tumores humanos y se ha mostrado que está regulada positivamente por oncogenes tales como Myc. Consistente con la dependencia observada de líneas de células de cáncer del metabolismo de la glutamina, la inhibición farmacológica de GLS ofrece el potencial de tomar como diana los tumores dependientes de Gln.

US2013/157998 describe una serie de compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de la glutaminasa y en el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas.

WO2014/078645 describe una serie de compuestos tiadazol y/o piridazina compuestos útiles como inhibidores de la glutaminasa y en el tratamiento del cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas.

Así, existe una necesidad de inhibidores de glutaminasa que sean específicos y que puedan ser formulados para uso in vivo.

Resumen

Por consiguiente, los inventores describen en la presente memoria nuevos compuestos que pueden usarse en métodos para inhibir la actividad glutaminasa. Se proporciona una composición que comprende un compuesto de la invención y un transportador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona un método para inhibir la actividad de GLS1 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de la invención.

Se proporciona un compuesto de cualquiera de la invención para uso en la terapia humana.

Se proporciona un compuesto de cualquiera de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1.

Se proporciona un uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por GLS1.

Descripción detallada

Abreviaturas y definiciones

Para facilitar la comprensión de la descripción, a continuación, se definen varios términos y abreviaturas tal y como se usan en la presente memoria, como sigue:

Cuando introducen elementos de la presente descripción o de la o las realizaciones preferidas de la misma, los artículos "un", "una", "el/la" y "dicho" se pretende que signifiquen que hay uno o más de los elementos. Los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pretende que sean inclusivos y signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados.

5 El término "y/o" cuando se usa en una lista de uno o más ítems, significa que uno cualquiera de los ítems listados puede emplearse por sí mismo o en combinación con uno cualquiera o más de los ítems listados. Por ejemplo, la expresión "A y/o B" se pretende que signifique bien uno de los dos o ambos A y B, es decir, A solo, B solo o A y B en combinación. La expresión "A, B y/o C" se pretende que signifique A solo, B solo, C solo, A y B en combinación, A y C en combinación, B y C en combinación o A, B, y C en combinación.

10 Cuando se describen rangos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 " o "entre n_1 ... y n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a no ser que se especifique otra cosa, esta notación se pretende que incluya los números en sí mismos y el rango entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores de los extremos. Como ejemplo, el rango "de 2 a 6 carbonos" se pretende que incluya dos, tres, cuatro, cinco, y seis carbonos, ya que los carbonos se expresan en unidades enteras. Compárese, como ejemplo, el rango "de 1 a 3 μM (micromolar)", que se pretende que incluya 1 μM , 3 μM , y todo entre cualquier número de cantidades significativas (p. ej., 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

15 El término "aproximadamente", tal y como se usa en la presente memoria, se pretende que cualifique los valores numéricos que modifica, indicando dicho valor como variable en un margen de error. Cuando no se indica un margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en una gráfica o tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse que significa el rango que englobaría el valor recitado y también el rango que estaría incluido redondeando al alza o a la baja esa figura, teniendo en cuenta figuras significativas.

20 El término "acilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo, o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es carbono. Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. Un grupo "alquilcarbonilo" o "alcanoílo" se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen metilcarbonilo y etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoílo y aroílo.

25 El término "alqueno", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquenoileno" se refiere a un sistema de enlace doble carbono-carbono unido en dos o más posiciones tales como etenileno $[(-\text{CH}=\text{CH}-),(-\text{C}::\text{C}-)]$. Los ejemplos de radicales alquenoileno adecuados incluyen etenileno, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y semejantes. A no ser que se especifique otra cosa, el término "alquenoileno" puede incluir grupos "alquenoileno".

30 El término "alcoxi", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical éter de alquilo, en donde el término alquilo es como se define más adelante. Los ejemplos de radicales éter de alquilo adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y semejantes.

35 El término "alquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, el alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se define en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y semejantes. El término "alquilenilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tales como metileno $(-\text{CH}_2-)$. A no ser que se especifique otra cosa, el término "alquilenilo" puede incluir grupos "alquilenilo".

45 El término "alquilamino", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden ser grupos formadores mono o dialquilados, tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y semejantes.

El término "alquilideno", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenoileno en el que un átomo de carbono del enlace doble carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alquenoileno.

50 El término "alquiltio", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical tioéter de alquilo (R-S-) en donde el término alquilo es como se ha definido anteriormente y en donde el azufre puede estar oxidado individualmente o doblemente. Los ejemplos de radicales tioéter de alquilo adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo, y semejantes.

55 El término "alquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, el alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En realizaciones adicionales, el alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término "alquinileno" se refiere a un enlace triple carbono-carbono unido en dos posiciones tales como etinileno $(-\text{C}::\text{C}-, -\text{C}=\text{C}-)$. Los ejemplos de radicales

alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo, y semejantes. A no ser que se especifique otra cosa, el término "alquinilo" puede incluir grupos "alquinileno".

5 Los términos "amido" y "carbamoilo", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo amino como se describe más adelante unido al resto de la molécula parental a través de un grupo carbonilo, o viceversa. El término "C-amido", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR') con R y R' como se definen en la presente memoria o como se definen por los grupos "R" enumerados específicamente designados. El término "N-amido", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R')-, con R y R' como se define en la presente memoria o como se define por los grupos "R" enumerados específicamente designados. El término "acilamino", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, engloba un grupo acilo unido al resto parental a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino (CH₃C(O)NH-).

15 El término "amino", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede en sí mismo estar sustituido opcionalmente. Adicionalmente, R y R' pueden combinarse para formar heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

El término "arilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en donde dichos sistemas de anillos policíclicos están fusionados conjuntamente. El término "arilo" engloba grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno, y fenantrilo.

20 El término "arilalqueno" o "aralqueno", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alqueno.

El término "arilalcoxi" o "aralcoxi", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alcoxi.

25 El término "arilalquilo" o "aralquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo.

El término "arilalquinilo" o "aralquinilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquinilo.

30 El término "arilalcanoilo" o "aralcanoilo" o "aroilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinaoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinaoilo, y semejantes.

El término ariloxi, tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto de la molécula parental a través de un oxo.

Los términos "benzo" y "benz", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al radical divalente C₆H₄= derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

35 El término "carbamato", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un éster de ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto de la molécula parental bien del extremo nitrógeno o ácido, y que puede estar sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria.

El término "O-carbamilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', con R y R' como se definen en la presente memoria.

40 El término "N-carbamilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'-, con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "carbonilo", tal y como se usa en la presente memoria, cuando está solo incluye formilo [-C(O)H] y en combinación es un grupo -C(O)-.

45 El término "carboxilo" o "carboxi", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o al anión "carboxilato" correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O-, donde R es como se define en la presente memoria. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR donde R es como se define en la presente memoria.

El término "ciano", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.

50 El término "cicloalquilo", o, alternativamente, "carbociclo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado en donde cada resto cíclico contiene de 3 a 12 átomos de carbono como miembros del anillo y que puede ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado benzo que está sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria. En

- determinadas realizaciones, el cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y semejantes. "Bicíclico" y "tricíclico", tal y como se usan en la presente memoria, se pretende que incluyan tanto sistemas de anillos fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicentro) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por, biciclo[1,1,1]pentano, canfor, adamantano, y biciclo [3,2,1]octano.
- 5 El término "éster", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que hace de puente de dos restos unidos a átomos de carbono.
- 10 El término "éter", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxi que hace de puente de dos restos unidos a átomos de carbono.
- El término "halo", o "halógeno", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.
- El término "haloalcoxi", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto de la molécula parental a través de un átomo de oxígeno.
- 15 El término "haloalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se ha definido anteriormente en donde uno o más hidrógenos se reemplazan por un halógeno. Específicamente englobados están los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, para un ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor en el radical. Los radicales dihalo y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos halo o una combinación de diferentes radicales halo. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquileno" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y semejantes.
- 20
- 25 El término "heteroalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinaciones de los mismos, totalmente saturados o que contienen de 1 a 3 grados de insaturación, que consisten en el número indicado de átomos de carbono y de uno a tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N y S pueden estar posicionados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, -CH₂-NH-OCH₃.
- 30
- El término "heteroarilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 miembros, o a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, o tricíclico fusionado en el que al menos uno de los anillos fusionados es aromático, que contiene al menos un átomo seleccionado del grupo que consiste en O, S, y N. En determinadas realizaciones, el heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también engloba grupos policíclicos fusionados en donde los anillos heterocíclicos están fusionados con anillos arilo, en donde los anillos heteroarilo están fusionados con otros anillos heteroarilo, en donde los anillos heteroarilo están fusionados con anillos heterocicloalquilo, o en donde los anillos heteroarilo están fusionados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopirranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopirranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y semejantes. Los grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.
- 35
- 40
- 45
- Los términos "heterocicloalquilo" e, indistintamente, "heterociclo", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren cada uno a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico, o tricíclico saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado que contiene al menos un heteroátomo como miembro del anillo, en donde cada uno de los heteroátomos puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como miembros del anillo. En realizaciones adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como miembros del anillo. En determinadas realizaciones, el heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 miembros del anillo en cada anillo. En realizaciones adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 miembros del anillo en cada anillo. En más realizaciones adicionales, el heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 miembros del anillo en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" se pretende que incluyan sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros del anillo con nitrógeno terciario, y sistemas de anillo carbocíclico fusionado y benzo fusionado; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas donde un anillo heterociclo está fusionado con un grupo arilo, como se define en la presente memoria, o un grupo heterociclo adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-
- 50
- 55

benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazolo[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, y semejantes. Los grupos heterociclo pueden estar sustituidos opcionalmente, a no ser que se prohíba específicamente.

- 5 El término "hidrazinilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por un enlace sencillo, es decir, -N-N-.

El término "hidroxi", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto de la molécula parental a través de un grupo alquilo.

- 10 El término "imino", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N-.

El término "iminohidroxi", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.

- 15 La expresión "en la cadena principal" se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono que empieza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de una cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria.

El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.

El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.

La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos seleccionados independientemente de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

- 20 El término "inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en una combinación, cuando no se define específicamente de otra forma, significa que contiene de 1 a e incluyendo 6 átomos de carbono.

El término "arilo inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente, según se proporcione.

- 25 El término "heteroarilo inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa bien 1) heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro de los miembros pueden ser heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N, o 2) heteroarilo bicíclico, en donde cada uno de los anillos fusionados comprende cinco o seis miembros en el anillo, que comprende entre ellos uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N.

- 30 El término "cicloalquilo inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo. Los cicloalquilos inferiores pueden ser insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

- 35 El término "heterocicloalquilo inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis miembros en el anillo, de los cuales entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, S, y N. Los ejemplos de heterocicloalquilos inferiores incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden ser insaturados.

- 40 El término "amino inferior", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, y heteroalquilo inferior, cualquiera de los cuales pueden estar sustituido opcionalmente. Adicionalmente, el R y R' de un grupo amino inferior puede combinarse para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis miembros, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente.

El término "mercaptilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS-, donde R es como se define en la presente memoria.

El término "nitro", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

- 45 Los términos "oxi" u "oxa", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a -O-.

El término "oxo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =O.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

El término "perhaloalquilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico", y "sulfónico", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo $-SO_3H$ y su anión como el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

5 El término "sulfanilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-S-$.

El término "sulfinilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-S(O)-$.

El término "sulfonilo", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a $-S(O)_2-$.

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $RS(=O)_2NR'$ con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NRR'$, con R y R' como se definen en la presente memoria.

10 Los términos "tia" y "tio", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo $-S-$ o a un éter en donde el oxígeno se reemplaza por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, concretamente sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tiol", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo $-SH$.

15 El término "tiocarbonilo", tal y como se usa en la presente memoria, cuando está solo incluye tioformilo $-C(S)H$ y en combinación es un grupo $-C(S)-$.

El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(S)NR'$, con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(S)NRR'$, con R y R' como se definen en la presente memoria.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo $-CNS$.

20 El término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2NR-$ con X es un halógeno y R como se define en la presente memoria.

El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2-$ donde X es un halógeno.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO- donde X es un halógeno.

25 El término "sililo trisustituido", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se enumera en la presente memoria bajo la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y semejantes.

30 Cualquier definición en la presente memoria puede usarse en combinación con cualquier otra definición para describir un grupo estructural compuesto. Por convención, el elemento de cola de cualquiera de dichas definiciones es el que se une al resto parental. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula parental a través de un grupo amido, y el término alcohalquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula parental a través de un grupo alquilo.

Cuando se define que un grupo es "nulo", lo que se quiere decir es que ese grupo está ausente.

35 El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo "sustituido opcionalmente" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de los siguientes grupos o un conjunto de grupos designado particular, solo o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanofilo inferior, heteroalquilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N_3 , SH, SCH_3 , $C(O)CH_3$, CO_2CH_3 , CO_2H , piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior, y urea inferior. Dos sustituyentes pueden estar unidos conjuntamente para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico fusionado de cinco., seis, o siete miembros que consiste en cero a tres heteroátomos, por ejemplo, formando metilendioxi o etilendioxi. Un grupo sustituido opcionalmente puede no estar sustituido (p. ej., $-CH_2CH_3$), totalmente sustituido (p. ej., $-CF_2CF_3$), monosustituido (p. ej., $-CH_2CH_2F$) o sustituido a un nivel entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., $-CH_2CF_3$). Cuando los sustituyentes se indican sin cualificación respecto a la sustitución, se engloban las formas sustituidas y no sustituidas. Cuando un sustituyente se cualifica como "sustituido", la forma sustituida se pretende específicamente. Adicionalmente, pueden definirse diferentes conjuntos de sustituyentes opcionales para un resto particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se define, frecuentemente inmediatamente después de la expresión, "sustituido

45

50 opcionalmente con".

El término R o el término R', cuando aparecen solos y sin una designación de número, a no ser que se defina otra cosa, se refiere a un resto seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente. Debe entenderse que dichos grupos R y R' están sustituidos opcionalmente como se define en la presente memoria. Si un grupo R tiene una designación de número o no, debe entenderse que cada grupo R, incluyendo R, R' y R_n donde n=(1, 2, 3, ...n), cada sustituyente, y cada término es independiente de cada uno de los otros términos de selección de un grupo. Si cualquier variable, sustituyente, o término (p. ej., arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genérica, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cada una de las demás apariciones. Los expertos en la técnica reconocerán además que determinados grupos pueden estar unidos a una molécula parental o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos desde cualquier extremo según se escriba. Así, solo como ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido al resto parental bien en el carbono o el nitrógeno.

En los compuestos descritos en la presente memoria existen centros asimétricos. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la descripción engloba todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas, así como los isómeros d y los isómeros l, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de la separación tal como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguido de la separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida con una estereoquímica particular están bien disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente descripción incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; esta descripción proporciona todos los isómeros tautoméricos. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptable tales como agua, etanol, y semejantes. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enlace" se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser simple, doble, o triple, a no ser que se especifique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en el dibujo de una molécula indica que puede estar presente o ausente un enlace adicional en esa posición.

El término "enfermedad" tal y como se usa en la presente memoria, se pretende que sea sinónimo, en general, y se usa indistintamente con los términos "trastorno", "síndrome", y "afección" (como en afección médica), ya que todos reflejan una condición anormal del cuerpo humano o animal o de una sus partes que altera el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente mediante signos y síntomas distintivos, y causa que el ser humano o animal tenga una duración o calidad de vida reducida.

El término "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección terapéutica o trastorno descrito en la presente descripción. Dicha administración engloba la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también engloba el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de afecciones o trastornos descritos en la presente memoria.

El inhibidor de GLS1 se usa en la presente memoria para hacer referencia a un compuesto que presenta una CI50 con respecto a la actividad de GLS1 no superior a aproximadamente 100 μM y más típicamente no superior a aproximadamente 50 μM, según se mide en el ensayo enzimático de GLS1 descrito generalmente en la presente memoria más adelante. La CI50 es la concentración de inhibidor que reduce la actividad de una enzima (p. ej., GLS1) al nivel mitad del máximo. Se ha descubierto que determinados compuestos descritos en la presente memoria presentan inhibición frente a GLS1, En determinadas realizaciones, los compuestos presentarán una CI50 con respecto a GLS1 no superior a aproximadamente 10 μM; en realizaciones adicionales, los compuestos presentarán una CI50 con respecto a GLS1 no superior a aproximadamente 5 μM; en más realizaciones adicionales, los compuestos presentarán una CI50 con respecto a GLS1 no superior a aproximadamente 1 μM; en más realizaciones adicionales, los compuestos presentarán una CI50 con respecto a GLS1 no superior a aproximadamente 200 nM, según se mide en el ensayo de unión de GLS1 descrito en la presente memoria.

La expresión "terapéuticamente efectiva" se pretende que cualifique la cantidad de ingredientes activos usada en el tratamiento de una enfermedad o trastorno o para afectar un punto final clínico.

El término "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, y

respuesta alérgica excesivas, presentan una relación beneficio/riesgo razonable proporcionada, y son efectivos para su uso pretendido.

Tal y como se usa en la presente memoria, la referencia al "tratamiento" de un paciente se pretende que incluya la profilaxis. El tratamiento también puede ser de naturaleza preventiva, es decir, puede incluir la prevención de la enfermedad. La prevención de una enfermedad puede implicar la protección completa frente a la enfermedad, por ejemplo, como en el caso de la prevención de la infección con un patógeno, o puede implicar la prevención de la progresión de una enfermedad. Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar la ejecución completa de cualquier efecto relacionado con las enfermedades a cualquier nivel, sino que puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad hasta un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención de enfermedades también puede significar la prevención de la progresión de una enfermedad a un estadio tardío de la enfermedad.

El término "paciente" es sinónimo, en general, del término "sujeto" e incluye a todos los mamíferos, incluyendo a los seres humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen seres humanos, ganado (animales de granja) tal como vacas, cabras, ovejas, cerdos, y conejos, y animales de compañía tales como perros, gatos, conejos, y caballos. Preferiblemente, el paciente es un ser humano.

El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se convierte en más activo in vivo. Determinados compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son formas estructuralmente modificadas del compuesto que experimentan fácilmente cambios químicos en las condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en un compuesto cuando se ponen en un reservorio de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado. Los profármacos son útiles frecuentemente porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o fármaco parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras el fármaco parental no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto al fármaco parental. En la técnica se conoce una amplia variedad de derivados profármaco, tales como los que se basan en la escisión hidrolítica o activación oxidativa del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco"), que entonces se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa. Los ejemplos adicionales incluyen derivados peptídico de un compuesto.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La presente descripción incluye compuestos enumerados anteriormente en la forma de sales, incluyendo sales de adición a ácido. Las sales adecuadas incluyen aquellas formadas tanto con ácidos orgánicos como inorgánicos. Dichas sales de adición a ácido serán normalmente farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de sales no farmacéuticamente aceptables pueden ser útiles en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básicas y pueden ser farmacéuticamente aceptables. Para una discusión más completa sobre la preparación y selección de sales, se hace referencia a *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

El término "sal terapéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente memoria. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar el compuesto apropiado en la forma de la base libre con un ácido adecuado. Las sales de adición a ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, genticato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenfosfosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato (p-tosilato), y undecanoato. También, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente memoria pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo, y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, y cítrico. Las sales también pueden formarse por coordinación de los compuestos con un metal alcalino o ion alcalinotérreo. Por lo tanto, la presente descripción contempla las sales de sodio, potasio, magnesio, y calcio de los compuestos descritos en la presente memoria, y semejantes.

Las sales de adición básicas pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de sales

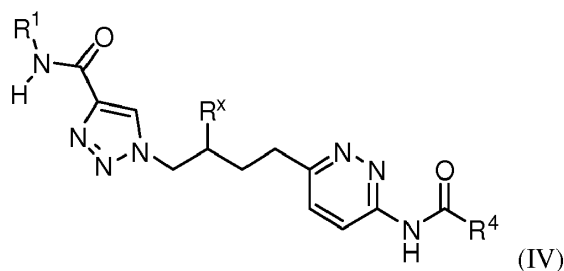
terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de amina cuaternarios no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletildiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición a base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.

5

Una sal de un compuesto puede prepararse haciendo reaccionar el compuesto apropiado en la forma de la base libre con el ácido apropiado.

Compuestos

10 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la Fórmula estructural IV:



o una sal del mismo, en donde: R^X se elige de flúor y H; R¹ se elige de alquenoilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde R¹ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z; cada R⁴ se elige independientemente de alquenoilo, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, e hidroxilo, en donde R⁴ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z; cada grupo R^Z se elige independientemente de alquenoilo, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquilo, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroariloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁵S(O)R⁵, NR⁵S(O)₂R⁵, C(O)N(R⁵)₂, S(O)N(R⁵)₂, S(O)₂N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, y S(O)₂R⁵; y cada R⁵ se elige independientemente de alquenoilo, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dos grupos R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, que puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^X.

15

20

25

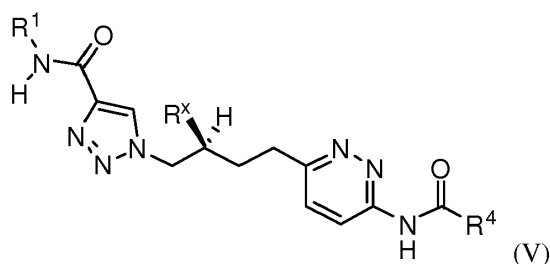
30

35

En realizaciones particulares, R¹ es metilo.

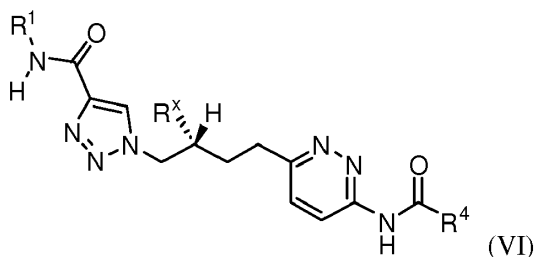
40

En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la Fórmula estructural V:



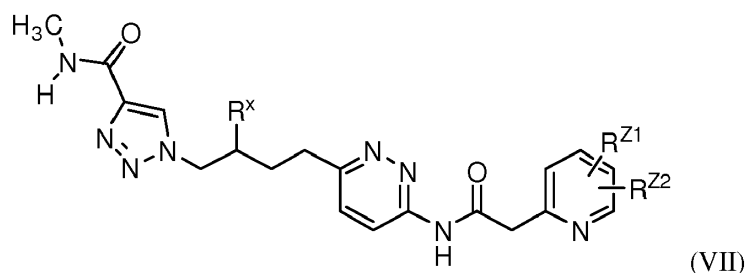
o una sal del mismo, en donde: R^X se elige de flúor y H; R^1 se elige de alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde R^1 puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z ; cada R^4 se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, e hidroxilo, en donde R^4 puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z ; cada grupo R^Z se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquícicloalquilo, alquícicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquilo, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquícicloalquilo, haloalquícicloalquilalquilo, haloalquiheteroarilo, haloalquiheteroarilalquilo, haloalquiheterocicloalquilo, haloalquiheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroariloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquihaloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^5S(O)R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $S(O)N(R^5)_2$, $S(O)_2N(R^5)_2$, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, SR^5 , $S(O)R^5$, y $S(O)_2R^5$; y cada R^5 se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dos grupos R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, que puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^X .

En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la Fórmula estructural VI:



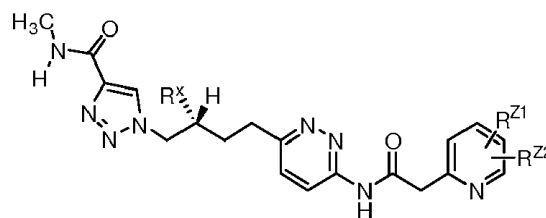
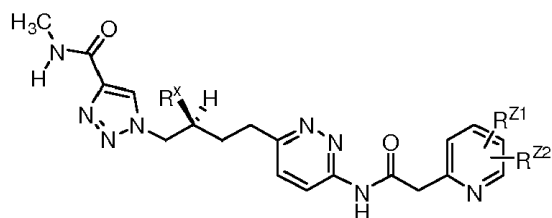
o una sal del mismo, en donde: R^X se elige de flúor y H; R^1 se elige de alqueno, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde R^1 puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z ; cada R^4 se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, e hidroxilo, en donde R^4 puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^Z ; cada grupo R^Z se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquícicloalquilo, alquícicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquilo, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquícicloalquilo, haloalquícicloalquilalquilo, haloalquiheteroarilo, haloalquiheteroarilalquilo, haloalquiheterocicloalquilo, haloalquiheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroariloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquihaloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $NR^5S(O)R^5$, $NR^5S(O)_2R^5$, $C(O)N(R^5)_2$, $S(O)N(R^5)_2$, $S(O)_2N(R^5)_2$, $C(O)R^5$, $C(O)OR^5$, SR^5 , $S(O)R^5$, y $S(O)_2R^5$; y cada R^5 se elige independientemente de alqueno, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquilalquilo, en donde dos grupos R^5 junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo arilo, cicloalquilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo, que puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^X .

En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la Fórmula estructural VII:



o una sal del mismo, en donde: R^x se elige de flúor y H; cada uno de R^{Z1} y R^{Z2} se elige independientemente de alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquícicloalquilo, haloalquícicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, y oxo.

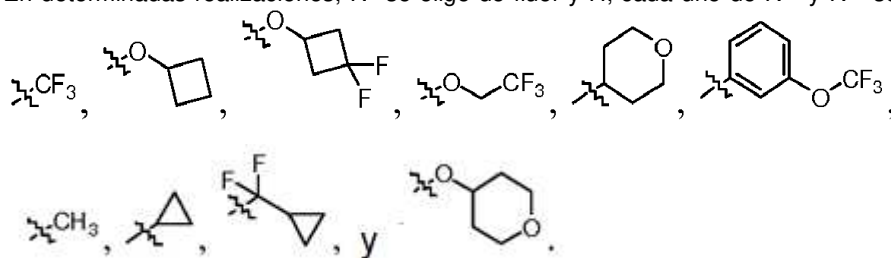
En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se elige de la Fórmula estructural VIIa o VIIb:



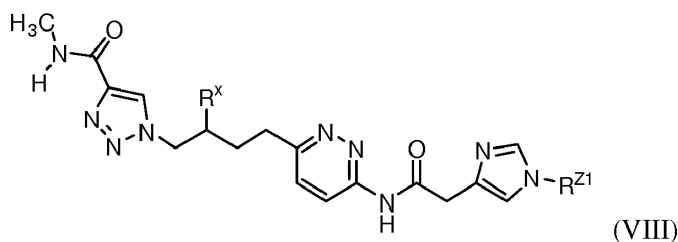
o una sal del mismo, en donde: R^x se elige de flúor y H; cada uno de R^{Z1} y R^{Z2} se elige independientemente de alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquícicloalquilo, haloalquícicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, y oxo.

En determinadas realizaciones, R^x se elige de flúor y H; y cada uno de R^{Z1} y R^{Z2} se elige independientemente de alquilo, cicloalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, H, haloalcoxi, haloalcoxiarilo, haloalquilo, halocicloalquiloxi, heterocicloalquilo, y heterocicloalquiloxi.

En determinadas realizaciones, R^X se elige de flúor y H; cada uno de R^{Z1} y R^{Z2} se elige independientemente de H,



5 En algunas realizaciones, el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene la Fórmula estructural VIII:



o una sal del mismo, en donde: R^X se elige de flúor y H; R^{Z1} se elige de alquenoilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquilalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, y oxo.

En realizaciones particulares, el compuesto se elige de los Ejemplos 1-609 y de los Ejemplos Proféticos 1-2 como se describe en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

25 Aunque puede ser posible administrar los compuestos de la descripción objeto como el producto químico bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de determinados compuestos descritos en la presente memoria, o una o más sales, ésteres, profármacos, amidas, o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. El o los vehículos deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos, y excipientes muy conocidos puede usarse como adecuado y como se entiende en la técnica; p. ej., en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, p. ej., mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, de la afección y trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la descripción objeto o una sal, éster, amida, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo ("ingrediente activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e

íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, moldeando el producto en la formulación deseada.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse como sigue:

Administración oral

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, incluyendo tragando, de manera que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o se absorbe en la corriente sanguínea directamente desde la boca, incluyendo administración sublingual o bucal.

10 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, píldoras, sellos, pastillas para chupar y cápsulas duras o blandas, que pueden contener líquidos, geles, polvos, o gránulos.

En una forma de dosificación de comprimido o cápsula, la cantidad de fármaco presente puede ser de aproximadamente el 0,05 % a aproximadamente el 95 % en peso, más típicamente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 50 % en peso de la forma de dosificación.

- 15 Además, los comprimidos o cápsulas pueden contener un disgregante, que comprende de aproximadamente el 0,5 % a aproximadamente el 35 % en peso, más típicamente de aproximadamente el 2 % a aproximadamente el 25 % de la forma de dosificación. Los ejemplos de disgregantes incluyen metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio o calcio, croscarmelosa de sodio, polivinilpirrolidona, hidroxipropil celulosa, almidón y semejantes.

20 Los aglutinantes adecuados, para uso en un comprimido, incluyen gelatina, polietilén glicol, azúcares, gomas, almidón, hidroxipropil celulosa y semejantes. Los diluyentes adecuados, para uso en un comprimido, incluyen manitol, xilitol, lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol y almidón.

Los agentes tensioactivos y deslizantes adecuados, para uso en un comprimido o cápsula, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 3 % en peso, e incluyen polisorbato 80, dodecil sulfato de sodio, talco y dióxido de silicio.

- 25 Los lubricantes adecuados, para uso en un comprimido o cápsula, pueden estar presentes en cantidades de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 5 % en peso, e incluyen estearato de calcio, cinc, magnesio, estearil fumarato de sodio y semejantes.

30 Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

- 35 Las formulaciones líquidas pueden incluir emulsiones, disoluciones, jarabes, elixires y suspensiones, que pueden usarse en cápsulas blandas o duras. Dichas formulaciones pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, agua, etanol, polietilén glicol, celulosa, o un aceite. La formulación también puede incluir uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión.

Las composiciones para administración oral pueden formularse de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida, opcionalmente con recubrimiento entérico.

- 40 En otra realización, una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Administración parenteral

- 45 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, músculo, u órganos internos por inyección, p. ej., por inyección en bolo o infusión continua. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intracraneal, y semejantes. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores (incluyendo inyectores con aguja y sin aguja) y métodos de infusión. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores de dosis unitaria o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados.

- 50 La mayor parte de las formulaciones parenterales son disoluciones acuosas que contienen excipientes, incluyendo sales, agentes tamponadores, de suspensión, estabilización y/o dispersión, antioxidantes, bacteriostáticos, conservantes, y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido, y carbohidratos.

Las formulaciones parenterales también pueden prepararse en una forma deshidratada (p. ej., por liofilización) o como disoluciones no acuosas estériles. Estas formulaciones pueden usarse con un vehículo adecuado, tal como agua estéril. También pueden usarse agentes que potencien la solubilidad en la preparación de disoluciones parenterales.

5 Las composiciones para administración parenteral pueden formularse como de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida. Los compuestos también pueden formularse como preparaciones de liberación lenta. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

10 Administración tópica

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, en la piel, membranas mucosas, oído, nariz, u ojo) o transdérmicamente. Las formulaciones para la administración tópica pueden incluir, pero no están limitadas a, lociones, disoluciones, cremas, geles, hidrogeles, pomadas, espumas, implantes, parches y semejantes. Los vehículos que son farmacéuticamente aceptables para las formulaciones de administración tópica pueden incluir agua, alcohol, aceite mineral, glicerina, polietilén glicol y semejantes. La administración tópica también puede realizarse, por ejemplo, por electroporación, iontoforesis, fonoforesis y semejantes.

Típicamente, el ingrediente activo para la administración tópica puede comprender del 0,001 % al 10 % p/p (en peso) de la formulación. En determinadas realizaciones, el ingrediente activo puede comprender tanto como el 10 % p/p; menos del 5 % p/p; del 2 % p/p al 5 % p/p; o del 0,1 % al 1 % p/p de la formulación.

20 Las composiciones para la administración tópica pueden formularse como de liberación inmediata o modificada, incluyendo liberación retardada o sostenida.

Administración rectal, bucal, y sublingual

25 Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la presente invención pueden prepararse mezclando el agente activo con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao, mono, di o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos, o polietilén glicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero líquidos a la temperatura rectal, y que, por lo tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas, o geles formulados de la manera convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base con sabor tal como sacarosa y goma arábiga o de tragacanto.

30 Administración por inhalación

35 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse convenientemente a partir de un insuflador, envases presurizados de nebulizador u otro medio conveniente para administrar una pulverización o polvo en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos según la descripción pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o blíster a partir de los que puede 40 administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

También pueden usarse otros materiales vehiculares y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas de farmacia muy conocidas, tales como procedimientos efectivos de formulación y administración. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis efectiva, como se indica en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será la responsabilidad del médico que le atiende. El nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dietas, tiempo de la administración, ruta de la administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, el trastorno preciso que se está tratando, y la gravedad de la indicación o afección que se está tratando. Además, la ruta de administración puede variar dependiendo de la afección y su gravedad. Las 45 consideraciones anteriores que conciernen a formulaciones efectivas y procedimientos de administración son muy conocidos en la técnica y se describen en libros de texto estándar. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999. 55

Métodos de tratamiento

La presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben la actividad glutaminasa, particularmente la actividad de GLS1 y son así útiles en el tratamiento o prevención de trastornos asociados con GLS1. Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción modulan selectivamente GLS1 y son así útiles en el tratamiento o prevención de un rango de trastornos asociados con GLS1 e incluyen, pero no están limitados a, cáncer, enfermedades inmunológicas o neurológicas asociadas con GLS1.

Trastornos neurológicos

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades neurológicas.

El neurotransmisor más común es el glutamato, derivado de la conversión enzimática de glutamina mediante glutaminasa. Se ha mostrado que niveles altos de glutamato son neurotóxicos. Después de un daño traumático de las células neuronales, se produce una elevación de la liberación de neurotransmisores, particularmente glutamato. Por consiguiente, se ha propuesto la hipótesis de que la inhibición de la glutaminasa es un medio de tratamiento después de un daño isquémico, tal como ictus.

La enfermedad de Huntington es una afección neurológica progresiva mortal. En modelos genéticos en ratones de la enfermedad de Huntington, se observó que la manifestación temprana de la enfermedad se correlacionaba con la liberación desregulada de glutamato (Raymond et al., Neuroscience, 2011). En la demencia asociada al VIH, los macrófagos infectados con VIH presentan una actividad glutaminasa regulada al alza y una liberación incrementada de glutamato, dando lugar a daño neuronal (Huang et al., J. Neurosci., 2011). De forma similar, en otra enfermedad neurológica, la microglía activada en el Síndrome de Rett libera glutamato causando daño neuronal. La liberación de glutamato en exceso se ha asociado con la regulación al alza de la glutaminasa (Maezawa et al., J. Neurosci, 2010). En ratones criados para tener niveles reducidos de glutaminasa, la sensibilidad a fármacos estimulantes psicóticos, tales como anfetaminas, se redujo dramáticamente, sugiriendo así que la inhibición de la glutaminasa puede ser beneficiosa en el tratamiento de la esquizofrenia (Gaisler-Salomon et al., Neuropsychopharmacology, 2009). El trastorno bipolar es una enfermedad devastadora que está marcada por episodios recurrentes de manía y depresión. Esta enfermedad se trata con estabilizadores del humor tales como litio y valproato; sin embargo, el uso crónico de estos fármacos parece incrementar la abundancia de los receptores de glutamato (Nanavati et al., J. Neurochem., 2011), lo que puede dar lugar a una disminución en la efectividad del fármaco con el tiempo. Así, un tratamiento alternativo puede ser reducir la cantidad de glutamato mediante la inhibición de la glutaminasa. Esto puede o no ser conjuntamente con los estabilizadores del humor. Mientras tanto, un antagonista parcial del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDAR), es un compuesto terapéutico aprobado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Actualmente, se está investigando con la vista puesta en la memantina como un medio para tratar la demencia vascular y la enfermedad de Parkinson (Oliverares et al., Curr. Alzheimer Res., 2011). Como se ha mostrado que la memantina también bloquea parcialmente el receptor de glutamato NMDA, no es poco razonable especular que la disminución de los niveles de glutamato mediante la inhibición de la glutaminasa también podría tratar la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Alzheimer, el trastorno bipolar, la demencia asociada a VIH, la enfermedad de Huntington, el daño isquémico, la enfermedad de Parkinson, la esquizofrenia, el ictus, el daño traumático y la demencia vascular son solo algunas de las enfermedades neurológicas que se han correlacionado con niveles incrementados de glutamato. Así, la inhibición de la glutaminasa con un compuesto descrito en la presente memoria puede reducir o prevenir las enfermedades neurológicas. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los compuestos pueden usarse para el tratamiento o prevención de enfermedades neurológicas.

Trastornos inmunológicos

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de enfermedades inmunológicas.

La activación de los linfocitos T induce el crecimiento, proliferación celular, y la producción de citoquinas, aumentando de esta manera la demanda energética y biosintética de la célula. La glutamina funciona como un donante de grupos amina para la síntesis de nucleótidos, y el glutamato, el primer componente en el metabolismo de la glutamina, juega un papel directo en la síntesis de aminoácidos y glutatión, así como es capaz de entrar en el ciclo de Krebs para la producción de energía (Carr et al., J. Immunol., 2010). La proliferación de células T y la producción de citoquinas inducidas por mitógenos requiere altos niveles de metabolismo de la glutamina, así la inhibición de la glutaminasa puede servir como un medio para la modulación inmune. En la esclerosis múltiple, una enfermedad autoinmune inflamatoria, la microglía activada presenta glutaminasa regulada al alza y niveles de liberación incrementados de glutamato extracelular. Los niveles de glutamina disminuyen por la sepsis, daño, quemaduras, cirugía y ejercicio de resistencia (Calder et al., Amino Acids, 1999). Estas situaciones ponen al individuo en riesgo de inmunosupresión. De hecho, en general, la expresión génica y la actividad enzimática de la glutaminasa se incrementan durante la actividad de las células T. La administración de glutamina a los pacientes después del trasplante de médula ósea dio lugar a un nivel menor de infección y una reducción de la enfermedad injerto frente a huésped (Crowther, Proc. Nutr. Soc., 2009). La proliferación y activación de las células T están implicadas en muchas enfermedades inmunológicas, tales como enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, sepsis, psoriasis, artritis (incluyendo artritis reumatoide), esclerosis múltiple, enfermedad de injerto frente a huésped, infecciones, lupus y diabetes. En una realización de la

invención, los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades inmunológicas.

Cáncer

5 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente descripción pueden ser útiles en el tratamiento o prevención del cáncer.

Además de servir como los bloques de construcción básicos de la síntesis de proteínas, se ha mostrado que los aminoácidos contribuyen a muchos procesos críticos para el crecimiento y división de las células, y esto es particularmente cierto para las células cancerosas. Casi todas las definiciones del cáncer incluyen la referencia a la proliferación desregulada. Numerosos estudios sobre el metabolismo de la glutamina en el cáncer indican que muchos tumores son ávidos consumidores de glutamina (Souba, Ann. Surg., 1993; Collins et al., J. Cell. Physiol., 1998; Medina, J. Nutr., 2001; Shanware et al., J. Mol. Med., 2011).

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden usarse para prevenir o tratar el cáncer, en donde el cáncer es uno o una variante de Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Carcinoma Adrenocortical, Cánceres Relacionados con el SIDA (Sarcoma de Kaposi y Linfoma), Cáncer Anal, Cáncer de Apéndice, Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico, Carcinoma de Células Basales, Cáncer del Conducto Biliar (incluyendo Extrahepático), Cáncer de Vejiga, Cáncer de Huesos (incluyendo Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno), Tumor Cerebral (tal como Astrocitomas, Tumores Cerebrales y de la Médula Espinal, Glioma del Tallo Cerebral, Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Craniofaringioma, Ependimoblastoma, Ependimoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos y Pineoblastoma), Cáncer de Mama, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt, Carcinoma de Células Basales, Cáncer del Conducto Biliar (incluyendo Extrahepático), Cáncer de Vejiga, Cáncer de Huesos (incluyendo Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno), Tumor Carcinoide, Carcinoma de Primario Desconocido, Sistema Nervioso Central (tal como Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico, Tumores Embrionarios y Linfoma), Cáncer de Cuello Uterino, Cánceres Infantiles, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), Leucemia Mielógena Crónica (CML), Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craniofaringioma, Linfoma de Células T Cutáneas (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Conducto Biliar (Extrahepático), Carcinoma Ductal In Situ (DCIS), Tumores Embrionarios (Sistema Nervioso Central), Cáncer Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Cáncer Esofágico, Estesioneuroblastoma, Familia de Tumores del Sarcoma de Ewing, Tumor de Células Germinales Extracraneal, Tumor de Células Germinales Extragonadal, Cáncer del Conducto Biliar Extrahepático, Cáncer de Ojos (como Melanoma Intraocular, Retinoblastoma), Histiocitoma Fibroso del Hueso (incluyendo Maligno y Osteosarcoma), Cáncer de la Vesícula Biliar, Cáncer Gástrico (Estómago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST), Tumor de Células Germinales (Extracraneal, Extragonadal, Ovárico), Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Células Pilosas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer de Corazón, Cáncer Hepatocelular (Hígado), Histiocitosis, Célula de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Cáncer Hipofaríngeo, Melanoma Intraocular, Tumores de Células del Islote (Endocrino, Páncreas), Sarcoma de Kaposi, Riñón (incluyendo Células Renales), Histiocitosis de Células de Langerhans, Cáncer Laríngeo, Leucemia (incluyendo Linfoblástica Aguda (ALL), Mieloide Aguda (AML), Linfocítica Crónica (CLL), Mielógena Crónica (CML), Células Pilosas), Cáncer de Labio y de la Cavidad Oral, Cáncer de Hígado (Primario), Carcinoma Lobular In Situ (LCIS), Cáncer de Pulmón (de Células no Pequeñas y de Células Pequeñas), Linfoma (Relacionado con SIDA, Burkitt, de Células T Cutáneas (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Hodgkin, No de Hodgkin, Sistema Nervioso Central (SNC) Primario, Macroglobulinemia de Waldenström, Cáncer de Mama Masculino, Histiocitoma Fibroso Maligno del Hueso y Osteosarcoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma (incluyendo Intraocular (Ojo)), Carcinoma de Células de Merkel, Mesotelioma (Maligno), Cáncer de Cuello Escamoso Metastásico con Primario Oculito, Carcinoma del Tracto de la Línea Media que Implica el Gen NUT, Cáncer de Boca, Síndromes de Neoplasia Endocrinos Múltiples, Mieloma Múltiple/Neoplasma de Células Plasmáticas, Micosis Fungoides, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, Leucemia Mielógena Crónica (CML), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Mieloma y Mieloma Múltiple, Trastornos Mieloproliferativos (Crónicos), Cáncer de la Cavidad Nasal y del Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma no de Hodgkin, Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas, Cáncer Oral, Cáncer de la Cavidad Oral, Cáncer de Labio y Orofaringeo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno del Hueso, Cáncer de Ovario (tal como Epitelial, Tumor de Células Germinales, y Tumor con Bajo Potencial Maligno), Cáncer Pancreático (incluyendo Tumores de Células del Islote), Papilomatosis, Paraganglioma, Cáncer del Seno Paranasal y de la Cavidad Nasal, Cáncer Paratiroideo, Cáncer de Pene, Cáncer Faríngeo, Feocromocitoma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma y Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos, Tumor de la Pituitaria, Neoplasma de Células Plasmáticas/Mieloma Múltiple, Blastoma Pleuropulmonar, Cáncer del Embarazo y de Mama, Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (SNC), Cáncer de Próstata, Cáncer Rectal, Cáncer de Células Renales (Riñón), Pelvis Renal y Uréter, Cáncer de Células Transicionales, Retinoblastoma, Rhabdomiosarcoma, Cáncer de las Glándulas Salivares, Sarcoma (como Familia de Tumores del Sarcoma de Ewing, Kaposi, Tejido Blando, Uterino), Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel (tal como Melanoma, Carcinoma de Células de Merkel, No melanoma), Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, Cáncer del Intestino Delgado, Sarcoma de Tejido Blando, Carcinoma de Células Escamosas, Cáncer Escamoso de Cuello con Primario Oculito, Metastásico, Cáncer de Estómago (Gástrico), Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos, Linfoma de Células T (Cutáneo,

Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Cáncer Testicular, Cáncer de Garganta, Timoma y Carcinoma Tímico, Cáncer de Tiroides, Cáncer de Células Transicionales de la Pelvis Renal y Uréter, Tumor Trofoblástico (Gestacional), Primario Desconocido, Cánceres no Habituales de la Infancia, Uréter y Pelvis Renal, Cáncer de Células Transicionales, Cáncer Uretral, Cáncer Uterino, Endometrial, Sarcoma Uterino, Macroglobulinemia de Waldenström o Tumor de Wilms.

En determinadas realizaciones, el cáncer que se va a tratar es uno específico de las células T tal como linfoma de las células T y leucemia linfoblástica de las células T.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar una afección de enfermedad que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la afección es cáncer que ha desarrollado resistencia a los fármacos quimioterapéuticos y/o a la radiación ionizante.

Combinaciones y terapia de combinación

Los compuestos de la presente invención pueden usarse, solos o en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, para tratar afecciones tales como las descritas previamente en la presente memoria anteriormente. El o los compuestos de la presente invención y otro u otros compuestos farmacéuticamente activos pueden administrarse simultáneamente (bien en la misma forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencialmente. Por consiguiente, en una realización, la presente invención comprende métodos para tratar una afección mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención, uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, el uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales se seleccionan del grupo que consiste en fármacos anticancerosos, fármacos antiproliferativos, y fármacos antiinflamatorios.

Las composiciones del inhibidor de GLS1 descritas en la presente memoria también se usan opcionalmente en combinación con otros reactivos terapéuticos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección que se va a tratar. En general, los compuestos descritos en la presente memoria y, en realizaciones donde se emplea la terapia de combinación, no tienen que administrarse otros agentes en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, se administran opcionalmente por diferentes rutas. La administración inicial se hace generalmente según los protocolos establecidos y después, sobre la base de los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración se modifican posteriormente. En determinados casos, es apropiado administrar un compuesto inhibidor de GLS1, como se describe en la presente memoria, en combinación con otro agente terapéutico. Solo como ejemplo, la efectividad terapéutica de un inhibidor de GLS1 se potencia por la administración de otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio global experimentado por el paciente es bien simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente experimenta un beneficio potenciado (es decir, sinérgico). Alternativamente, si un compuesto descrito en la presente memoria tiene un efecto secundario, puede ser apropiado administrar un agente para reducir el efecto secundario; o la efectividad terapéutica de un compuesto descrito en la presente memoria puede potenciarse por la administración de un adyuvante.

Las dosificaciones terapéuticamente efectivas varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamientos. Los métodos para determinar experimentalmente las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento de combinación son metodologías documentadas. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y paran a diversos tiempos para asistir a la gestión clínica del paciente. En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un inhibidor de GLS1 como se describe en la presente memoria) pueden administrarse en cualquier orden, o simultáneamente. Si es simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una única forma unificada, o en múltiples formas (solo como ejemplo, bien como una única píldora o como dos píldoras separadas).

En algunas realizaciones, uno de los agentes terapéuticos se proporciona en múltiples dosis, o ambos se proporcionan como múltiples dosis. Si no son simultáneos, el tiempo entre las múltiples dosis varía opcionalmente de más de cero semanas a menos de doce semanas.

Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no deben estar limitados al uso de solo dos agentes, también se considera el uso de múltiples combinaciones terapéuticas. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la o las afecciones para las que se busca alivio, se modifica opcionalmente según una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta, y condición médica del sujeto. Así, el régimen de dosificación empleado realmente varía ampliamente, en algunas realizaciones, y por lo tanto se desvía de los regímenes de dosificación mostrados en la presente memoria.

Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación descrita en la presente memoria están opcionalmente en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a una administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación se administran también opcionalmente secuencialmente, con cualquier agente que se está administrando por un régimen denominado administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas requiere opcionalmente la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El tiempo entre las múltiples etapas de administración varía de unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tal como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico.

En otra realización, un inhibidor de GLS1 se usa opcionalmente en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional al paciente. Un inhibidor de GLS1 y cualesquiera terapias adicionales se administran opcionalmente antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el tiempo de la administración de la composición que contiene un inhibidor de GLS1 varía en algunas realizaciones. Así, por ejemplo, un inhibidor de GLS1 se usa como un profiláctico y se administra de forma continua a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Un inhibidor de GLS1 y las composiciones se administran opcionalmente a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. Aunque las realizaciones de la presente invención se han mostrado y descrito en la presente memoria, será obvio para los expertos en la técnica que dichas realizaciones se proporcionan solo como ejemplo. Los expertos en la técnica sabrán de numerosas variaciones, cambios, y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que en algunas realizaciones de la invención se emplean diversas alternativas a las realizaciones descritas en la presente memoria en la práctica de la invención.

Un inhibidor de GLS1 puede usarse en combinación con fármacos anticancerosos, incluyendo, pero no limitado a, las siguientes clases: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas y terpenoides, inhibidores de topoisomerasa, antibióticos citotóxicos, inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de tirosina quinasa.

Para uso en el cáncer y en enfermedades neoplásicas, un inhibidor de GLS1 puede usarse óptimamente conjuntamente con uno o más de los siguientes ejemplos no limitantes de agentes anticancerosos: (1) agentes alquilantes, incluyendo pero no limitado a, cisplatino (PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfán (MYLERAN) y ciclofosfamida (ENDOXAN); (2) antimetabolitos, incluyendo pero no limitado a, mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT), arabinósido de citosina (ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracilo (CARAC), leucovorina (FUSILEV) y metotrexato (RHEUMATREX); (3) alcaloides de plantas y terpenoides, incluyendo pero no limitado a, vincristina (ONCOVIN), vinblastina y paclitaxel (TAXOL); (4) inhibidores de topoisomerasa, incluyendo pero no limitado a, irinotecán (CAMPTOSAR), topotecán (HYCANTIN) y etopósido (EPOSIN); (5) antibióticos citotóxicos, incluyendo pero no limitado a, actinomicina D (COSMEGEN), doxorubicina (ADRIAMYCIN), bleomicina (BLENOXANE) y mitomicina (MITOSOL); (6) inhibidores de la angiogénesis, incluyendo pero no limitado a, sunitinib (SUTENT) y bevacizumab (AVASTIN); y (7) inhibidores de tirosina quinasa, incluyendo pero no limitado a, imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), lapatinib (TYKERB) y axitinib (INLYTA).

Cuando un sujeto que padece o está en riesgo de padecer una afección inflamatoria, un compuesto inhibidor de GLS1 descrito en la presente memoria se usa opcionalmente conjuntamente con uno o más agentes o métodos para tratar una afección inflamatoria en cualquier combinación. Los agentes/tratamientos terapéuticos para tratar una afección autoinmune y/o inflamatoria incluyen, pero no están limitados a, cualquiera de los siguientes ejemplos: (1) corticosteroides, incluyendo pero no limitado a, cortisona, dexametasona, y metilprednisolona; (2) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), incluyendo pero no limitado a, ibuprofeno, naproxeno, acetaminofeno, aspirina, fenoprofeno (NALFON), flurbiprofeno (ANSAID), ketoprofeno, oxaprozina (DAYPRO), diclofenac sodio (VOLTAREN), diclofenac potasio (CATAFLAM), etodolac (LODINE), indometacina (INDOCIN), ketorolac (TORADOL), sulindac (CLINORIL), tolmetina (TOLECTIN), meclofenamato (MECLOMEN), ácido mefenámico (PONSTEL), nabumetona (RELAFEN) y piroxicam (FELDENE); (3) inmunosupresores, incluyendo pero no limitado a, metotrexato (RHEUMATREX), leflunomida (ARAVA), azatioprina (IMURAN), ciclosporina (NEORAL, SANDIMMUNE), tacrolimus y ciclofosfamida (CYTOXAN); (4) bloqueantes de CD20, incluyendo pero no limitado a, rituximab (RITUXAN); (5) bloqueantes del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), incluyendo pero no limitado a, etanercept (ENBREL), infliximab (REMICADE) y adalimumab (HUMIRA); (6) antagonistas del receptor de interleuquina-1, incluyendo pero no limitado a, anakinra (KINERET); (7) inhibidores de la interleuquina-6, incluyendo pero no limitado a, tocilizumab (ACTEMRA); (8) inhibidores de la interleuquina-17, incluyendo pero no limitado a, AIN457; (9) inhibidores de la quinasa Janus, incluyendo pero no limitado a, tasocitinib; e (10) inhibidores de syk, incluyendo pero no limitado a, fostamatinib.

Síntesis de los compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los métodos ilustrados en los esquemas sintéticos generales y en los procedimientos experimentales detallados más adelante. Los esquemas sintéticos generales y los procedimientos experimentales se presentan para propósitos de ilustración y no se pretende que sean limitantes. Los materiales de partida usados para preparar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos rutinarios conocidos en la técnica.

60

Lista de abreviaturas

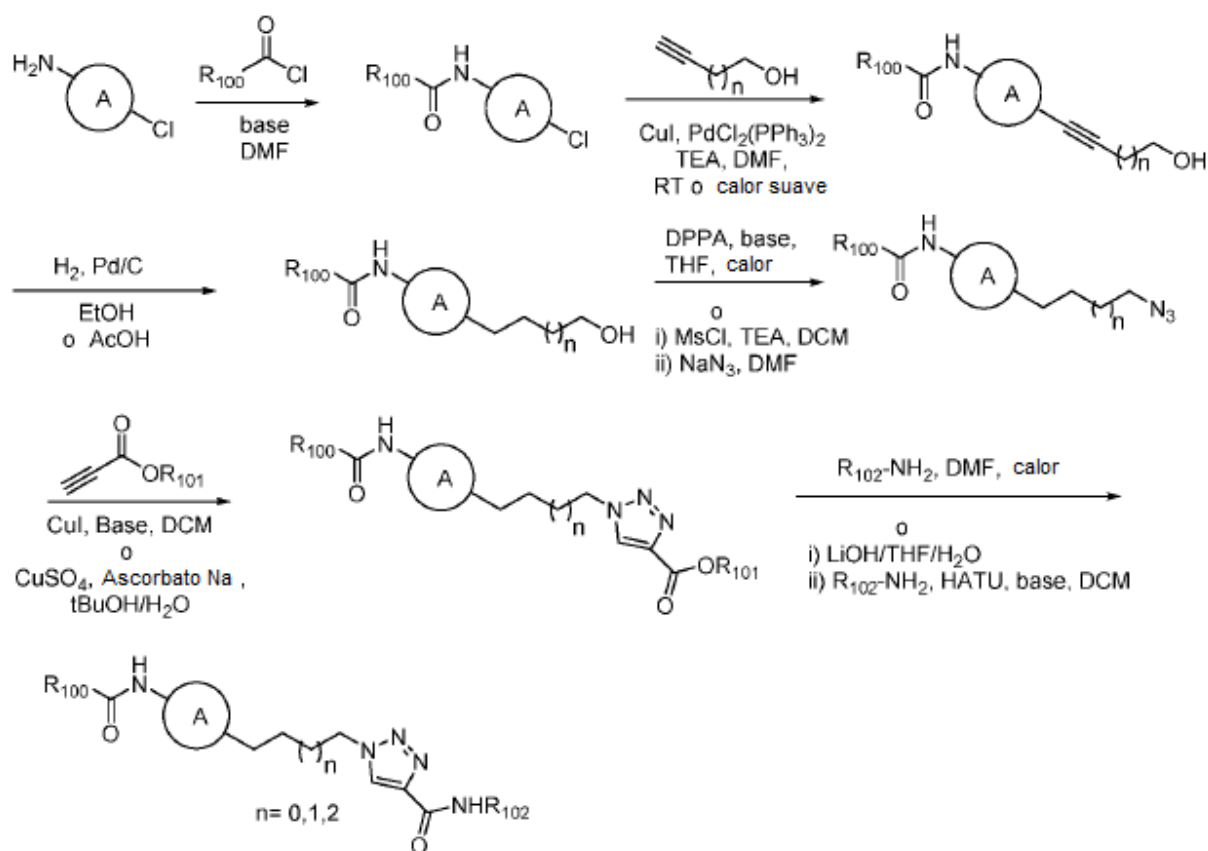
Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrilo; ac. = acuoso; BAST = trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre; Bu₃SnH = hidruro de tributilestano; CD₃OD = metanol deuterado; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-Carbonildiimidazol; DAST = trifluoruro de (dietilamino)azufre; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCM = diclorometano; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; DIBAL-H = hidruro de di-iso-butil aluminio; DIEA = DIPEA = N,N-diisopropiletilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO-d₆ = sulfóxido de dimetilo deuterado; DMSO = sulfóxido de dimetilo; DPPA = difenilfosforil azide; EDCI.HCl = EDCI.HCl = hidrocioruro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; h = hora; HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio metanaminio; HMDS = hexametildisilazano; HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidruro de litio y aluminio; LDA = diisopropil amida de litio; LiHMDS = bis(trimetilsilil)amida de litio; MeCN = acetonitrilo; MeOH = metanol; resina de MP-carbonato = resina de carbonato de trietilamonio metilpoliestireno macroporosa; MsCl = cloruro de mesilo; MTBE = metil terc-butil éter; n-BuLi = n-butil litio; NaHMDS = bis(trimetilsilil)amida de sodio; NaOMe = metóxido de sodio; NaOtBu = t-butóxido de sodio; NBS = N-bromosuccinimida; NCS = N-clorosuccinimida; NMP = N-Metil-2-pirrolidona; Pd(Ph₃)₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidienacetona)dipaladio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); PG = grupo protector; prep-HPLC = cromatografía líquida de alta resolución preparativa; PMBCl = cloruro de para-metoxibencilo; PyBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; Pir = piridina; RT = temperatura ambiente; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; sat. = saturado; ss = disolución saturada; t-BuOH = terc-butanol; T3P = Anhídrido Propilfosfónico; TEA = Et₃N = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFAA = anhídrido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; Tol = tolueno; TsCl = cloruro de tosilo; Xantphos = 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno; X-Phos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Métodos generales para preparar los compuestos

Los siguientes esquemas pueden usarse para poner en práctica la presente invención. Pueden incorporarse grupos estructurales adicionales, incluyendo, pero no limitado a, los definidos en otro lugar de la memoria descriptiva y no mostrados en los compuestos descritos en los esquemas para proporcionar diversos compuestos descritos en la presente memoria, o compuestos intermedios que, después de manipulaciones adicionales usando técnicas conocidas para los expertos en la técnica, pueden convertirse en los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, el anillo A en las estructuras descritas en los esquemas - en donde A es un anillo heteroaromático - puede sustituirse con varios grupos como se define en la presente memoria.

Una ruta para la preparación de los compuestos de la presente invención se describe en el Esquema 1. Una amina halo-heteroaromática funcionalizada sustituida se hace reaccionar con un cloruro de acilo adecuado en presencia de una base tal como DIEA o TEA en un disolvente tal como DMF, DCM o NMP. La carboxamida resultante puede funcionalizarse adicionalmente, por ejemplo, por reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira con un hidroxí alquino funcionalizado adecuadamente (Tetrahedron Lett. 16: 4467-4470). Típicamente, la transformación anterior se realiza en presencia de un catalizador de Pd adecuado tal como PdCl₂(PPh₃)₂ o Pd(PPh₃)₄, un cocatalizador de cobre, típicamente una sal haluro de cobre (I), tal como CuI o CuBr, y una base tal como DIEA o TEA. La transformación puede operarse típicamente a RT o con calentamiento suave en una variedad de disolventes, incluyendo DMF, tolueno y EtOAc. Las manipulaciones adicionales de los grupos funcionales incluyen hidrogenación del derivado de alquino heteroaromático resultante en presencia de un catalizador de Pd adecuado (tal como Pd/C o Pd(OH₂)) en un disolvente tal como EtOH, y la conversión del resto hidroxilo en una azida, por ejemplo, por tratamiento con DPPA y una base tal como TEA calentando en un disolvente tal como tolueno, según el procedimiento publicado en Bose et al., Tetrahedron Lett. 1977, 18, 1977-1980. Alternativamente, el grupo hidroxilo podría convertirse en el mesilato o tosionato correspondiente y después desplazarse con NaN₃ en un disolvente polar adecuado tal como DMF. El derivado de azida obtenido puede hacerse progresar entonces al éster triazol-4-carboxílico correspondiente por cicloadición de azida-alquino mediada por cobre con un propiolato de alquilo adecuado en presencia de una base (p. ej., TEA o DIEA), y una sal de cobre (I) tal como CuI, o una sal de cobre (II) tal como CuSO₄ en presencia de un agente reductor tal como ascorbato de sodio, en un disolvente tal como THF, DMSO, tBuOH o H₂O (H. C. Kolb, M. G. Finn y K. B. Sharpless, Angewandte Chemie International Edition, 2001, 40 (11): 2004-2021). Finalmente, la amida deseada en la posición 4 del anillo triazol puede instalarse por desplazamiento directo del éster carboxílico con una amina adecuada calentando en un disolvente polar tal como DMF o MeOH. Alternativamente, la misma transformación podría conseguirse con una secuencia de dos etapas que implica la hidrólisis mediada por base del éster carboxílico seguido de acoplamiento del ácido carboxílico resultante con amina, usando reactivos de acoplamiento estándar tales como HATU, PyBOP o EDCI.HCl, en presencia de una base adecuada tal como TEA o DIEA, en un disolvente polar tal como DMF.

ESQUEMA 1:

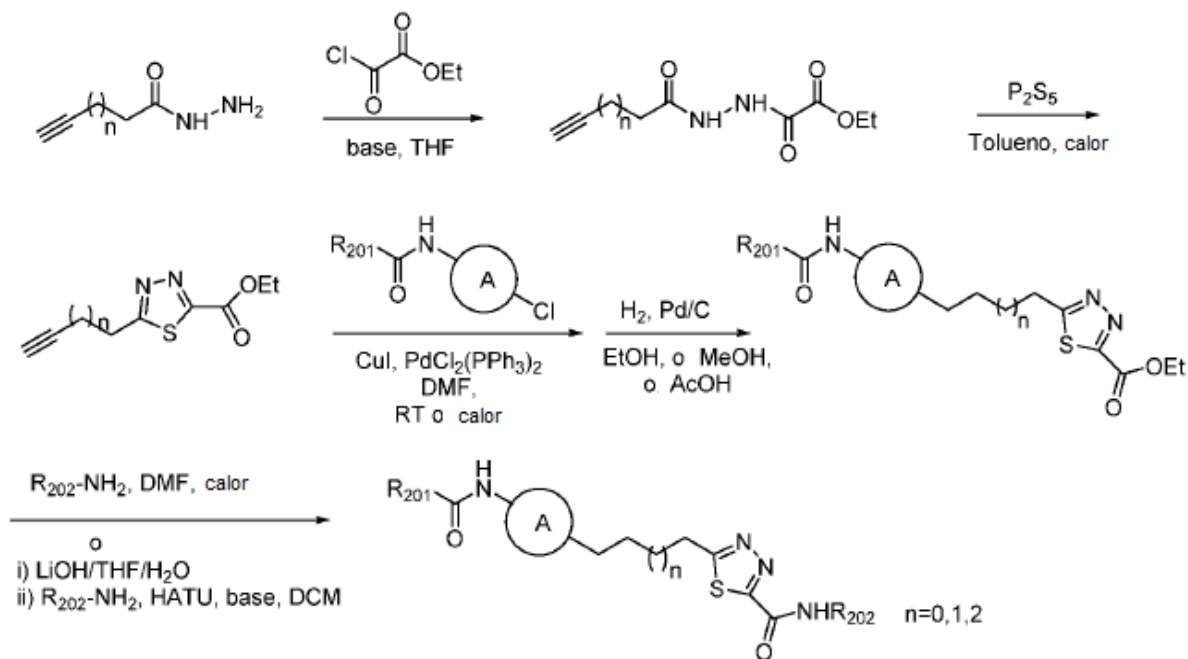


Otra ruta para la preparación de los compuestos de la presente invención se describe en el Esquema 2. Una hidrazida de alquino funcionalizada adecuadamente podría convertirse en el derivado 2-carboxilato de 1,3,4-tiadiazol correspondiente por acilación con cloroacetato de etilo seguido de calentamiento en un disolvente tal como tolueno en presencia de P_2S_5 . El tiadiazol de alquino resultante podría funcionalizarse adicionalmente por acoplamiento cruzado de Sonogashira con un cloruro de heteroarilo sustituido adecuadamente, en condiciones similares a las descritas en el Esquema 1 para dicha transformación. El alquino heteroaromático resultante puede reducirse entonces por hidrogenación en presencia de un catalizador de Pd adecuado (tal como Pd/C o $\text{Pd}(\text{OH})_2$) en un disolvente tal como EtOH. Finalmente, podrían emplearse manipulaciones de grupos funcionales similares a las descritas para el Esquema 1 para hacer progresar a los 2-carboxi éster tiadazoles en los derivados amidas de 2-carboxílico deseados.

5

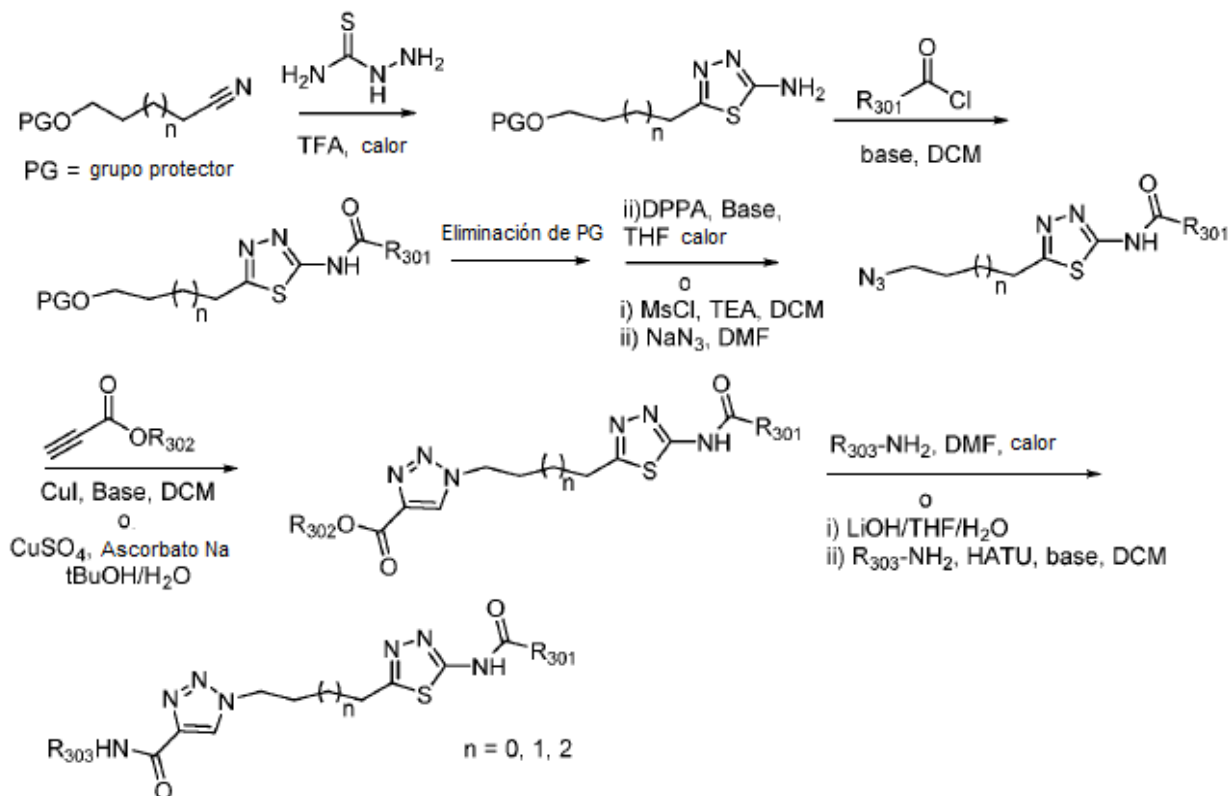
10

ESQUEMA 2:



Una ruta adicional de preparación de los compuestos descritos en esta invención se representa en el Esquema 3. Un nitrilo de alquilo funcionalizado adecuadamente que porta un resto hidroxilo protegido puede convertirse en un 5-alkil-2-amino triazol por calentamiento en presencia de TFA e hidrazinacarbotoamida. Los grupos protectores adecuados para el resto hidroxilo pueden elegirse entre los éteres sustituidos (p. ej., bencil éter, 3,4-dimetoxi-benciléter, t-butil éter, t-butildimetilsilil éter), ésteres u otros grupos funcionales adecuados conocidos para los expertos en la técnica (véase también: P.G.M. Wutz, T.W. Greene, "Greene's protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, John Wiley & Sons). El tiadazol obtenido puede hacerse progresar entonces al derivado 2-carboxamida correspondiente por acilación con un cloruro de acilo adecuado en presencia de una base tal como TEA o DIEA en un disolvente tal como DCM. La eliminación del grupo protector de hidroxilo con técnicas conocidas para los expertos en la técnica (por ejemplo: eliminación reductora de un grupo bencil éter; véase también P.G.M. Wutz, T.W. Greene en la referencia citada anteriormente) puede permitir entonces la conversión del resto hidroxilo liberado en un grupo azida, con condiciones similares a las descritas en el Esquema 1, es decir, tratamiento con DPPA, calentamiento en presencia de una base tal como TEA, o conversión al mesilato o tosilato correspondiente seguido de desplazamiento con NaN_3 en un disolvente polar como DMF. La azida obtenida se puede hacer progresar entonces al triazol correspondiente por cicloadición azida-alquino mediada por cobre en presencia de un alquilpropiolato adecuado en presencia de una base tal como DIEA, y un compuesto de cobre como CuI, o CuSO_4 en presencia de ascorbato de sodio, de forma similar a las condiciones descritas para el Esquema 1 y 2. Finalmente, los derivados triazol-2-carboxi éster pueden convertirse en las triazol-2-carboxi amidas correspondientes, empleando procedimientos y condiciones similares a las descritas con detalle para el Esquema 1.

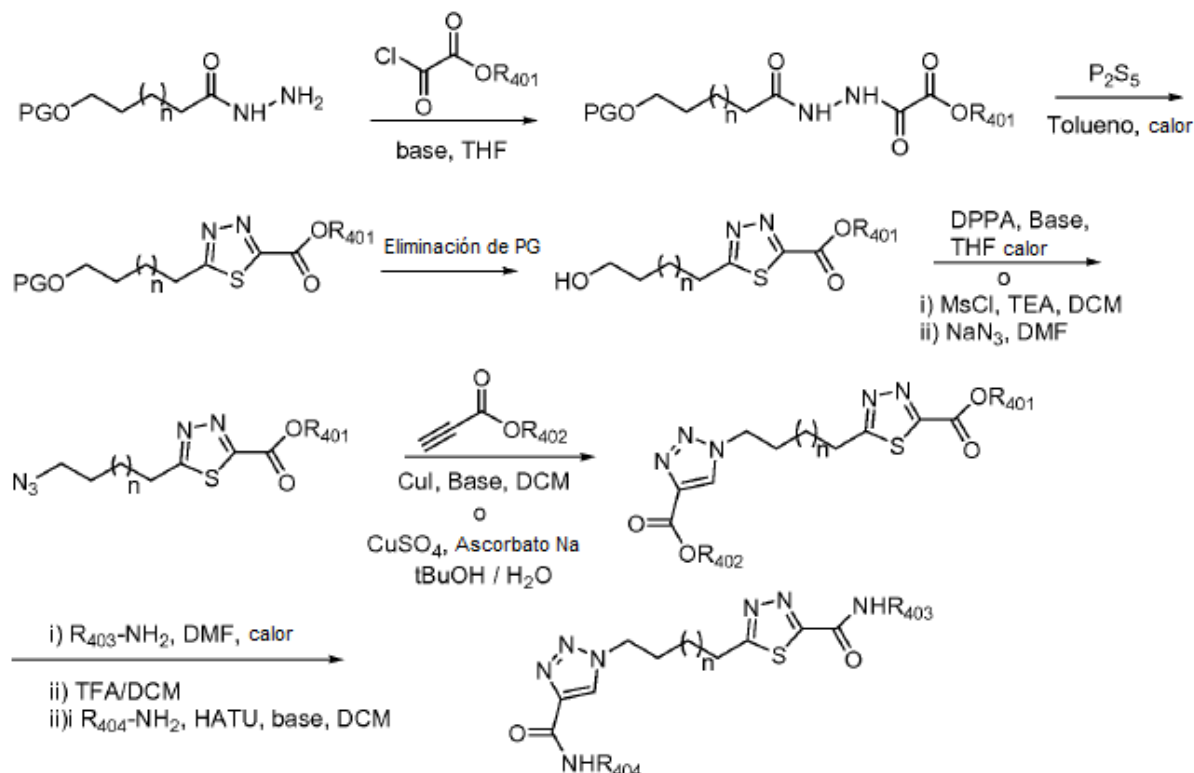
ESQUEMA 3:



Una ruta sintética adicional para preparar los compuestos de esta invención se describe en el Esquema 4.

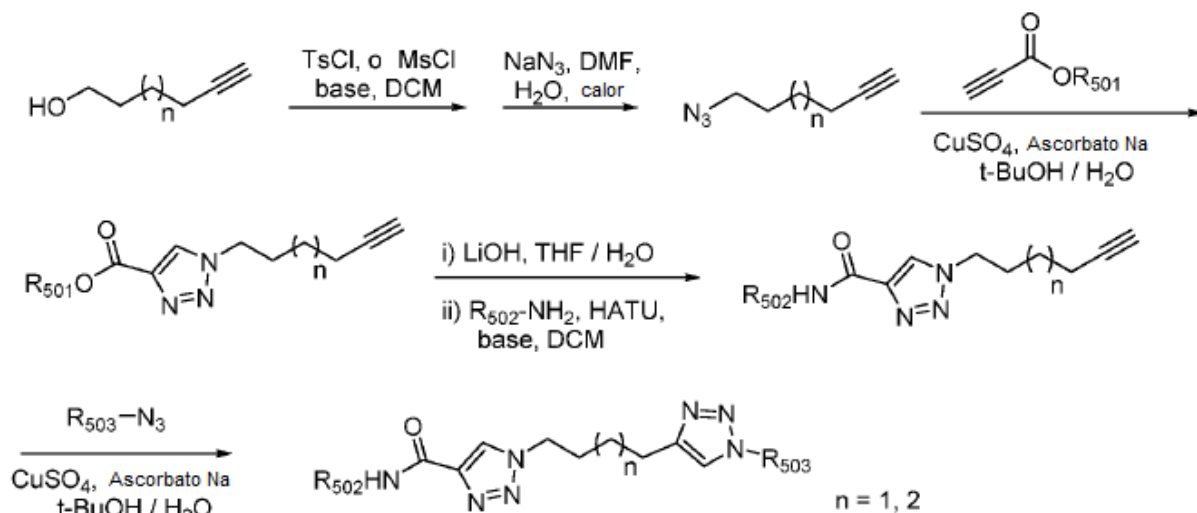
Una hidrazida de alquilo funcionalizada adecuadamente que porta un resto hidroxilo protegido puede convertirse en un 5-alkil-2-amino triazol por calentamiento en un disolvente tal como tolueno en presencia de P_2S_5 , de forma similar a la transformación descrita en el Esquema 2. Los grupos protectores adecuados para el resto hidroxilo pueden elegirse entre los éteres sustituidos y otros grupos funcionales adecuados conocidos para los expertos en la técnica, como se detalla en G.M. Wutz, T.W. Greene, "Greene's protective Groups in Organic Synthesis", Cuarta Edición, John Wiley & Sons, y pueden eliminarse según las transformaciones y procedimientos reportados allí. Después de la eliminación del grupo protector seleccionado, el resto hidroxilo puede convertirse entonces en un grupo azida empleando las transformaciones descritas en los Esquemas 1 y 3. La amida funcionalizada obtenida puede hacerse progresar entonces a los derivados triazol deseados empleando una cicloadición azida-alquino mediada por cobre en presencia de un alquilpropiolato adecuado para obtener los 2-carboxi éster triazoles, seguido de manipulación de los grupos funcionales para instalar la 2-carboxi amida, como ya se ha descrito con detalle para los Esquemas 1-3.

ESQUEMA 4:



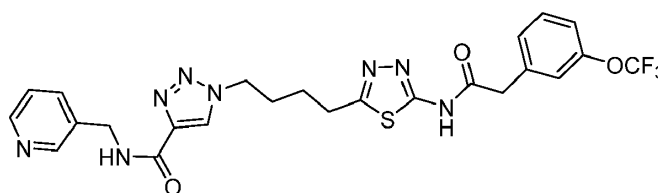
Una ruta sintética adicional para los compuestos descritos en esta invención se describe en el Esquema 5. Un hidroxialquino adecuado puede hacerse progresar en la azida correspondiente por una secuencia de dos etapas que implica la mesilación o tosilación con el cloruro de sulfonilo requerido en presencia de una base tal como TEA o DIEA en un disolvente como DCM, seguido de desplazamiento con una azida inorgánica tal como NaN₃ en un disolvente polar como DMF. La cicloadición azida-alquino mediada por cobre en presencia de un propiolato de alquilo adecuado puede rendir entonces los derivados *N*-alquino-2-carboxiéster triazol, en condiciones similares a las ya detalladas para los Esquemas 1-4. Los derivados 2-carboxiéster triazol pueden hacerse progresar, a su vez, a las 2-carboxiamidas correspondientes, empleando transformaciones y condiciones similares a las descritas para los Esquemas 1-4. Una etapa adicional de cicloadición azida-alquino mediada por cobre empleando una azida funcionalizada adecuadamente y en condiciones análogas a las detalladas en los Esquemas 1-4 puede rendir entonces los derivados bis-triazolo deseados.

ESQUEMA 5:

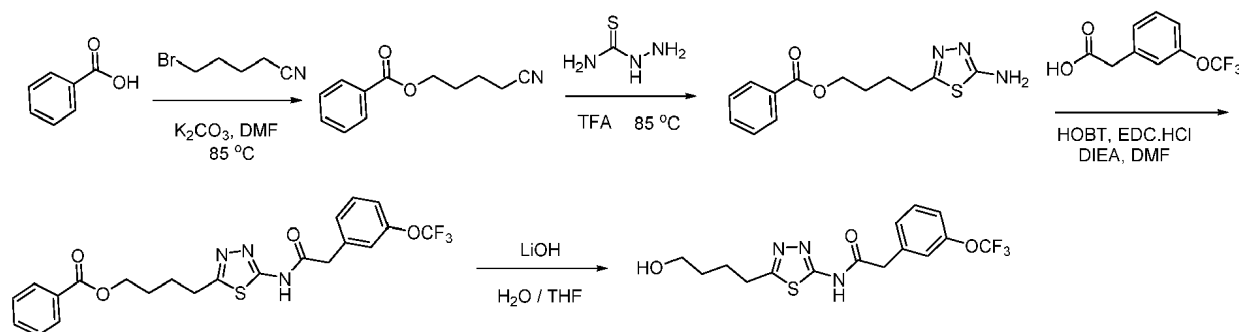


Los ejemplos no limitativos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Ejemplo 1: N-(piridin-3-ilmetil)-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapas 1 a 4



5

Etapas 1: benzoato de 4-cianobutilo.

A una disolución de ácido benzoico (0,543 g, 4,44 mmoles) en DMF (5 mL) se añadió K_2CO_3 (1,02 g, 7,41 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 10 minutos. Se añadió 5-bromopentanonitrilo (0,60 g, 3,74 mmoles) gota a gota y la reacción se calentó en un vial sellado a 85 °C durante 2,5 h, después a 60 °C durante 17 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua (75 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite claro (765 mg, 3,58 mmoles, 97 %). MS (ES^+) $C_{12}H_{13}NO_2$ requiere: 203,1, encontrado: 204 $[M+H]^+$.

10

Etapas 2: benzoato de 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilo.

A una disolución de benzoato de 4-cianobutilo (760 mg, 3,74 mmoles) en TFA (10 mL) se añadió hidrazinacarbotoamida (409 mg, 4,49 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM/MeOH (5 mL, 1/1 v/v), se añadió resina MP-carbonato (6 g, 6,06 mmoles/g), y la mezcla se agitó durante 3 h a RT. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (822 mg, 2,96 mmoles, 79 %). MS (ES^+) $C_{13}H_{15}N_3O_2S$ requiere: 277,1, encontrado: 278 $[M+H]^+$.

20

Etapas 3: benzoato de 4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilo.

A una disolución de benzoato de 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilo (571 mg, 2,06 mmoles) en DMF (15 mL) se añadieron ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (544 mg, 2,47 mmoles), HOBT (378 mg, 2,47 mmoles), DIEA (0,45 mL, 2,6 mmoles), y EDC.HCl (474 mg, 2,47 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 18 h. La reacción se vertió lentamente en agua helada (250 mL) y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el sólido blanco se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado, agua, y hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (530 mg, 1,10 mmoles, 54 %). MS (ES^+) $C_{22}H_{20}F_3N_3O_4S$ requiere: 479,1, encontrado: 480 $[M+H]^+$.

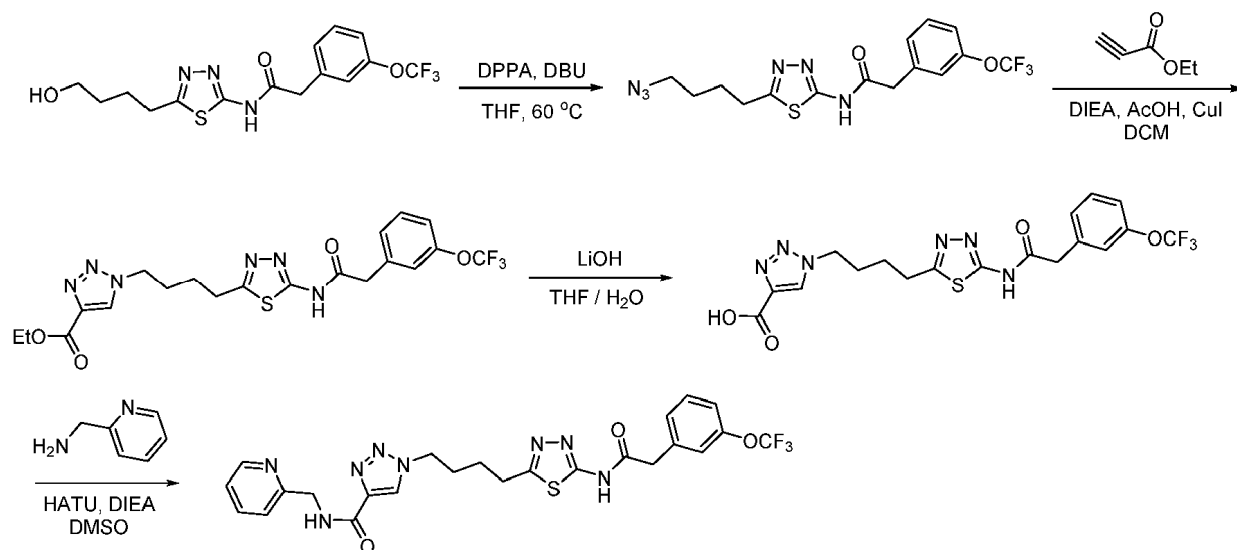
25

Etapas 4: N-(5-(4-hidroxbutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.

A una disolución de benzoato de 4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butilo (527 mg, 1,10 mmoles) en THF (7 mL) y agua (7 mL) se añadió LiOH (2M ac., 5,50 mL, 11,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 5 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se repartió entre DCM (200 mL) y H_2O (200 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (300 mg, 0,799 mmoles, 73 %). MS (ES^+) $C_{15}H_{16}F_3N_3O_3S$ requiere: 375,1, encontrado: 376 $[M+H]^+$.

35

Etapas 5 a 8



Etapa 5: N-(5-(4-azidobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.

5 A una disolución de N-(5-(4-hidroxibutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (297 mg, 0,790 mmoles) y DBU (0,179 mL, 1,19 mmoles) en THF (5 mL) se añadió DPPA (0,26 mL, 1,2 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 - 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (217 mg, 0,542 mmoles, 69 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₅F₃N₆O₂S requiere: 400,1, encontrado: 401 [M+H]⁺.

Etapa 6: 1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

10 A una disolución de N-(5-(4-azidobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (214 mg, 0,534 mmoles) en DCM (5 mL) se añadieron DIEA (9,3 µL, 0,053 mmoles), AcOH (3,06 µL, 0,053 mmoles), propionato de etilo (0,065 mL, 0,641 mmoles), y yoduro de cobre(I) (5,1 mg, 0,027 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. La reacción se concentró bajo presión reducida, el residuo se recogió en MeOH, y el producto se precipitó por la adición de NH₄Cl ac. saturado. El precipitado se lavó con agua, hexanos, y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (217 mg, 0,430 mmoles, 81 %). MS (ES⁺) C₂₀H₂₁F₃N₆O₄S requiere: 498,1, encontrado: 499 [M+H]⁺.

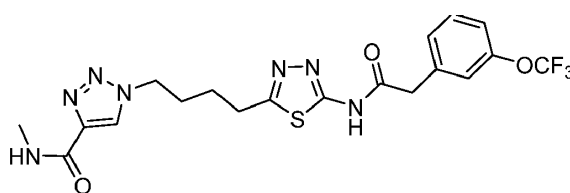
Etapa 7: ácido 1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

20 A una suspensión de 1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (211 mg, 0,423 mmoles) en THF/H₂O (10 mL, 1/1 v/v) se añadió LiOH (2 M ac., 1,06 mL, 2,12 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, la fase acuosa se llevó a pH 2 por la adición de HCl 1N ac., y el producto sólido resultante se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (193 mg, 0,411 mmoles, 97 %). MS (ES⁺) C₁₈H₁₇F₃N₆O₄S requiere: 470,1, encontrado: 471 [M+H]⁺.

25 Etapa 8: N-(piridin-3-ilmetil)-1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

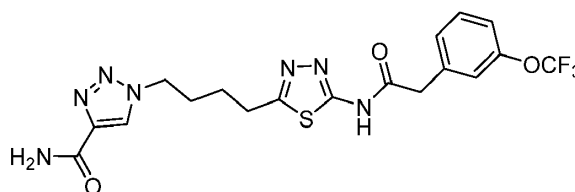
30 A una disolución de ácido 1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (10 mg, 0,021 mmoles) en DMSO (0,1 mL) se añadieron DIEA (8,17 µL, 0,0470 mmoles), piridin-3-ilmetanamina (2,3 mg, 0,021 mmoles), y HATU (12,1 mg, 0,032 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h y se diluyó con agua. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3,3 mg, 5,9 µmoles, 28 %). MS (ES⁺) C₂₄H₂₃F₃N₈O₃S requiere: 560,2, encontrado: 561 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ: 12,70 (br s, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,79 - 8,56 (m, 3H), 8,09 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,94 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 2: N-Metil-1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



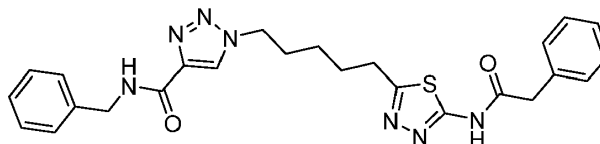
Preparado como se ha descrito para el Ejemplo 1, MS (ES⁺) C₁₉H₂₀F₃N₇O₃S requiere: 483,1, encontrado: 484 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,69 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,44 (q, J = 4,5 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,58 (m, 2H).

Ejemplo 3: 1-(4-(5-(2-(3-(Trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



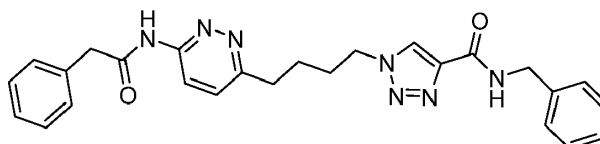
A una suspensión de N-(2,4-dimetoxibencil)-1-(4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1; 14 mg, 0,023 mmoles) en DCM (1 mL) se añadió TFA (0,106 mL, 1,375 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 7 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se trituró con NaHCO₃ ac. (10/1 v/v agua/NaHCO₃ ac. saturado). El sólido resultante se filtró y se lavó con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (7,4 mg, 0,016 mmoles, 69%). MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₃N₇O₃S requiere: 469,1, encontrado: 470 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,53 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,69 - 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 4: N-Bencil-1-(5-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pentil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

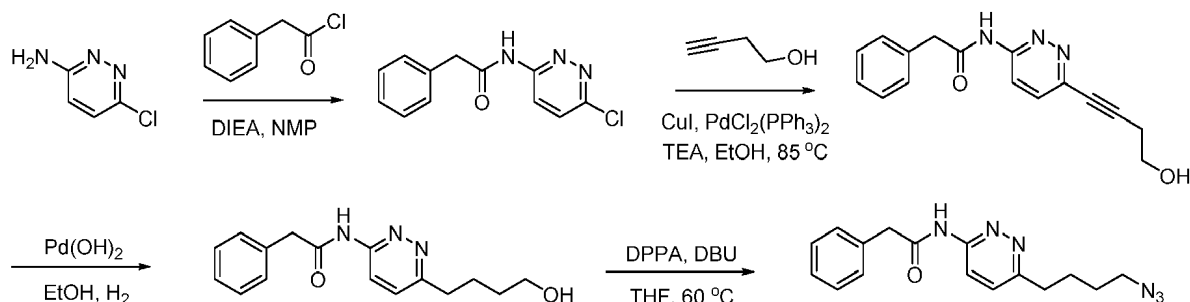


Preparada como en el Ejemplo 1, usando benzoato de 5-cianopentilo en lugar de benzoato de 4-cianobutilo. MS (ES⁺) C₂₅H₂₇N₇O₂S requiere: 489,2, encontrado: 490 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ: 8,08 (s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 8H), 4,68 - 4,59 (m, 2H), 4,37 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,02 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 5: N-Bencil-1-(4-(6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapas 1 a 5



25

Etapa 1: N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fenilacetamida.

5 A una mezcla de 6-cloropiridazin-3-amina (4,0 g, 31 mmoles) y DIEA (6,5 mL, 37 mmoles) en NMP (40 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 2-fenilacetilo (4,49 mL, 34,0 mmoles) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se dejó calentar hasta RT durante 19 h, y se vertió en agua helada (500 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y Et₂O (3 x 20 mL), y se secó bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,4 g, 13 mmoles, 42 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₀ClN₃O requiere: 247,1, encontrado: 248 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(6-(4-hidroxi-but-1-in-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida.

10 A una disolución de N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fenilacetamida en DMF (4 mL) se añadieron TEA (2,0 mL, 14 mmoles) y but-3-in-1-ol (0,306 mL, 4,04 mmoles), y la mezcla se desgasificó con una corriente de N₂ durante 5 minutos. Se añadieron yoduro de cobre(I) (0,038 g, 0,20 mmoles) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,071 g, 0,101 mmoles) y la mezcla se calentó en un vial sellado a 85 °C 16 h. La mezcla se enfrió hasta RT, los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH al 0 - 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (238 mg, 0,846 mmoles, 42 %). MS (ES⁺) C₁₆H₁₅N₃O₂ requiere: 281,1, encontrado: 282 [M+H]⁺.

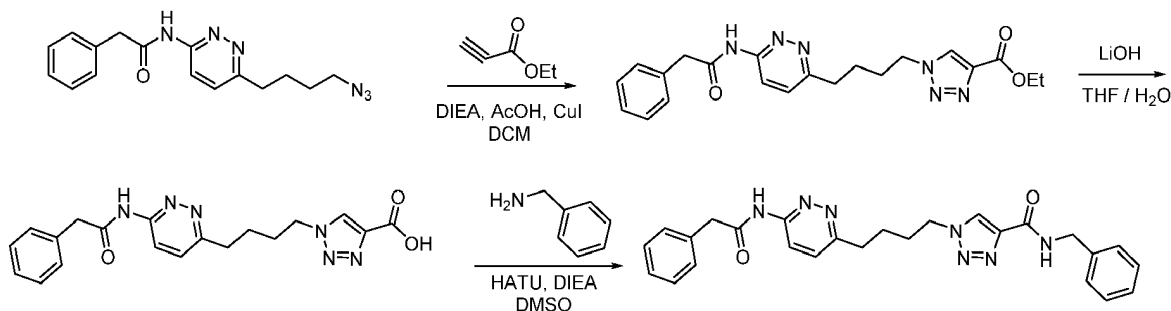
15 Etapa 3: N-(6-(4-hidroxibutil)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida.

20 A un matraz que contenía Pd(OH)₂ (20 % en peso en carbón, 353 mg, 0,252 mmoles) bajo N₂ se añadió EtOH (10 mL) seguido de N-(6-(4-hidroxibut-1-in-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida (236 mg, 0,839 mmoles). El matraz se evacuó, se llenó con H₂, y la mezcla se agitó a RT bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3,5 h. El matraz se evacuó y se llenó con N₂. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, se lavó con MeOH y DCM, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (210 mg, 0,735 mmoles, 88 %). MS (ES⁺) C₁₆H₁₉N₃O₂ requiere: 285,2, encontrado: 286 [M+H]⁺.

Etapa 4: N-(6-(4-azidobutil)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida.

Preparada como se ha descrito para el Ejemplo 1, etapa 5. MS (ES⁺) C₁₆H₁₈N₆O requiere: 310,1, encontrado: 311[M+H]⁺.

25 Etapas 5 a 7



Preparada como se ha descrito para el Ejemplo 1, etapas 5 - 7;

Etapa 5: 1-(4-(6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

MS (ES⁺) C₂₁H₂₄N₆O₃ requiere: 408,2, encontrado: 409 [M+H]⁺.

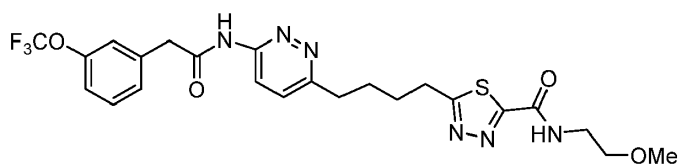
30 Etapa 6: ácido 1-(4-(6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

MS (ES⁺) C₁₉H₂₀N₆O₃ requiere: 380,2, encontrado: 381 [M+H]⁺.

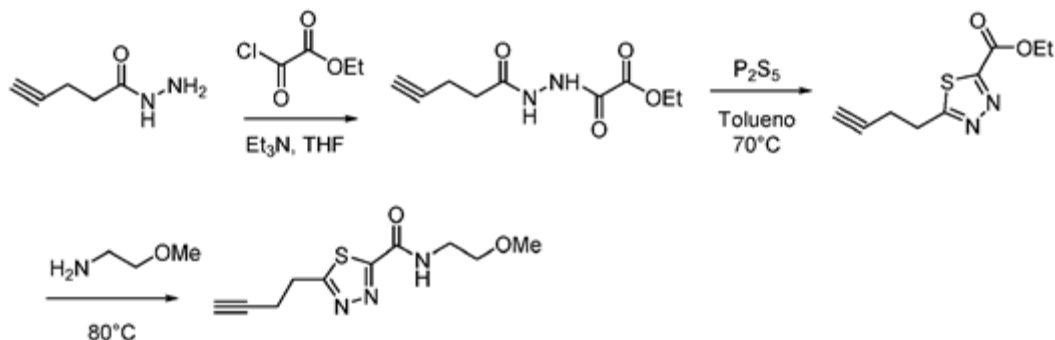
Etapa 7: N-bencil-1-(4-(6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

35 MS (ES⁺) C₂₆H₂₇N₇O₂ requiere: 469,2, encontrado: 470 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,23 (br s, 1H), 9,02 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 - 7,28 (m, 8H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 4,49 - 4,40 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,94 - 1,83 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 6: N-(2-metoxietil)-5-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1 a 3



Etapas 1: 2-oxo-2-(2-pent-4-inoilhidrazinil)acetato de etilo.

- 5 A una disolución de pent-4-inoilhidrazida (560 mg, 5,00 mmoles) y TEA (530 mg, 5,25 mmoles) en DCM/THF (25 mL/ 5 mL) a 0 °C se añadió lentamente 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (717 mg, 5,25 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se calentaba hasta RT, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con EtOAc (20 mL), se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ES⁺) C₉H₁₂N₂O₄, requiere: 212,08, encontrado: 213 [M+H]⁺.

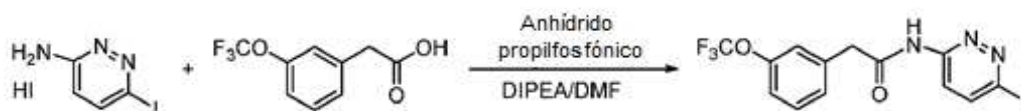
10 Etapas 2: 5-(but-3-in-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

- A una disolución de 2-oxo-2-(2-pent-4-inoilhidrazinil)acetato de etilo (1,0 g, 5,0 mmoles) en tolueno (50 mL) calentada a 70 °C se añadió P₂S₅ (1,11 g, 5,0 mmoles) por partes, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 70 °C. La mezcla se enfrió hasta RT, se filtró, y la torta del filtro se lavó con DCM (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (532 mg, 50 %). MS (ES⁺) C₉H₁₀N₂O₂S, requiere: 210,05, encontrado: 211[M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,54 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,75 (td, J = 7,0, 2,7 Hz, 2H), 2,13 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 1,49 (m, 3H).

Etapas 3: 5-(but-3-inil)-N-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

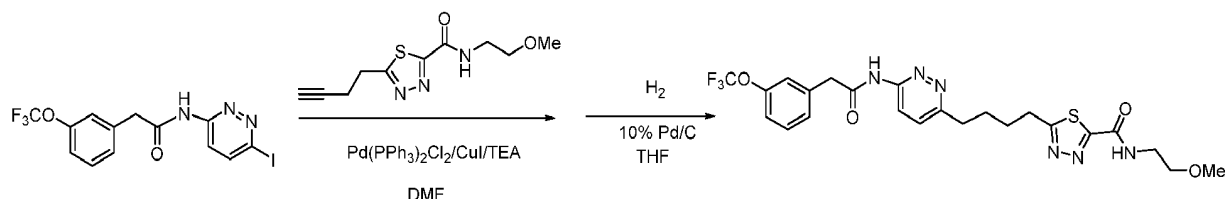
- Una mezcla de 5-(but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (300 mg, 1,43 mmoles) y 2-metoxietanamina (2 mL) se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 2h. La mezcla se enfrió entonces hasta RT, se diluyó con agua (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (310 mg, 91 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₃O₂S requiere: 239, encontrado: 240[M+H]⁺.

Etapas 4: N-(6-yodopiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida.



- Una mezcla de sal de hidrógeno yoduro de 6-yodopiridazin-3-amina (1,05g, 3,00 mmoles), ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (792m g, 3,6 mmoles), anhídrido propilfosfónico (2,86g, 4,5 mmoles, 50 % en peso en EtOAc), y DIPEA (1,16g, 9mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se vertió entonces en H₂O (30 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,1 g, 87 %). MS (ES⁺) C₁₃H₉F₃IN₃O₂ requiere: 423, encontrado: 424 [M+H]⁺.

Etapas 5 a 6



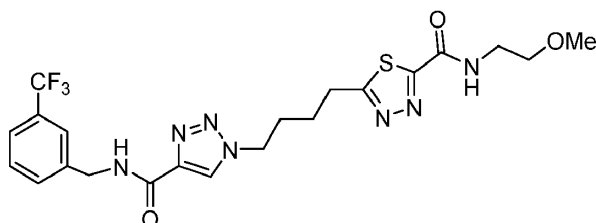
Etapa 5: N-(2-metoxietil)-5-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

5 Una mezcla de N-(6-yodopiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (120 mg, 0,280 mmoles), 5-(but-3-inil)-N-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (105 mg, 0,430 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg, 0,028 mmoles), CuI (11 mg, 0,056 mmoles), y TEA (85 mg, 0,84 mmoles) en DMF (3 mL) se calentó a 30 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó entonces con agua (10 mL) y se extrajo con DCM/MeOH (10/1 v/v, 3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para
10 rendir el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 54 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₃N₆O₄S requiere: 534, encontrado: 535 [M+H]⁺.

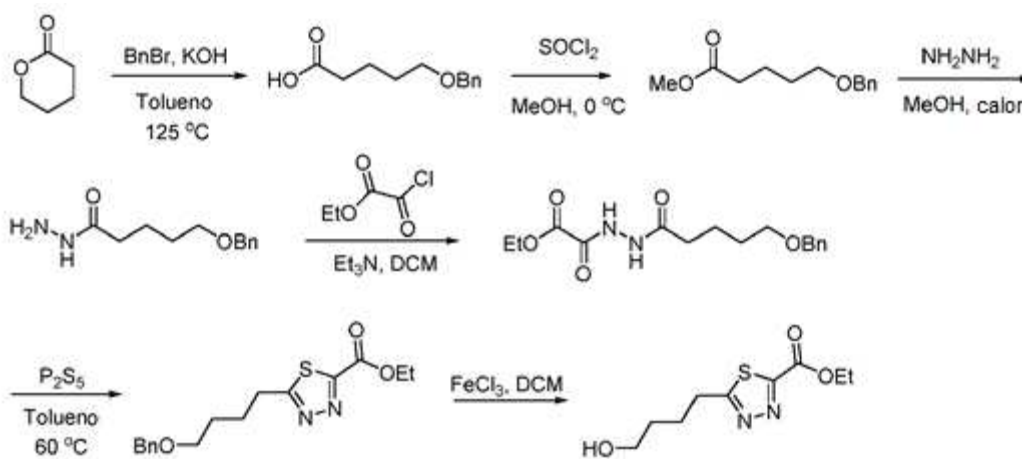
Etapa 6: N-(2-metoxietil)-5-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

15 A un matraz que contenía Pd-C al 10 % (10 mg) bajo N₂ se añadió THF (1 mL) seguido de N-(2-metoxietil)-5-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (30 mg, 0,056 mmoles). El matraz se evacuó y se llenó con H₂, y la mezcla se agitó a 30 °C bajo una atmósfera de H₂ durante 3 h. El matraz se evacuó y se llenó con N₂, la suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (25mg, 78 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₅F₃N₆O₄S requiere: 538, encontrado: 539[M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 11,32 (s, 1H), 9,11 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (m, 1H), 7, 40 - 7,33 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,18 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,83 - 1,71 (m, 4H).

25 Ejemplo 7: N-(2-metoxietil)-5-(4-(4-(3-(trifluorometil)encilcarbamoi)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1 a 6



Etapa 1: ácido 5-(enciloxi)pentanoico.

5 A una disolución de tetrahydro-2H-piran-2-ona (5,0 g, 50 mmoles) en tolueno (50 mL) se añadieron KOH (15,8 g, 28,2 mmoles) y bromuro de bencilo (17,8 mL, 150 mmoles), y la mezcla se agitó a 125 °C durante 16 h. La disolución se enfrió hasta RT y se diluyó con hielo/H₂O (70 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con MTBE (3 x 30 mL). La capa acuosa se enfrió entonces hasta 0 °C y el pH se ajustó a 3-4 por la adición de HCl. concentrado ac. (15 mL) y HCl 6 N ac. (8 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (4 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 5-(benciloxi)pentanoico como un aceite amarillo claro (10 g, 96 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₆O₃ requiere: 208, encontrado: 209[M+H]⁺.

Etapa 2: 5-(benciloxi)pentanoato de metilo.

10 A una disolución de ácido 5-(benciloxi)pentanoico (1,0 g, 4,8 mmoles) en MeOH (40 mL) a 0 °C se añadió lentamente SOCl₂ (0,39 mL, 5,3 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. La mezcla se trató entonces con NaHCO₃ ac. saturado (5 mL), los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para rendir 5-(benciloxi) pentanoato de metilo como un aceite amarillo claro (1,0 g, 94 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₈O₃ requiere: 222, encontrado: 223[M+H]⁺.

Etapa 3: 5-(benciloxi)pentanohidrazida.

20 Una mezcla de 5-(benciloxi)pentanoato de metilo (1,0 g, 4,5 mmoles) y NH₂NH₂ (disolución al 35 % en peso en H₂O, 1,3 mL, 14 mmoles) en MeOH (15 mL) se calentó a reflujo en un vial resistente a la presión durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta RT y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se recogió en tolueno (2 x 5 mL) y se concentró de nuevo. El sólido resultante se trituró con hexanos (2 x 5 mL) y se filtró para proporcionar 5-(benciloxi)pentanohidrazida como un sólido blanco (840 mg, 84 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₈N₂O₂ requiere: 222, encontrado: 223[M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(2-(5-(benciloxi)pentanoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de etilo.

25 A una disolución de 5-(benciloxi)pentanohidrazida (500 mg, 2,25 mmoles) y TEA (0,627 mL, 4,50 mmoles) en DCM (5,0 mL) a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (0,448 mL, 4,00 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 30 minutos. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (800 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₁₆H₂₂N₂O₅ requiere: 322, encontrado: 323 [M+H]⁺.

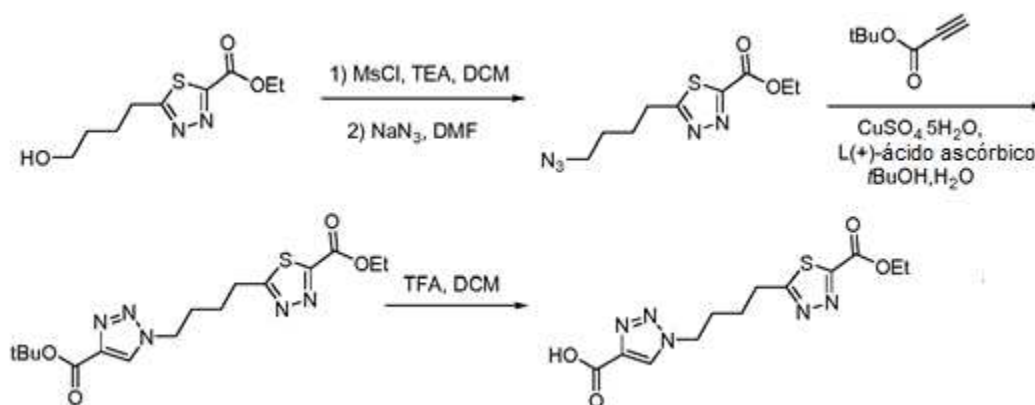
Etapa 5: 5-(4-(benciloxi)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

30 A una mezcla de 2-(2-(5-(benciloxi)pentanoil)hidrazinil)-2-oxoacetato de etilo (400 mg, 2,30 mmoles) en tolueno (5 mL) a 60 °C se añadió P₂O₅ (500 mg, 2,3 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 15 minutos, se enfrió hasta RT, y se repartió entre NaHCO₃ ac. saturado (30 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera (5 mL), se secó (Na₂SO₄), y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 5 % al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,3 g, 48 %). MS (ES⁺) C₁₆H₂₀N₂O₃S requiere: 320, encontrado: 321 [M+H]⁺.

35 Etapa 6: 5-(4-hidroxi)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

40 A una disolución de 5-(4-(benciloxi)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,1 mmoles) en DCM (30 mL) se añadió FeCl₃ anhidro (2,0 g, 13 mmoles) por partes. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 25 minutos, se añadió una parte alícuota adicional de FeCl₃ anhidro (1,0 g, 6,3 mmoles), y la mezcla se agitó durante 10 minutos adicionales. La mezcla se trató entonces con NH₄Cl ac. saturado (10 mL), las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM/MeOH = 10/1 v/v (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 2 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (730 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₉H₁₄N₂O₃S requiere: 230, encontrado: 231 [M+H]⁺.

Etapas 7 a 10



Etapas 7: 5-(4-(Metilsulfonilo)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato.

5 A una disolución de 5-(4-hidroxi)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (2,30 g, 10,0 mmoles; preparado como se describe en el Ejemplo 6, etapa 3) y Et₃N (3,0 g, 30 mmoles) en DCM (25 mL) a 0 °C se añadió MsCl (1,2 mL, 15,0 mmoles) en DCM (5 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos, después a RT durante 20 minutos. La mezcla se diluyó entonces con H₂O (50 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite (3,0 g, 97 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₆N₂O₅S₂ requiere: 308, encontrado: 309 [M+H]⁺.

Etapas 8: 5-(4-azidobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

10 A una disolución de 5-(4-(metilsulfonilo)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (3,0 g, 9,7 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió NaN₃ (1,26 g, 19,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces hasta RT, se vertió en agua helada (100 mL) y se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite (2,45 g, 96 %). MS (ES⁺) C₉H₁₃N₅O₂S requiere: 255, encontrado: 256 [M+H]⁺.

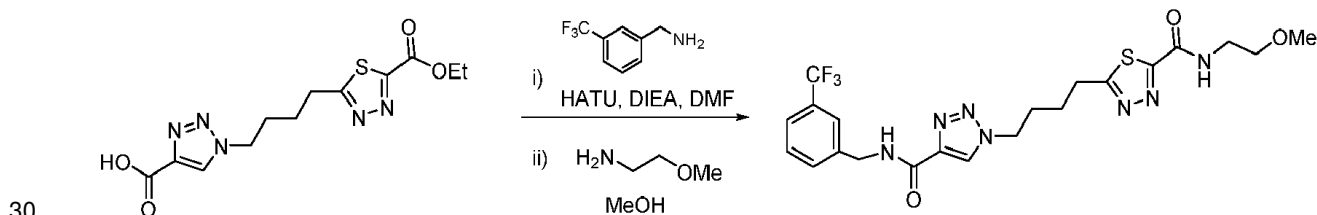
Etapas 9: 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

20 A una disolución de 5-(4-azidobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (2,45 g, 9,60 mmoles) en *t*-BuOH (15 mL) y H₂O (15 mL) se añadieron CuSO₄·5H₂O (490 mg, 2,65 mmoles) y L-(+)-ácido ascórbico (980 mg, 5,57 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h, se diluyó con agua (100 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (2,2 g, 5,8 mmoles, 60 %). MS (ES⁺) C₁₆H₂₃N₅O₄S requiere: 381, encontrado: 382 [M+H]⁺.

Etapas 10: ácido 1-(4-(5-(etoxicarbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

25 A una disolución de 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (3,2 g, 5,8 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió TFA (5,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió CH₃CN (10 mL) dando lugar a la formación de un precipitado, que se retiró por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,30 g, 70 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₅N₅O₄S requiere: 325, encontrado: 326 [M+H]⁺.

Etapas 11 a 12



Etapas 11: 5-(4-(4-(3-(trifluorometil)bencilcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

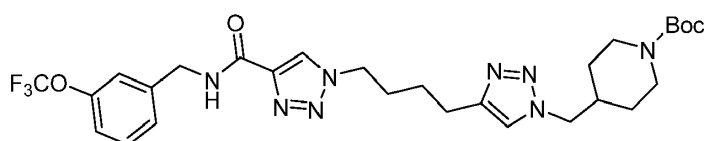
A una disolución de ácido 1-(4-(5-(etoxicarbonil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,0 g, 3,1 mmoles) y (3-(trifluorometil)fenil)metanamina (592 mg, 3,38 mmoles) en DMF (6,0 mL) se añadieron HATU (1,75 g, 4,61 mmoles) y DIEA (990 mg, 7,70 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h, después se

diluyó con H₂O (20 mL). El sólido se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,35 g, 91 %). MS (ES⁺) C₂₀H₂₁F₃N₆O₃S requiere: 482, encontrado: 483 [M+H]⁺.

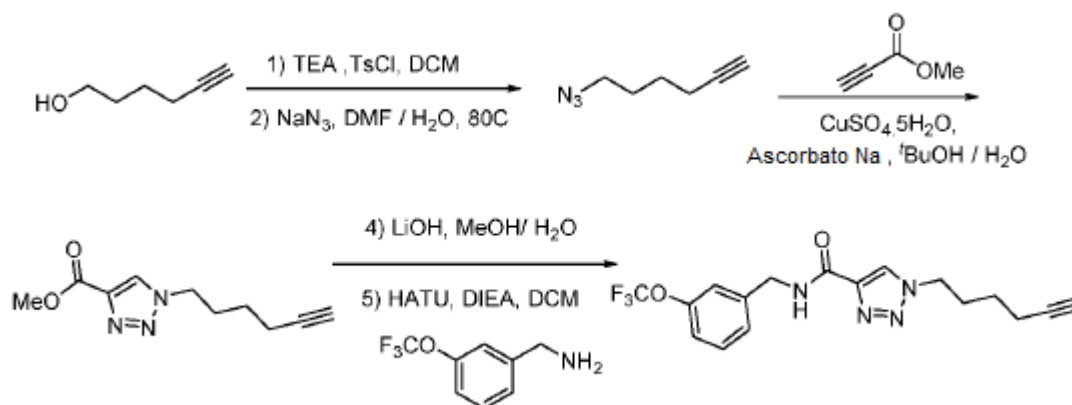
Etapas 12: N-(2-Metoxietil)-5-(4-(4-(3-(trifluorometil)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

- 5 A una suspensión de 5-(4-(4-(3-(trifluorometil)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (96 mg, 0,20 mmoles) en MeOH (1,0 mL) se añadió 2-metoxietanamina (0,05 mL, 0,7 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta RT, el sólido se retiró por filtración y se lavó con MeOH (5,0 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (82 mg, 77 %). MS (ES⁺) C₂₁H₂₄F₃N₇O₃S requiere: 511, encontrado: 512 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,22 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 9,13 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,61 - 4,35 (m, 4H), 3,54 - 3,41 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,01 - 1,87 (m, 2H), 1,79 - 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 8: 4-((4-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



- 15 Etapas 1 a 5



Etapas 1: 4-metilbencenosulfonato de hex-5-inilo.

- 20 A una disolución de hex-5-in-1-ol (1 g, 10 mmoles) en DCM (20 mL) se añadieron TEA (1,24 g, 12,2 mmoles) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sufonilo (1,9 g, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,5 g, 97 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₆O₃S requiere: 252, encontrado: 253 [M+H]⁺.

Etapas 2: 6-Azidohex-1-ino.

- 25 A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de hex-5-inilo (1,0 g, 3,9 mmoles) en DMF (10 mL) y agua (10 mL) se añadió NaN₃ (525 mg, 7,90 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 h, después se enfrió hasta RT y se repartió entre Et₂O (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida a 0 °C para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (460 mg, 94 %). MS (ES⁺) C₆H₉N₃ requiere: 123, encontrado: 124 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-(hex-5-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.

- 30 A una disolución de 6-azidohex-1-ino (488 mg, 3,90 mmoles) en tBuOH (10 mL) y agua (10 mL) se añadieron propiolato de metilo (499 mg, 5,90 mmoles), CuSO₄·5H₂O (100 mg, 0,400 mmoles) y ascorbato de sodio (200 mg, 1,00 mmol). La mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se repartió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua (30 mL), NH₄Cl sat. (3 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (500 mg, 61 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₃O₂ requiere: 207, encontrado: 208 [M+H]⁺.

- 35 Etapas 4: ácido 1-(hex-5-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

A una disolución de 1-(hex-5-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (500 mg, 2,40 mmoles) en MeOH (10 mL) y agua (10 mL) se añadió LiOH.H₂O (250 mg, 6,00 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La reacción se repartió entre EtOAc (20 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica se recogió, se lavó con agua (30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (450 mg, 96 %). MS (ES⁺) C₉H₁₁N₃O₂ requiere: 193, encontrado: 194 [M+H]⁺.

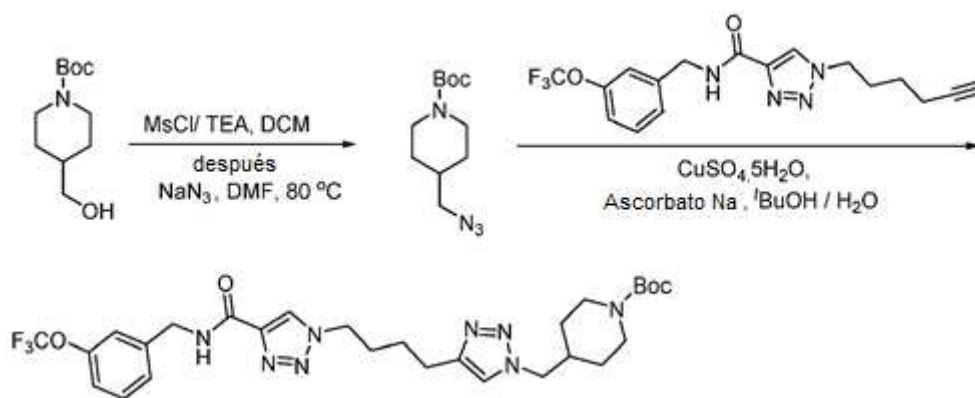
5

Etapas 5: 1-(Hex-5-inil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una disolución de ácido 1-(hex-5-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (235 mg, 1,22 mmoles) en DCM (15 mL) se añadieron 3-(trifluorometoxi)fenilmetanamina (255 mg, 1,34 mmoles), HATU (695 mg, 1,83 mmoles), y DIEA (472 mg, 3,66 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se repartió entre DCM (20 mL) y agua (20 mL), la capa orgánica se recogió, se lavó con agua (3 x 30 mL), salmuera (30 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 al 20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (300 mg, 67 %). MS (ES⁺) C₁₇H₁₇F₃N₄O₂ requiere: 366, encontrado: 367 [M+H]⁺.

10

Etapas 6 a 7



15

Etapas 6: 4-(azidometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,6 mmoles) en DCM (20 mL) a 0 °C, se añadieron TEA (0,67 g, 6,9 mmoles) y cloruro de metilsulfonilo (0,57 g, 5,0 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h, después se diluyó con agua (20 mL). La capa orgánica se recogió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió inmediatamente en DMF (10 mL) y se añadió NaN₃ (330 mg, 5,0 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, se enfrió hasta RT, y se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un aceite incoloro (0,9 g, 80 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4,15-4,11 (m, 2H), 3,20-3,18 (d, J = 6Hz, 2H), 2,72 - 2,66 (m, 2H), 1,74 - 1,70 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,18-1,14 (m, 2H).

20

Etapas 7: 4-((4-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.

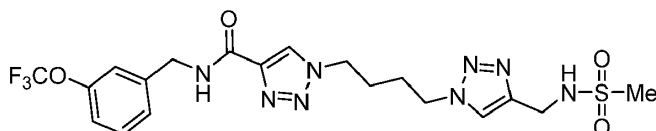
25

A una disolución de 1-(hex-5-inil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (50 mg, 0,14 mmoles) en tBuOH (1,5 mL) y agua (1,5 mL) se añadieron CuSO₄ (10 mg, 0,06 mmoles), ascorbato de sodio (20 mg) y 4-(azidometil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 0,21 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 30 %). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,39-7,20 (m, 3H), (bd, J = 8,0 Hz, 1H), 4,61 (d, J=6,0 Hz, 2H), 4,45 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 4,19 (d, J=7,2 Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 2,78-2,75 (t, J=7,6 Hz, 2H), 2,70-2,64 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,28-1,15 (m, 3H). MS (ES⁺) C₂₈H₃₇F₃N₈O₄ requiere: 606, encontrado: 607 [M+H]⁺.

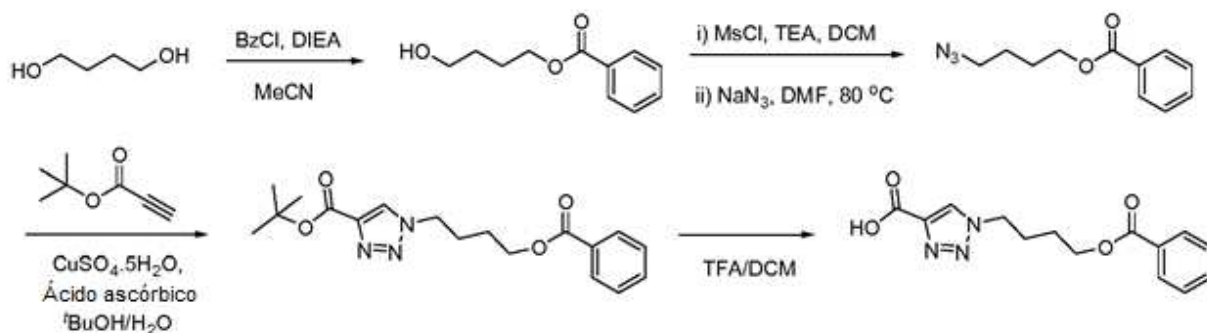
30

35

Ejemplo 9: 1-(4-(4-(Metilsulfonamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapas 1 a 5



Etapa 1: benzoato de 4-hidroxibutilo.

5 A una disolución de butano-1,4-diol (7,44 mL, 84,0 mmoles) y DIEA (4,70 mL, 27,0 mmoles) en MeCN (180 mL) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de cloruro de benzoilo (3,13 mL, 27,0 mmoles) en MeCN (10 mL), a una velocidad tal que se mantuvo la mezcla de reacción entre $0 - 5^\circ\text{C}$. La mezcla se agitó durante 15 minutos adicionales a 0°C , después se calentó hasta RT, se agitó durante 16 h, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (4,82 g, 92 %). MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$ requiere: 194, encontrado: 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: benzoato de 4-(metilsulfoniloxi)butilo.

10 A una disolución de benzoato de 4-hidroxibutilo (5,0 g, 18 mmoles) y TEA (3,7 g, 36,8 mmoles) en DCM (20 mL) se añadió gota a gota MsCl (2,5 g, 22 mmoles) como una disolución en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a RT durante 30 minutos, se diluyó con agua (30 mL), y se extrajo con DCM (50 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para rendir benzoato de 4-(metilsulfoniloxi)butilo como un aceite incoloro (5,2 g, 98 %). MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}$ requiere: 273, encontrado: 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa 3: benzoato de 4-azidobutilo.

20 A una disolución de benzoato de 4-(metilsulfoniloxi)butilo (3,0 g, 11,0 mmoles) en DMF (15 mL) se añadió NaN_3 (1,35 g, 22,1 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces hasta RT, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para rendir benzoato de 4-azidobutilo como un aceite amarillo (3 g, 98 %). MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 219, encontrado: 220 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

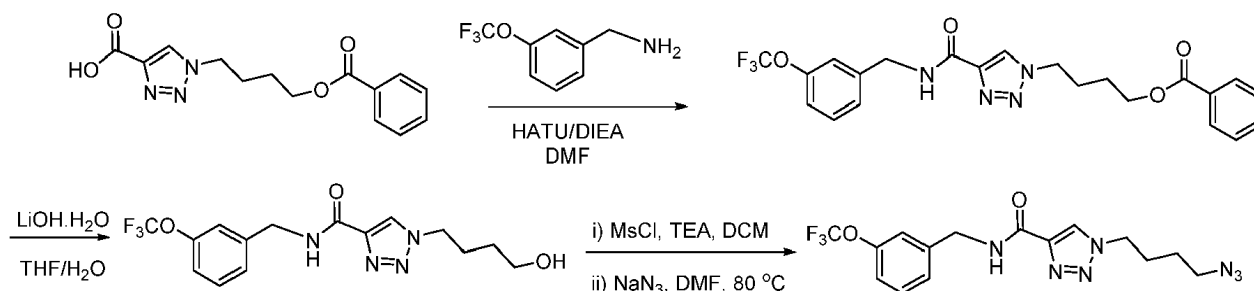
Etapa 4: 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

25 A una mezcla de benzoato de 4-azidobutilo (5,0 g, 23 mmoles) en $t\text{BuOH}/\text{H}_2\text{O}$ (20 mL, 1/1 v/v), propiolato de terc-butilo (2,90 g, 22,8 mmoles) y ácido L-(+)-ascórbico (1,0 g, 5,7 mmoles) se añadió $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (2,0 g, 13 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (50 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (6,5 g, 83 %). MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere: 345,2, encontrado: 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 5: ácido 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

30 Una mezcla de 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 15 mmoles) en TFA/DCM (40 mL, 1/1 v/v) se agitó a RT durante 3 h y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración y se cristalizó de MeCN/ H_2O para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (3,8 g, 90 %). MS (ES^+) $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ requiere: 289,1, encontrado: 290 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 6 a 9



Etapa 6: benzoato de 4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo.

Una mezcla de ácido 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,0 g, 3,5 mmoles), (3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (0,66 g, 3,5 mmoles), HATU (1,9 g, 5,0 mmoles) y DIPEA (1,30 g, 10,5 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 16 h. El residuo se recogió en agua (100 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se filtró para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,0 g, 62 %). MS (ES⁺) C₂₂H₂₁F₃N₄O₄ requiere: 462,2, encontrado: 463 [M+H]⁺.

Etapa 7: 1-(4-hidroxibutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una mezcla de benzoato de 4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo (1,0 g, 2,2 mmoles) y LiOH.H₂O (0,27 g, 6,6 mmoles) en THF/H₂O (10 mL, 1/1 v/v) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entonces entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se recogió y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 77 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₇F₃N₄O₃ requiere: 358,1, encontrado: 359 [M+H]⁺.

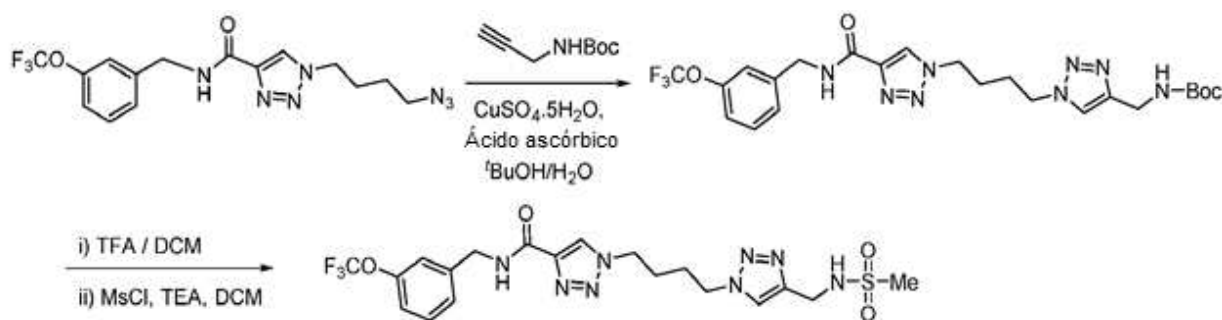
Etapa 8: 1-(4-azidobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una disolución de 1-(4-hidroxibutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (600 mg, 1,68 mmoles) y TEA (340 mg, 3,36 mmoles) en DCM (5 mL) se añadió gota a gota una disolución de MsCl (240 mg, 2,10 mmoles) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a RT durante 30 minutos, después se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en DMF (3 mL), se añadió NaN₃ (110 mg, 1,68 mmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1h, después se enfrió hasta RT. El residuo se recogió en agua (20 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 93 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₆F₃N₇O₂ requiere: 383,1, encontrado: 384 [M+H]⁺.

Etapa 9: (1-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamato de terc-butilo.

Una mezcla de 1-(4-Azidobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (100 mg, 0,26 mmoles), prop-2-inilcarbamato de terc-butilo (40 mg, 0,26 mmoles), ácido L-(+)-ascórbico (40 mg, 0,23 mmoles) y CuSO₄.5H₂O (20 mg, 0,12 mmoles) en ^tBuOH/H₂O (3 mL, 1/1 v/v) se agitó a RT durante 16 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 71 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₉F₃N₈O₄ requiere: 538,2, encontrado: 539 [M+H]⁺.

Etapas 10 a 11



Etapa 10: 1-(4-(4-(Aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

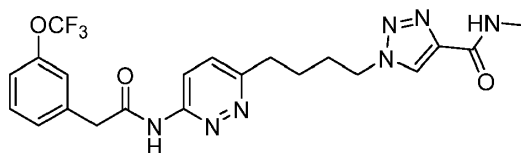
Una disolución de (1-(4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamato de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmoles) en TFA/DCM (3 mL, 1/1 v/v) se agitó a RT durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (100 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 86 %). MS (ES⁺) C₁₈H₂₁F₃N₈O₂ requiere: 438,2, encontrado: 439 [M+H]⁺.

Etapa 11: 1-(4-(4-(metilsulfonamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

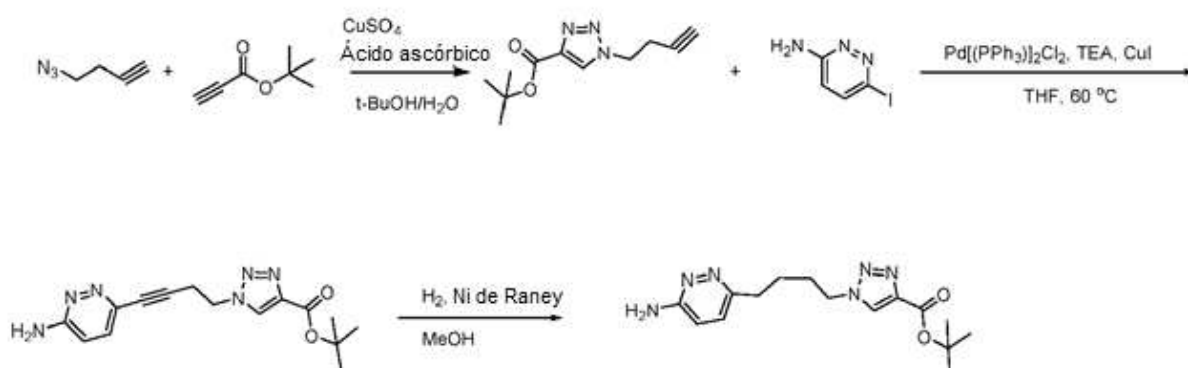
A una disolución de 1-(4-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (70 mg, 0,16 mmoles) en DCM (3 mL) se añadieron TEA (48 mg, 0,48 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (36,7 mg, 0,32 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 3 h y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a RT. El sólido resultante se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (37 mg, 45 %). MS (ES⁺) C₁₉H₂₃F₃N₈O₄S

requiere: 516, encontrado: 517 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 9,21 (t, *J* = 8,0, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,35 - 7,20 (m, 3H), 4,50 - 4,32 (m, 6H), 4,10 (d, *J* = 7,5, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,78 - 1,73 (m, 4H).

Ejemplo 157: N-metil-1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



5 Etapas 1 a 3



Etapas 1: 1-(but-3-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 4-azidobut-1-ino (20 g, 0,21 moles), propiolato de *t*-butilo (26,5 g, 0,21 moles), ácido L-(+)-ascórbico (8,0 g, 46 mmoles), y CuSO₄ (4,0 g, 25 mmoles) en 1:1 v:v *t*-BuOH/H₂O (400 mL) se agitó a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (200 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para rendir un sólido amarillo. El sólido se lavó con éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (25 g, 54 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₅N₃O₂ requiere: 221, encontrado: 222 [M+H]⁺.

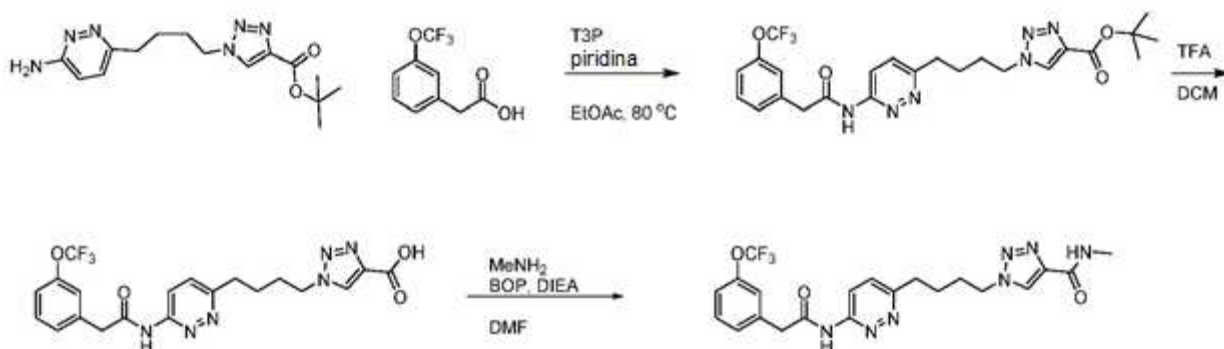
Etapas 2: 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)but-3-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 1-(but-3-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (15 g, 68 mmoles), 6-yodopiridazin-3-amina (15 g, 68 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,8 g, 6,8 mmoles), CuI (1,3 g, 6,8 mmoles), y TEA (34,2 g, 339 mmoles) en 300 mL de THF anhidro se agitó a 60 °C bajo N₂ durante 16 h, después se dejó que se enfriara hasta RT. Se añadió DCM/MeOH (500 mL de una mezcla 10:1 v:v), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 9 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (18,0 g, 84 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₈N₆O₂ requiere: 314, encontrado: 315 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)but-3-inil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 11 mmoles), Ni de Raney (300 mg) y MeOH (250 mL) se evacuó y se rellenoó con hidrógeno, después se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm durante 16 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 9 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (3,17 g, 89 %). MS (ES⁺) C₁₅H₂₂N₆O₂ requiere: 318, encontrado: 319 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,52 - 4,37 (m, 2H), 2,69 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,96 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 11H).

30 Etapas 4 a 6



Etapas 4: 1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

- 5 A una suspensión de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,25 mmoles), piridina (0,101 mL, 1,25 mmoles) y ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (83 mg, 0,37 mmoles) se añadió T3P® (50 % en peso, 795 mg, 1,25 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h y después a RT durante 12 h. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 15 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (136 mg, 78 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₄H₂₇F₃N₆O₄ requiere: 520, encontrado: 521 [M+H]⁺.

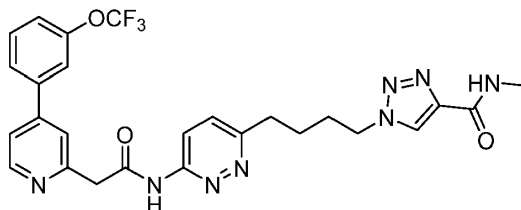
Etapas 5: ácido 1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

- 10 Una mezcla de 1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 0,257 mmoles), TFA (0,992 mL, 12,9 mmoles) y DCM (1 mL) se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida, se azeotropó con tolueno, para proporcionar el compuesto del título como un residuo ceroso (120 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₂₀H₁₉F₃N₆O₄ requiere: 464, encontrado: 465 [M+H]⁺.

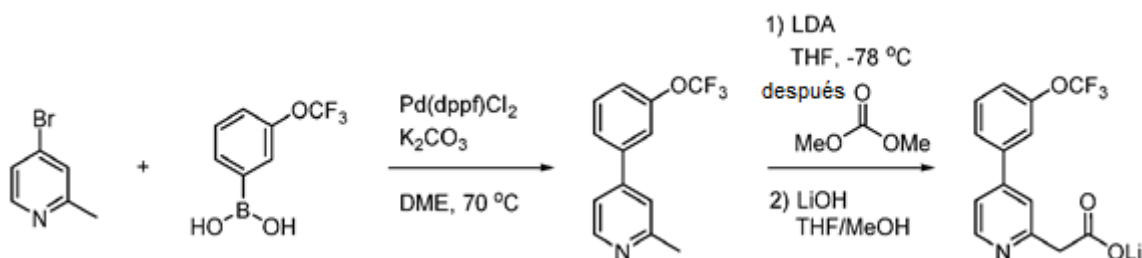
Etapas 6: N-metil-1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 15 A una suspensión de ácido 1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (120 mg, 0,258 mmoles), metilamina en THF (2,0 M, 0,258 mL, 0,517 mmoles) y BOP (149 mg, 0,336 mmoles) en DMF (1,0 mL) se añadió DIEA (0,135 mL, 0,775 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 60 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (35 mg, 28 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₁H₂₂F₃N₇O₃ requiere: 477, encontrado: 478 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,47 - 8,41 (m, 1H), 8,19 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,92 - 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,59 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 192: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapas 1-3



Etapa 1: 2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridina.

Una mezcla de 4-bromo-2-metilpiridina (1,2 g, 7,0 mmoles), ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico (1,87 g, 9,07 mmoles) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,285 g, 0,349 mmoles) en DME (23 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min. Se añadió K₂CO₃ ac. (2,0 M, 10,5 mL, 20,9 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min adicionales. La mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h, después se diluyó con EtOAc (25 mL) y agua (25 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL), y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % con MeOH al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (1,6 g, 91 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₃H₁₀F₃NO requiere: 253, encontrado: 254 [M+H]⁺.

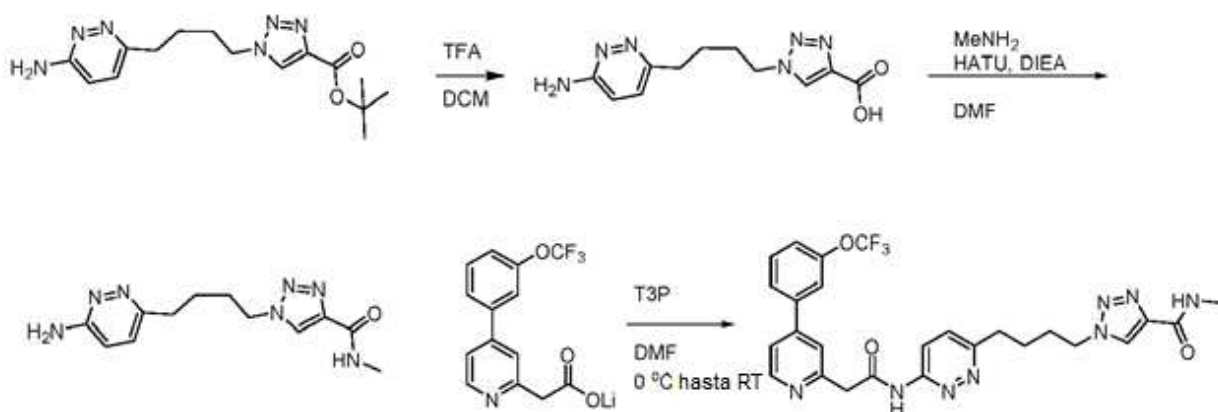
Etapa 2: 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de metilo.

A una disolución de 2-metil-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridina (1,6 g, 6,3 mmoles) en THF (12,6 mL) a -78 °C se añadió LDA en THF (2,0 M, 9,48 mL, 19,0 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió entonces carbonato de dimetilo (0,639 mL, 7,58 mmoles) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La reacción se paró con NH₄Cl ac. sat. (10 mL) a -78 °C y se diluyó con agua (10 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % con MeOH al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón (1,8 g, 92 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₅H₁₂F₃NO₃ requiere: 311, encontrado: 312 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de litio.

A una disolución de 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de metilo (1,8 g, 5,8 mmoles) en THF (23 mL) y MeOH (5,8 mL) a RT se añadió LiOH ac. (2,0 M, 3,1 mL, 6,2 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida (baño <35 °C) y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja claro (1,75 g, 100 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₄H₁₀F₃NO₃ requiere: 297, encontrado: 298 [M+H]⁺.

Etapas 4 a 6



Etapa 4: ácido 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Una mezcla de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (265 mg, 0,832 mmoles), TFA (1,0 mL, 13 mmoles) y DCM (2,1 mL) se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida, se azeotropó con tolueno, para proporcionar el compuesto del título como un residuo ceroso que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

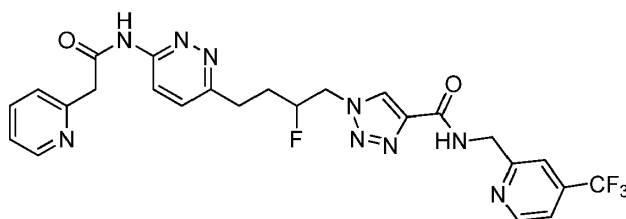
Etapa 5: 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una suspensión de ácido 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,832 mmoles), hidrocloreto de metilamina (97 mg, 1,4 mmoles) y DIEA (0,499 mL, 2,86 mmoles) en DMF (4,8 mL) se añadió HATU (471 mg, 1,24 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 30 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (66 mg, 29 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₂H₁₇N₇O requiere: 275, encontrado: 276 [M+H]⁺.

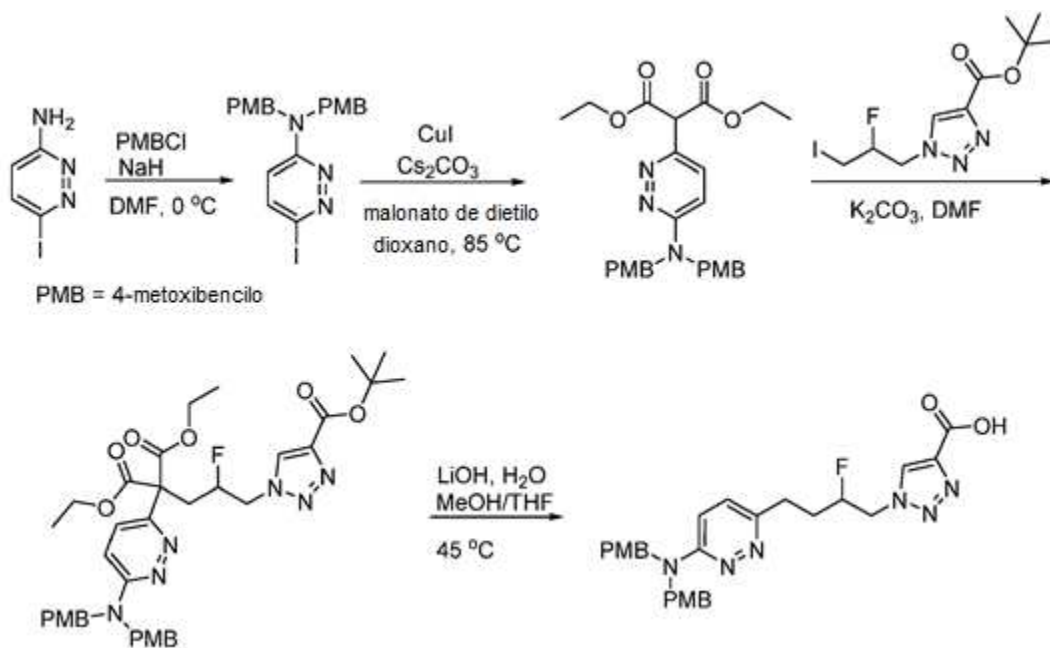
Etapa 6: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5 A una suspensión de 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de litio (702 mg, 2,26 mmoles) y 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (500 mg, 1,82 mmoles) en DMF (6,0 mL) a 0 °C se añadió T3P® en DMF (50 % en peso, 462 mg, 7,26 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta RT durante 30 min y después se agitó durante 2 h. La mezcla marrón se adsorbió en Celite® y se purificó por
 10 cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 15 % en DCM con NH₄OH al 0,5 %) para proporcionar un sólido marrón oscuro. El sólido se trituró entonces con EtOAc (10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (361 mg, 34 %). MS (ES⁺) C₂₆H₂₅F₃N₈O₄ requiere: 554, encontrado: 555 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,31 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,47 - 8,37 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,96 - 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 211: 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



15 Etapas 1 a 4



Etapa 1: 6-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)piridazin-3-amina.

20 A una disolución de 6-yodopiridazin-3-amina (1,00 g, 4,52 mmoles) en DMF (20 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,543 g, 13,6 mmoles) por partes. La mezcla se agitó durante 20 min a RT y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió entonces 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,56 g, 9,95 mmoles), después la mezcla se agitó a RT durante 30 min, se paró con MeOH, se concentró bajo presión reducida, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaCl ac. sat. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (1,41 g, 68 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₀H₂₀IN₃O₂ requiere: 461, encontrado: 462 [M+H]⁺.

25 Etapa 2: 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)malonato de dietilo.

Una mezcla de yoduro de cobre(I) (0,178 g, 0,932 mmoles), ácido picolínico (0,230 g, 1,86 mmoles), Cs₂CO₃ (9,11 g, 28,0 mmoles), 6-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)piridazin-3-amina (4,30 g, 9,32 mmoles) y malonato de dietilo (2,99 g, 18,6 mmoles) en 1,4-dioxano (40 mL) se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se trató entonces con gel de SiO₂ (20 g), se filtró, y el filtrado se concentró

bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 75 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón (3,3 g, 72 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₇H₃₁N₃O₆ requiere: 493, encontrado: 494 [M+H]⁺.

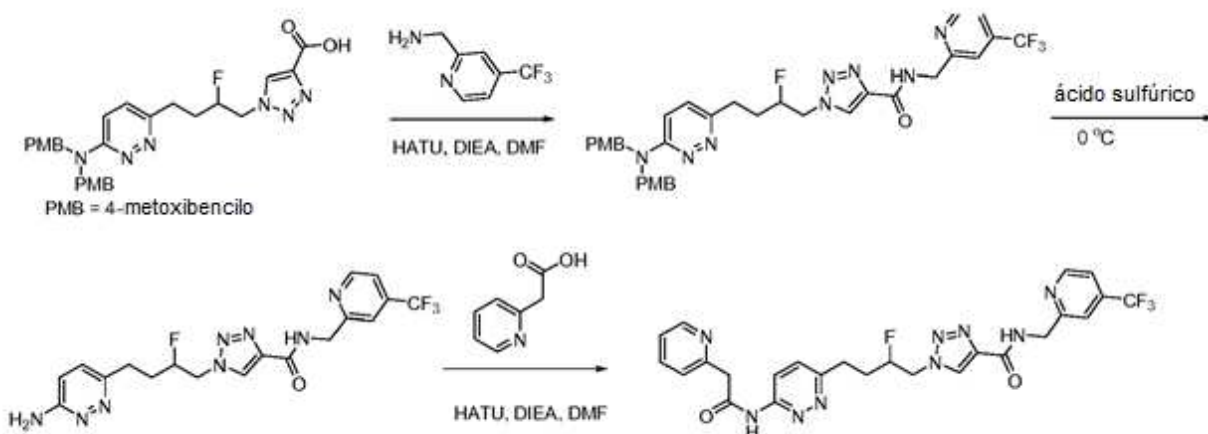
5 Etapa 3: 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil) malonato de dietilo.

Una mezcla de K₂CO₃ (428 mg, 3,10 mmoles), 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)malonato de dietilo (1,67 g, 3,38 mmoles), y 1-(2-fluoro-3-yodopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,82 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,01 g, rendimiento del 50 %). MS (ES⁺) C₃₇H₄₅FN₆O₈ requiere: 720, encontrado: 721 [M+H]⁺.

Etapa 4: ácido 1-(4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Una mezcla de 2-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)malonato de dietilo (0,900 g, 1,25 mmoles), THF (36 mL), MeOH (12 mL), y agua (6 mL) se trató con hidróxido de litio (0,150 g, 6,24 mmoles) y se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y después se añadió 1:1 v:v MeOH/agua (20 mL). El pH se ajustó cuidadosamente a 4-5 usando HCl 1 M ac., y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida y se trató con MeOH al 15 % en DCM. La mezcla se agitó vigorosamente, se filtró a través de Celite®, se concentró bajo presión reducida, y se secó para proporcionar el compuesto del título, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. MS (ES⁺) C₂₇H₂₉FN₆O₄ requiere: 520, encontrado: 521 [M+H]⁺.

Etapas 5 a 7



Etapa 5: 1-(4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

25 A una disolución de ácido 1-(4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (0,36 g, 0,69 mmoles) en DMF (0,2 mL) se añadieron HATU (0,315 g, 0,828 mmoles), (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (0,158 g, 0,897 mmoles) y DIEA (0,482 mL, 2,76 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con agua y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ES⁺) C₃₄H₃₄F₄N₈O₃ requiere: 678, encontrado: 679 [M+H]⁺.

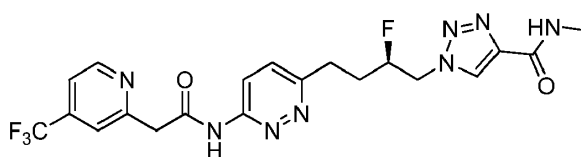
Etapa 6: 1-(4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

35 A 1-(4-(6-(bis(4-metoxibencil)amino)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,47 g, 0,69 mmoles) a 0 °C se añadió ácido sulfúrico (0,736 mL, 13,8 mmoles). La mezcla se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₄N₈O requiere: 438, encontrado: 439 [M+H]⁺.

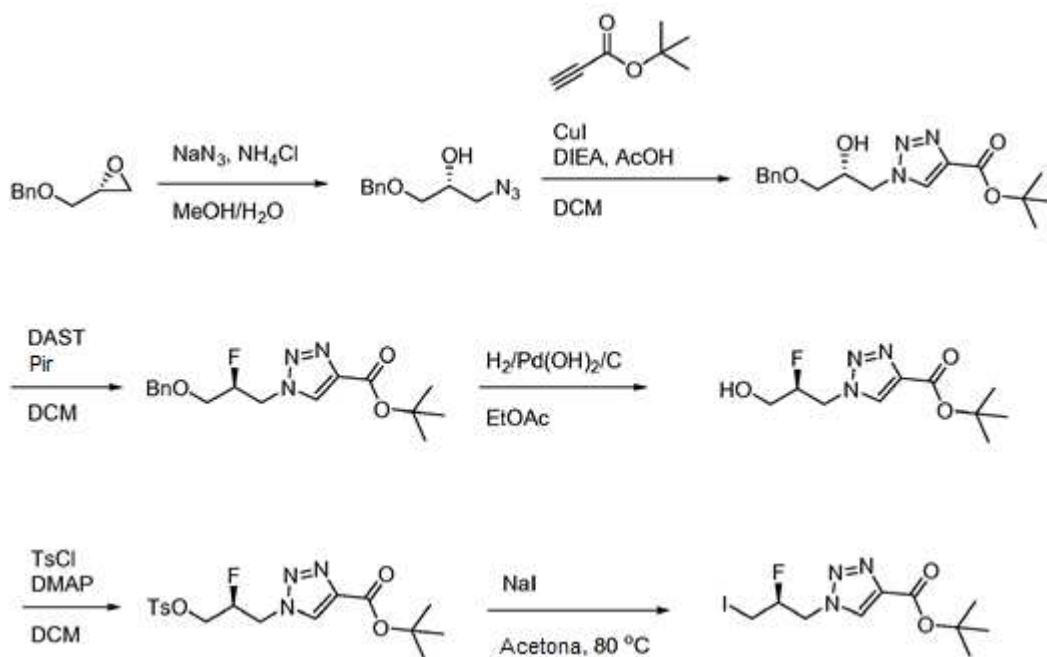
Etapa 7: 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5 A una disolución de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (20 mg, 0,046 mmoles) en DMF (0,2 mL) se añadieron hidrocloreuro del ácido 2-(piridin-2-il)acético (10 mg, 0,059 mmoles), HATU (23 mg, 0,059 mmoles) y DIEA (0,029 mL, 0,16 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con NaCl ac. sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo amarillo brillante resultante se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 3 % al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (12 mg, 47 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₅H₂₃F₄N₉O₂ requiere: 557, encontrado: 558 [M+H]⁺. ¹H RMN (MeOH-d₄) δ 8,80 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,76(dt, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,37 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,96(d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,77 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,18 (m, 2H).

Ejemplo 259: 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapas 1 a 6



15

Etapas 1: (R)-1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol.

20 A una disolución de (R)-2-((benziloxi)metil)oxirano (2,42 mL, 15,9 mmoles) y NH₄Cl (1,7 g, 32 mmoles) en MeOH (39,5 mL) y agua (5,9 mL) se añadió NaN₃ (5,2 g, 79 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (60 mL). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,01 g, 91 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃N₃O₂ requiere: 207, encontrado: 208 [M+H]⁺.

Etapas 2: (R)-1-(3-(benziloxi)-2-hidroxi)propil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

25 A una disolución de (R)-1-azido-3-(benziloxi)propan-2-ol (3,01 g, 14,5 mmoles), propiolato de terc-butilo (2,33 mL, 17,4 mmoles), DIEA (0,253 mL, 1,45 mmoles), y AcOH (0,083 mL, 1,4 mmoles) en DCM (58,1 mL) se añadió yoduro de cobre(I) (0,138 g, 0,726 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. Se añadió gel de sílice (10 g) a la mezcla con agitación y la suspensión resultante se filtró y se lavó con DCM (20 mL) y EtOAc (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite naranja, que se usó sin más purificación (3,95 g, 82 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₇H₂₃N₃O₄ requiere: 333, encontrado: 334 [M+H]⁺.

30 Etapas 3: (S)-1-(3-(benziloxi)-2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

5 A una disolución de (R)-1-(3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (3,95 g, 11,8 mmoles) y piridina (1,909 mL, 23,70 mmoles) en DCM (23,7 mL) a 0 °C se añadió DAST (3,13 mL, 23,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 2,5 h, después se filtró a través de un tapón de gel de sílice, lavando con DCM (50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo se adsorbió en Celite® y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (1,78 g, 45 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₇H₂₂FN₃O₃ requiere: 335, encontrado: 336 [M+H]⁺.

Etapa 4: (S)-1-(2-fluoro-3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

10 Un recipiente de reacción se cargó con (S)-1-(3-(benciloxi)-2-fluoropropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,78 g, 5,31 mmoles) y EtOAc (53,1 mL) bajo una atmósfera de N₂. La disolución se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 10 min y después, con el N₂ todavía fluyendo, se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (0,746 g, 1,06 mmoles). La suspensión resultante se purgó con H₂ durante 2 min, después se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm durante 12 h. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido amarillo claro (1,32 g, 101 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₀H₁₆FN₃O₃ requiere: 245, encontrado: 246 [M+H]⁺.

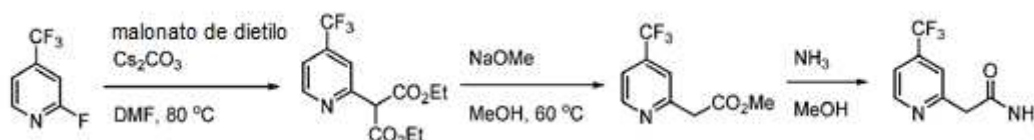
15 Etapa 5: (S)-1-(2-fluoro-3-(tosiloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

20 A una disolución de (S)-1-(2-fluoro-3-hidroxiopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,32 g, 5,38 mmoles) y DMAP (0,986 g, 8,07 mmoles) en DCM (26,9 mL) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (1,23 g, 6,46 mmoles) mientras se mantenía la temperatura a RT con un baño de agua, y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con NH₄Cl ac. sat. (2 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó sin más purificación (1,80 g, 84 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₇H₂₂FN₃O₅S requiere: 399, encontrado: 400 [M+H]⁺.

Etapa 6: (S)-1-(2-fluoro-3-yodopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

25 A una disolución de (S)-1-(2-fluoro-3-(tosiloxi)propil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (2,12 g, 5,31 mmoles) en acetona (26,5 mL) se añadió NaI (0,796 g, 5,31 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h, después a RT durante 16 h. Se añadió NaI adicional (2 eq., 1,6 g) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar hasta RT, se diluyó con 50:50 v:v EtOAc/Hexanos (150 mL) y se lavó con agua (2 x 50 mL) y NaCl ac. sat. (50 mL). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,71 g, 91 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₀H₁₅FIN₃O₂ requiere: 355, encontrado: 356 [M+H]⁺.

Etapas 7 a 9



Etapa 7: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo.

35 A una suspensión de Cs₂CO₃ (90,8 g, 279 mmoles) en DMSO (200 mL) se añadieron 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (25 g, 150 mmoles) y malonato de dietilo (46 mL, 300 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 21 h. La mezcla de reacción amarilla brillante resultante se dejó enfriar hasta RT, la disolución se decantó y los sólidos se filtraron y se lavaron con DCM (usando un total de 300-400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 400 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 10 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo brillante (32,3 g, 70 % de rendimiento). MS(ES⁺) C₁₃H₁₄F₃NO₄ requiere: 305, encontrado 306 [M+H]⁺.

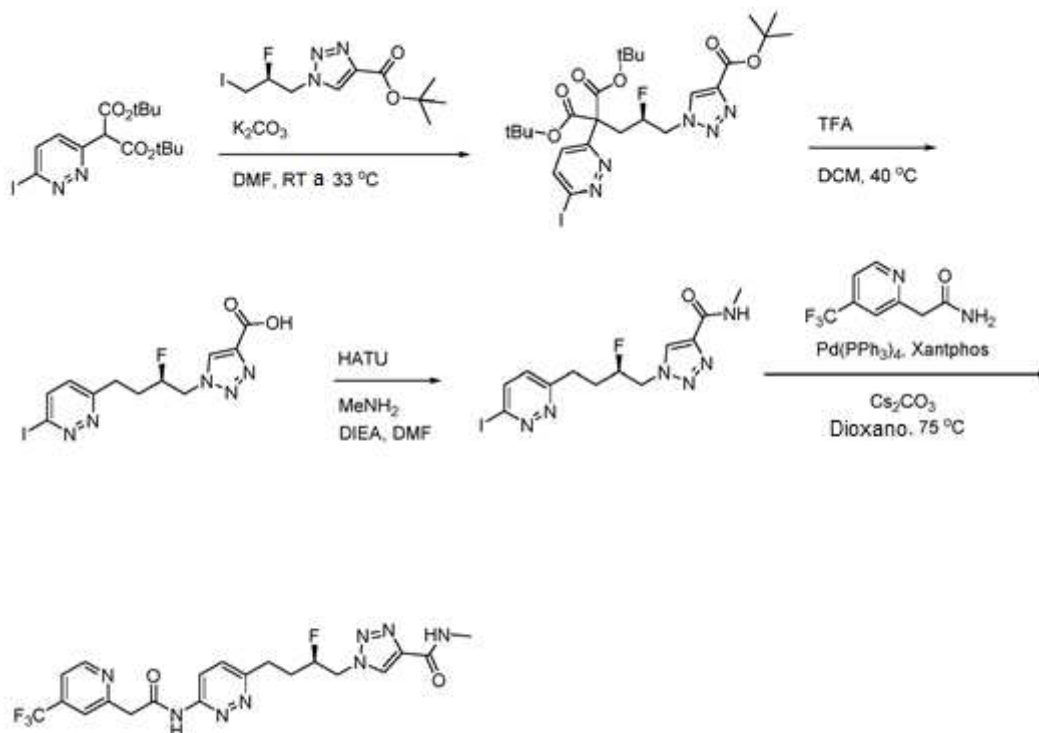
Etapa 8: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo.

45 A una disolución de 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo (11,9 g, 39,0 mmoles) en MeOH (100 mL) se añadieron metóxido de sodio en MeOH (25 % en peso, 10,0 mL, 43,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se vertió en una lechada de hielo. La mezcla se neutralizó con HCl ac. (1 M, 45 mL, 45 mmoles), se extrajo con EtOAc (200 mL), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un líquido amarillo oscuro crudo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 10 % al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (5,66 g, 66 % de rendimiento). MS(ES⁺) C₉H₈F₃NO₂ requiere: 219, encontrado 220 [M+H]⁺.

Etapa 9: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

- 5 A una disolución de 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo (6,04 g, 27,6 mmoles) en MeOH (10 mL) se añadió amoníaco (7 M en MeOH, 40 mL, 280 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 21 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en hexanos/EtOAc y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron para proporcionar una cosecha de producto como un polvo blanco y el filtrado restante se concentró bajo presión reducida para proporcionar otra cosecha de producto como un sólido amarillo claro. El producto combinado se usó sin más purificación (5,40 g, 96 % de rendimiento). MS(ES+) $C_8H_7F_3N_2O$ requiere: 204, encontrado 205 [M+H]⁺.

Etapas 10 a 13



- 10 Etapa 10: (R)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)-2-(6-yodopiridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo.

- 15 Una mezcla de K_2CO_3 (257 mg, 1,86 mmoles), 2-(6-yodopiridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo (781 mg, 1,86 mmoles), y (S)-1-(2-fluoro-3-yodopropil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,69 mmoles) se evacuó y se volvió a llenar con N_2 , y después se añadió DMF (5,6 mL). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N_2 tres veces, después se agitó durante 24 h a RT y otras 24 h a 33 °C. La mezcla se diluyó con 1:1 v:v EtOAc/hexanos (30 mL) y se lavó dos veces con agua (30 mL después 15 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con 1:1 v:v EtOAc/hexanos (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido espumoso, que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) $C_{25}H_{35}FIN_5O_6$ requiere: 647, encontrado: 648 [M+H]⁺.

- 20 Etapa 11: ácido (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

- 25 A una disolución de (R)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)-2-(6-yodopiridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo (1,09 g, 1,69 mmoles) en DCM (14,1 mL) se añadió TFA (14,1 mL), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar una mezcla aceitosa, que se trató con THF (10 mL) y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ES⁺) $C_{11}H_{11}FIN_5O_2$ requiere: 391, encontrado: 392 [M+H]⁺.

Etapa 12: ((R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

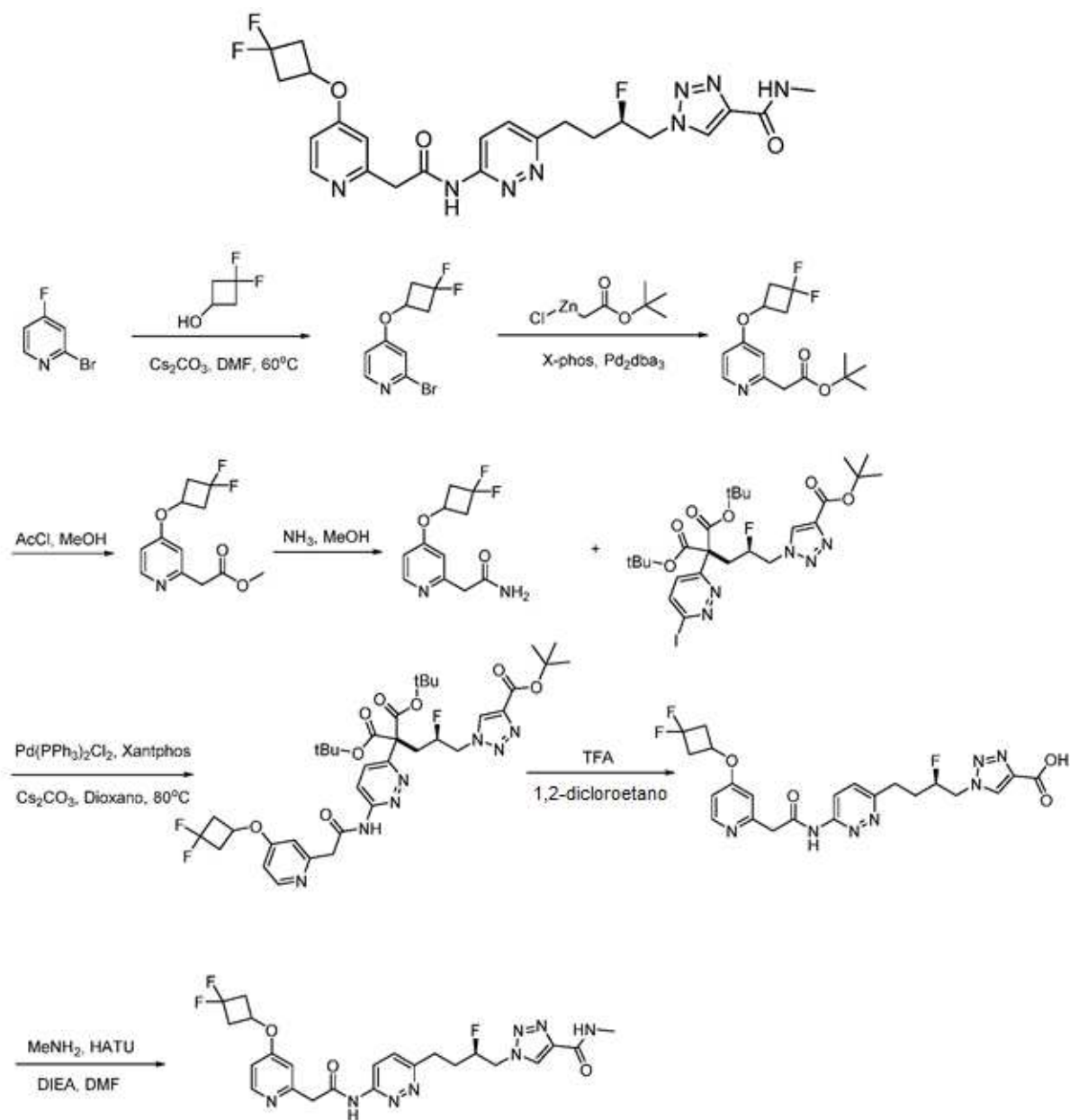
- 30 Una mezcla de ácido (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (661 mg, 1,69 mmoles) y HATU (861 mg, 2,26 mmoles) en DMF (8,4 mL) se trató con DIEA (1,475 mL, 8,468 mmoles). La mezcla se agitó durante 20 min y después se añadió metilamina en THF (2,0 M, 1,689 mL, 3,378 mmoles). La reacción se agitó vigorosamente durante 40 min (se forma un precipitado con el tiempo), se diluyó con agua (5 mL), y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar un sólido, que se trituroó en agua. El precipitado se aisló por

filtración, se lavó con agua, después con EtOAc, y se secó para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación (380 mg, 56 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₂H₁₄FIN₆O requiere: 404, encontrado: 405 [M+H]⁺.

5 Etapa 13: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (11,4 mg, 9,90 μmoles), Xantphos (11,4 mg, 0,020 mmoles), Cs₂CO₃ (64,5 mg, 0,198 mmoles), 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,099 mmoles), y (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (40 mg, 0,099 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se evacuó y se volvió a llenar con N₂ tres veces. La mezcla se agitó a 75 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se cargó directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (DCM del 0 % al 25 % en MeOH) para proporcionar el compuesto del título impuro como un sólido marrón. La purificación adicional por HPLC preparativa de fase inversa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 50 %; 12 min; Columna: C18) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanquecino (27 mg, 57 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₄N₈O₂ requiere: 480, encontrado: 481 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,38 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,46 (q, *J* = 4,6, Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,77 (m, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 2,08 (m, 2H). El compuesto del título (1 mg/mL, 10 μL por inyección) se analizó en un sistema de HPLC Shimadzu Prominence con una columna Lux Cellulose 4 (4,6X150 milímetros, 5 micrómetros, 1 mL/min) usando una fase móvil de agua:acetonitrilo (40:60), y mostró un ee de >98 %.

20 Ejemplo 272: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.pág



Etapa 1: 2-bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina.

5 A una disolución de 2-bromo-4-fluoropiridina (5,0 g, 28 mmoles) en DMF (100 mL) se añadieron 3,3-difluorociclobutanol (3,07 g, 28,4 mmoles) y Cs_2CO_3 (18,5 g, 56,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se añadió DCM y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (2,7 g, 36 % de rendimiento). MS (ES⁺) $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}$ requiere: 263, encontrado: 264 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo.

10 Una disolución desgasificada de 2-bromo-4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina (2,7 g, 10 mmoles), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en Et₂O (0,5 M, 40,9 mL, 20,4 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,468 g, 0,511 mmoles) y X-Phos (0,244 g, 0,511 mmoles) en THF (30 mL) se agitó a 65 °C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadió NH_4Cl ac. sat. (30 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (2,5 g, 82 % de rendimiento). MS (ES⁺) $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$ requiere: 299, encontrado: 244 [M-(t-Bu)+2H]⁺.

Etapa 3: 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetato de metilo.

- 5 A una disolución de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo (2,5 g, 8,4 mmoles) en MeOH (50 mL) se añadieron gota a gota cloruro de acetilo (5,9 mL, 84 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h, después se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (100 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (100 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo, que se usó sin más purificación (2,1 g, 98 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₂H₁₃F₂NO₃ requiere: 257, encontrado: 258 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida.

- 10 Una mezcla de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetato de metilo (2,1 g, 8,2 mmoles) y amoniaco en MeOH (7 M, 23,3 mL, 163 mmoles) se agitó a 80 °C durante 16 h en un recipiente de presión, se dejó enfriar hasta RT, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con Et₂O para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (1,9 g, 96 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₂F₂N₂O₂ requiere: 242, encontrado: 243 [M+H]⁺.

- 15 Etapa 5: (R)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)-2-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo.

- 20 Una disolución desgasificada de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida (1,12 g, 4,63 mmoles), (R)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)-2-(6-yodopiridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo (3,0 g, 4,6 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,65g, 0,93 mmoles), Xantphos (1,072 g, 1,853 mmoles) y Cs₂CO₃ (3,02 g, 9,27 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 4 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,21 g, 34 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₃₆H₄₆F₃N₇O₈ requiere: 761, encontrado: 762 [M+H]⁺.

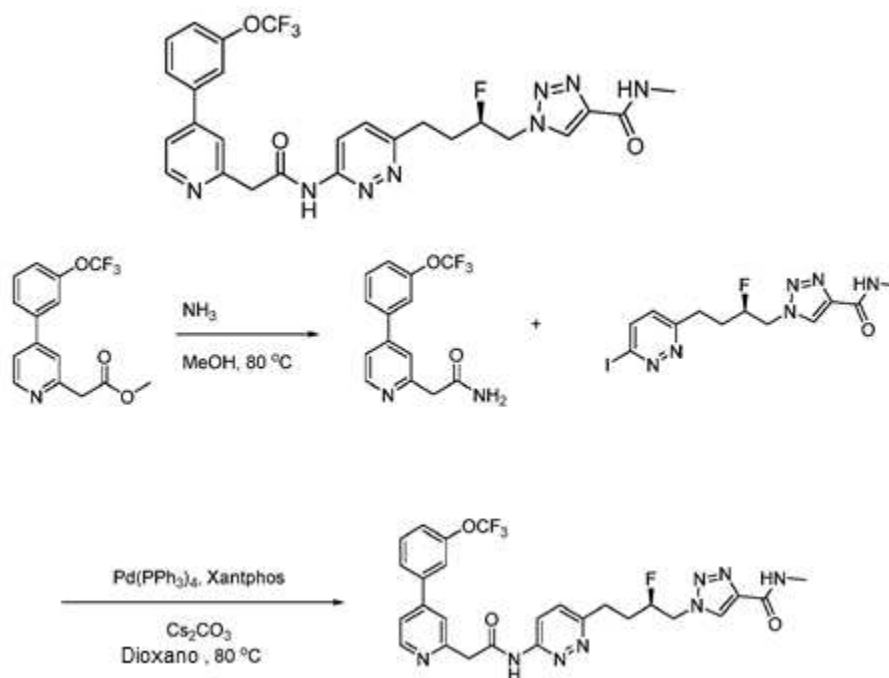
- 25 Etapa 6: ácido (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

- 30 Una disolución de (R)-2-(3-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-fluoropropil)-2-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)malonato de di-terc-butilo (1,15 g, 1,51 mmoles) en TFA (5 mL) y 1,2-dicloroetano (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con ACN (20 mL) y se añadió TEA (1 mL). El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con ACN para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (455 mg, 60 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₂H₂₂F₃N₇O₄ requiere: 505, encontrado: 506 [M+H]⁺.

Etapa 7: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 35 A una disolución de ácido (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (410 mg, 0,811 mmoles) en DMF (4 mL) se añadieron HATU (339 mg, 0,892 mmoles), DIEA (0,425 mL, 2,433 mmoles) y metilamina en THF (2,0 M, 0,608 mL, 1,22 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua y el precipitado resultante se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (395 mg, 94 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₃H₂₅F₃N₈O₃ requiere: 518, encontrado: 519 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,90-4,70 (m, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,79 - 2,70 (m, 5H), 2,20 - 1,95 (m, 2H).

Ejemplo 255: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



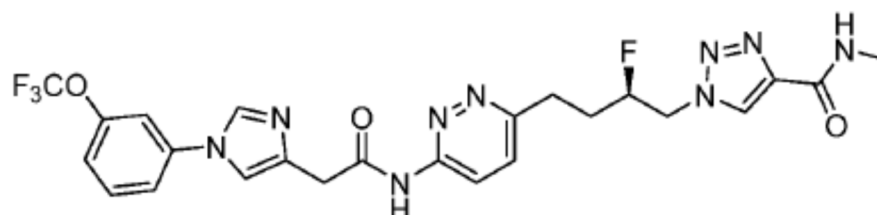
Etapas 1: 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida.

Un tubo sellado se cargó con 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de metilo (1,0 g, 3,2 mmoles) y amoniaco en MeOH (7 M, 11 mL, 77 mmoles). La disolución se selló y se calentó a 80 °C durante 24 h, después se dejó enfriar hasta RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 15 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,92 g, 97 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₄H₁₁F₃N₂O₂ requiere: 296, encontrado: 297 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 5,3, 1,8 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 3,66 (s, 2H).

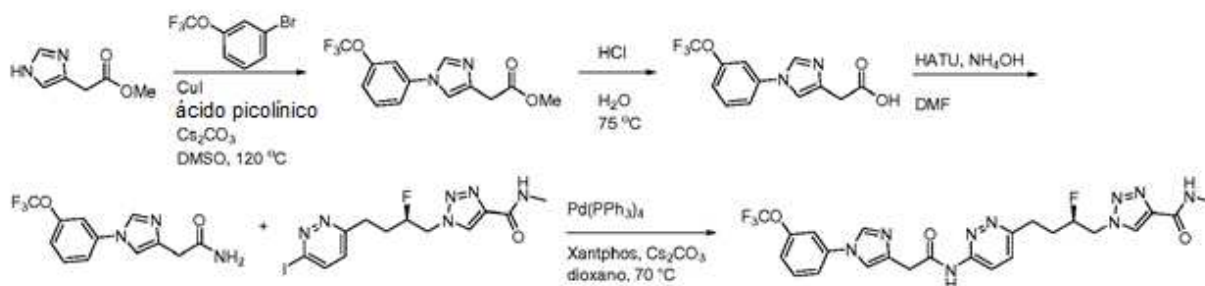
10 Etapas 2: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Un vial se cargó con 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamida (0,366 g, 1,24 mmoles), (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (0,50 g, 1,2 mmoles), Cs₂CO₃ (0,806 g, 2,47 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (0,143 g, 0,124 mmoles), Xantphos (0,143 g, 0,247 mmoles), y 1,4-dioxano (12,4 mL). La mezcla se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la suspensión durante 5 min. La mezcla se calentó a 80 °C durante 8 h, después se dejó enfriar hasta RT, se adsorbió en Celite® y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 15 % en DCM con NH₄OH al 0,5 %) para proporcionar un sólido amarillo (550 mg). El sólido se trituró con 2:1 v:v EtOAc/Hexanos (2 x 10 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (379 mg, 51 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₆H₂₄F₄N₈O₃ requiere: 572, encontrado: 573 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,33 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,70 - 7,66 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,03 (dddd, *J* = 49,4, 11,4, 7,4, 3,3 Hz, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,09 - 2,96 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 2,21 - 1,93 (m, 2H). El compuesto del título (1 mg/mL, 10 µL por inyección) se analizó en un sistema de HPLC Shimadzu Prominence con una columna Lux Cellulose 4 (4,6X150 milímetros, 5 micrómetros, 1 mL/min) usando una fase móvil de agua:acetonitrilo (20:80), y mostró un ee de >98 %.

Ejemplo 270: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapas 1 a 5



Etapa 1: 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo.

Una mezcla de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno (2,6 g, 11 mmoles), 2-(1H-imidazol-4-il)acetato de metilo (1,5 g, 11 mmoles), yoduro de cobre(I) (205 mg, 1,08 mmoles), ácido picolínico (133 mg, 1,08 mmoles), y Cs_2CO_3 (10,5 g, 32,4 mmoles) en DMSO (50 mL) bajo Ar se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se trató con agua (100 mL), se filtró, y el residuo se lavó con EtOAc. Las capas del filtrado se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas combinadas de EtOAc se lavaron con NaCl ac. sat. (100 mL), se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 25 % al 75 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (980 mg, 25 %). MS (ES^+) $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ requiere: 300, encontrado: 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: ácido 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acético.

Una mezcla de 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo (980 mg, 3,27 mmoles) y HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 10 mL, 40 mmoles) se agitó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (900 mg, 90 %). MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ requiere: 286, encontrado: 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

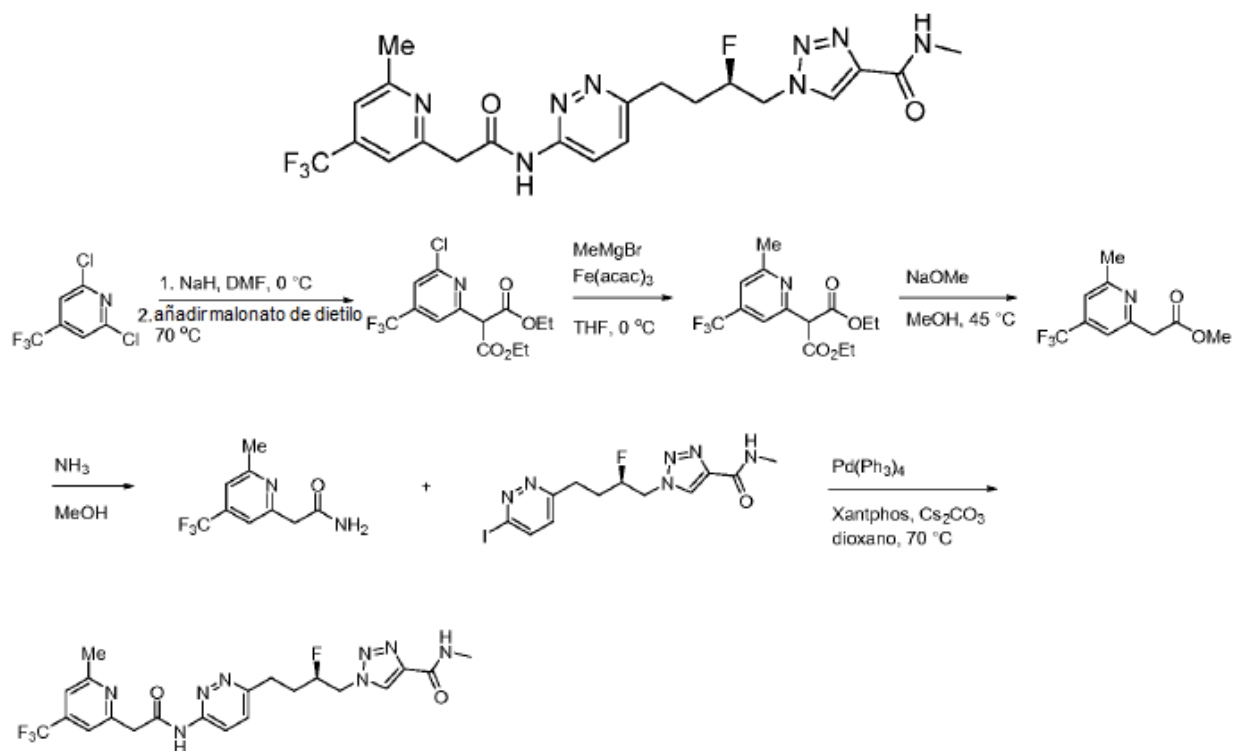
Etapa 3: 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamida.

A una disolución de ácido 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acético (100 mg, 0,349 mmoles) en DMF (1,7 mL) se añadieron TEA (0,146 mL, 1,05 mmoles) y HATU (133 mg, 0,349 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h. Se añadió NH_4OH ac. (1 M, 0,110 mL, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a RT durante 12 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/ H_2O , B = TFA al 0,1 %/ MeCN ; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (48 mg, 34 %). MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ requiere: 285, encontrado: 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

Una disolución de (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (50 mg, 0,12 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamida (49 mg, 0,12 mmoles), Cs_2CO_3 (141 mg, 0,433 mmoles) y Xantphos (14 mg, 0,025 mmoles) en 1,4-dioxano (1,24 mL) se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de ella durante 1 min, después se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (14 mg, 0,012 mmoles) y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó después a 70 °C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con MeOH (2 mL), se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (MeOH del 3 % al 15 % en DCM) para proporcionar un sólido amarillo claro. El residuo se recristalizó de MeOH caliente (1 mL), y el sólido se aisló por filtración, se lavó con MeOH (0,2 mL) y Et_2O (3 x 0,2 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 29 %). MS (ES^+) $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_9\text{O}_3$ requiere: 561, encontrado: 562 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,16 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,86 - 4,65 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,14 - 2,98 (m, 2H), 2,76 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 268: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo.

A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,39 g, 34,7 mmoles) en DMF (116 mL) a 0 °C se añadió malonato de dietilo (5,3 mL, 35 mmoles) gota a gota y la mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente 2,6-dicloro-4-(trifluorometil)piridina (2,50 g, 11,6 mmoles) y después la mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se paró con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 5 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,0 g, 52 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₁ClF₃NO₄ requiere: 339, encontrado: 340 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo.

A una disolución de 2-(6-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo (2,0 g, 5,9 mmoles) y acetilacetato férrico (208 mg, 0,589 mmoles) en THF (24 mL) y NMP (5,9 mL) a 0 °C se añadió MeMgBr en dietil éter (3,0 M, 5,9 mL, 18 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 5 min, después se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 30 min. Se añadió MeMgBr adicional en dietil éter (3,0 M, 29,5 mL en total, 90 mmoles en total) en partes alícuotas de 3,0 equivalentes cada una. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se paró lentamente con HCl 1 M ac. (100 mL), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (4 x 50 mL) y NaCl ac. sat. (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (1,46 g, 78 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₄H₁₆F₃NO₄ requiere: 319, encontrado: 320 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo.

A una disolución de 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo (1,46 g, 4,57 mmoles) en MeOH (45,7 mL) a 0 °C se añadió metóxido de sodio (741 mg, 13,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se agitó después a 45 °C durante 6 h, después se dejó enfriar hasta RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre agua (20 mL) y EtOAc (40 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con K₂CO₃ ac. sat. (2 x 10 mL) y NaCl ac. sat. (10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro. MS (ES⁺) C₁₀H₁₀F₃NO₂ requiere: 233, encontrado: 234 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

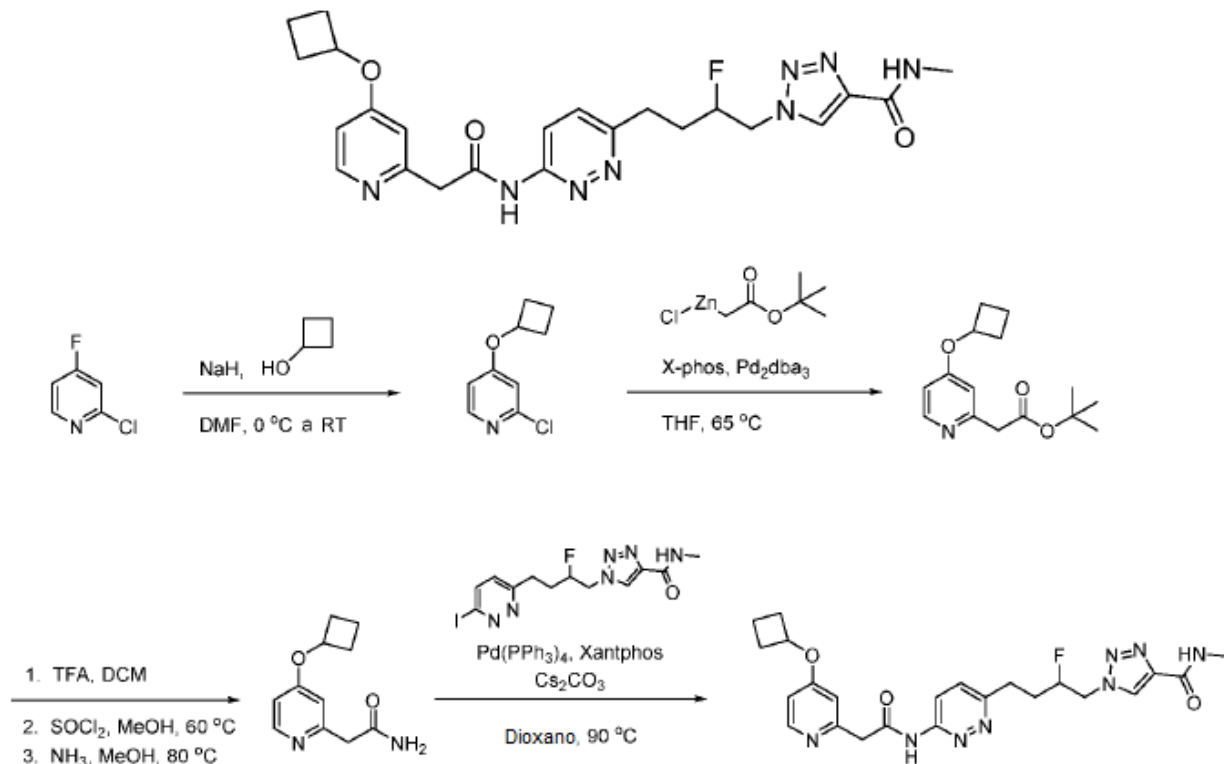
Un vial se cargó con 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo (813 mg, 3,49 mmoles) y amoniaco en MeOH (7 M, 10,0 mL, 69,7 mmoles). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 72 h, después se

concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (748 mg, 98 %). MS (ES⁺) C₉H₉F₃N₂O requiere: 218, encontrado: 219 [M+H]⁺.

Etapa 5: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 5 Una suspensión de (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (500 mg, 1,24 mmoles), 2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamida (297 mg, 1,36 mmoles) y Cs₂CO₃ (1,01 g, 3,09 mmoles) en 1,4-dioxano (12,4 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min. Se añadieron Xantphos (143 mg, 0,247 mmoles) y Pd(Ph₃)₄ (143 mg, 0,124 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min adicional. La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta RT, se diluyó con 1:1 v:v MeOH/DCM (4 mL), se filtró a través de Celite®, lavando con 1:1 v:v MeOH/DCM (4 x 3 mL) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 6 % en DCM) para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se trituró con MeOH (2 mL), se recogió por filtración en vacío y se lavó con MeOH frío (3 x 0,5 mL), después se recogió en una mezcla de ACN/agua (1:1), se sonicó y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (277 mg, 44 %). MS (ES⁺) C₂₁H₂₂F₄N₈O₂ requiere: 494, encontrado: 495 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,21 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,11 - 2,96 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,00 (m, 1H).

Ejemplo 251: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-(2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



20

Etapa 1: 2-cloro-4-ciclobutoxipiridina.

- A una disolución de ciclobutanol (0,327 mL, 4,18 mmoles) en DMF (19,01 mL) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral, 0,198 g, 4,94 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 5 min. Se añadió después 2-cloro-4-fluoropiridina (0,343 mL, 3,80 mmoles) gota a gota y la mezcla resultante se dejó calentar hasta RT, después se diluyó con NaHCO₃ ac. sat (5 mL) y agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (570 mg, 82 %). MS (ES⁺) C₉H₁₀ClNO requiere: 183, encontrado: 184 [M+H]⁺.

25

Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo.

- 30 Una disolución desgasificada de 2-cloro-4-ciclobutoxipiridina (200 mg, 1,09 mmoles), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en Et₂O (0,5 M, 5,45 mL, 2,72 mmoles), Pd₂(dba)₃ (100 mg, 0,109 mmoles) y X-Phos (26 mg, 0,054 mmoles) en THF (3 mL) se agitó a 65 °C durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió

agua (10 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (187 mg, 46 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₅H₂₁NO₃ requiere: 263, encontrado: 264 [M+H]⁺.

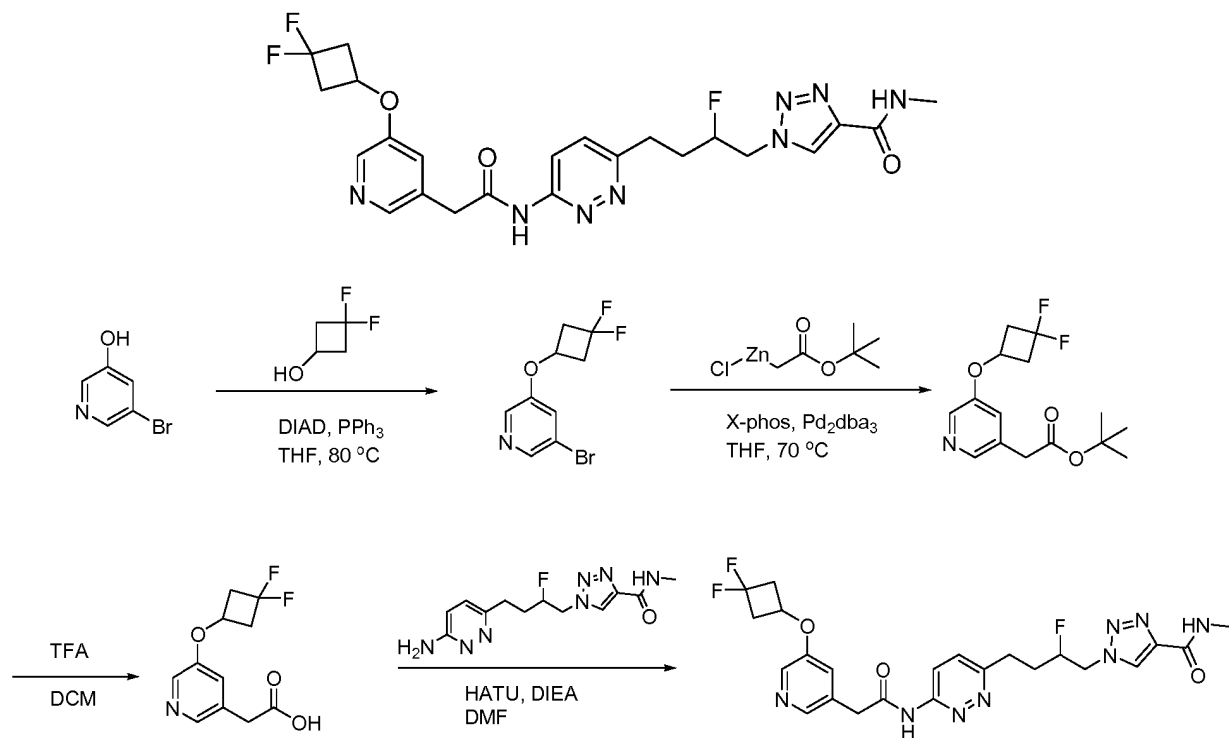
Etapa 3: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida.

Una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetato de terc-butilo (185 mg, 0,490 mmoles) en TFA (3 mL) y DCM (3 mL) se agitó a RT durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en MeOH (3 mL) y se trató con cloruro de tionilo (0,082 mL, 1,1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y al residuo se añadió amoniaco en MeOH (7 M, 3,0 mL, 21 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en un tubo de presión a 80 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 0 - 30 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (102 mg, 85 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₂O₂ requiere: 206, encontrado: 207 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-(2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una suspensión desgasificada de 1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60 mg, 0,15 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamida (52,3 mg, 0,163 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0,015 mmoles), Xantphos (17 mg, 0,030 mmoles) y Cs₂CO₃ (145 mg, 0,445 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 38 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₃H₂₇FN₈O₃ requiere: 482, encontrado: 483 [M+H]⁺. ¹H RMN (MeOH-d₄) δ 8,58 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,39 - 8,33 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,0 Hz, 2,7 Hz, 1H), 5,13 - 4,68 (m, 6H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 2H), 2,33 - 1,77 (m, 6H).

Ejemplo 245: 1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapa 1: 2,2,2-trifluoroacetato de 3-bromo-5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina

A una disolución de 5-bromopiridin-3-ol (174 mg, 1,00 mmol) en THF (5 mL) se añadieron azodicarboxilato de diisopropilo (0,389 mL, 2,00 mmoles), trifenilfosfina (525 mg, 2,00 mmoles) y 3,3-difluorociclobutanol (130 mg, 1,20 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN;

Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (105 mg, 28 %). MS (ES⁺) C₉H₈BrF₂NO requiere: 263, encontrado: 264 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetato de terc-butilo.

5 Una disolución desgasificada de 2,2,2-trifluoroacetato de 3-bromo-5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina (100 mg, 0,264 mmoles), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en Et₂O (0,5 M, 2,12 mL, 1,06 mmoles), Pd₂(dba)₃ (12 mg, 0,013 mmoles) y X-Phos (6,3 mg, 0,013 mmoles) en THF (2 mL) se agitó a 70 °C durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (76 mg, 69 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₉F₂NO₃ requiere: 299, encontrado: 300 [M+H]⁺.

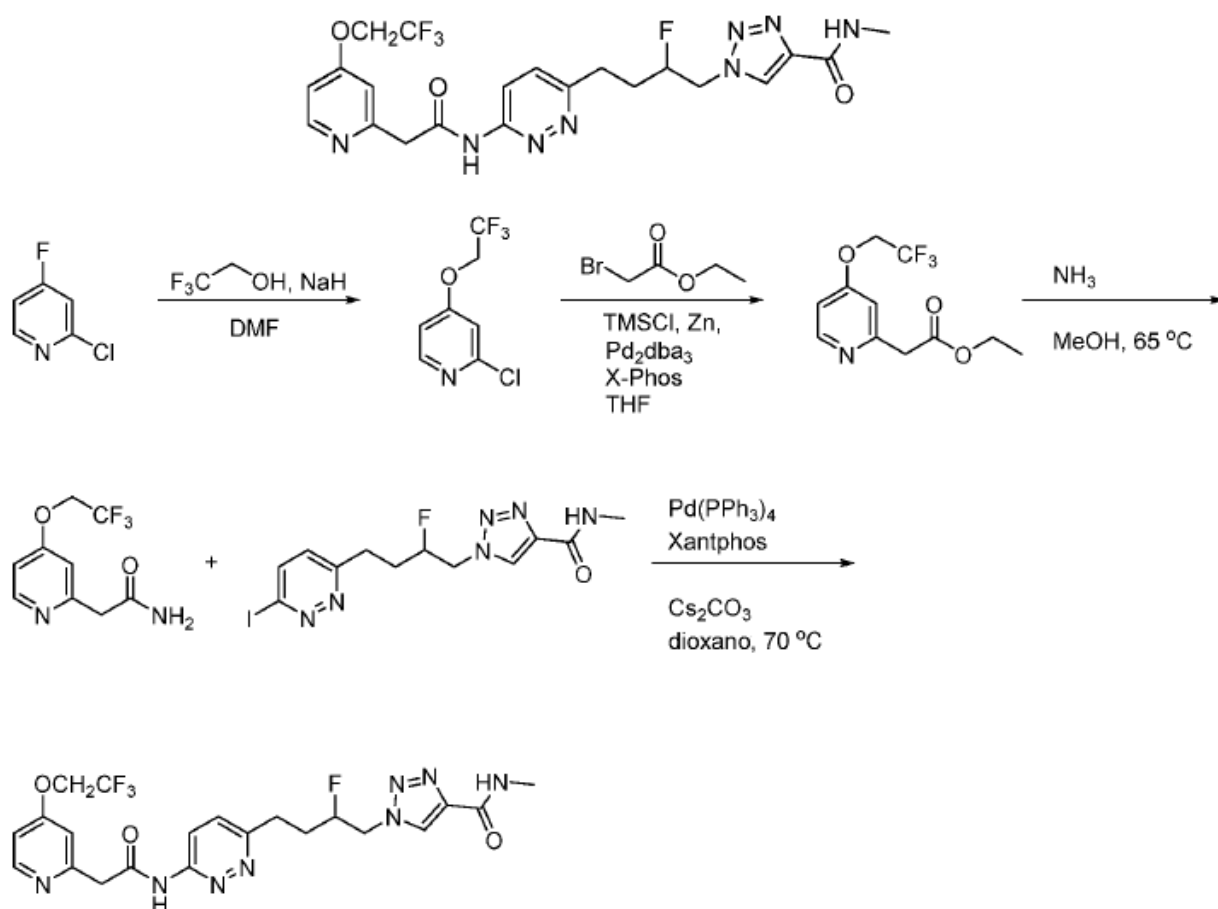
10 Etapa 3: ácido 2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acético.

Una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetato de terc-butilo (75 mg, 0,18 mmoles) en TFA (1 mL) y DCM (1 mL) se agitó a 20 °C durante 2 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 100 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₁F₂NO₃ requiere: 243, encontrado: 244 [M+H]⁺.

15 Etapa 4: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

20 A una disolución de ácido 2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acético (17,5 mg, 0,072 mmoles) en DMF (0,5 mL) se añadieron HATU (18,7 mg, 0,049 mmoles), DIEA (8,6 µl, 0,049 mmoles) y 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (20 mg, 0,049 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 3 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 mg, 35 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₅F₃N₈O₃ requiere: 518, encontrado: 519 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,22- 8,18 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,89 - 4,69 (m, 3H), 3,84 (s, 2H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 2H), 2,78 - 2,68 (m, 5H), 2,20 - 1,93 (m, 2H).

25 Ejemplo 262: 1-(2-Fluoro-4-(6-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina.

A una disolución de 2,2,2-trifluoroetanol (0,72 mL, 9,8 mmoles) en DMF (38 mL) se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,39 g, 9,8 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 5 min. Se añadió 2-cloro-4-fluoropiridina (0,68 mL, 7,6 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 h. Se añadieron NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,39 g, 9,8 mmoles) y 2,2,2-trifluoroetanol (0,72 mL, 9,8 mmoles) adicionales. Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con NaHCO_3 ac. sat. (10 mL) y agua (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La disolución se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 0 % al 100 % con MeOH al 20 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,1 g, 72 %). MS (ES^+) $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClF}_3\text{NO}$ requiere: 211, encontrado: 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetato de etilo.

Preparación del reactivo bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)cinc(II): a una suspensión de Zn (1,2 g, 18 mmoles) en THF (4,5 mL) se añadió clorotrimetilsilano (0,11 mL, 0,89 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 15 min. Se añadió 2-bromoacetato de etilo (0,99 mL, 8,9 mmoles) en THF (13 mL) y la mezcla resultante se agitó a 30°C durante 30 min. La mezcla verde clara se recogió en una jeringa y se filtró usando un filtro de jeringa de 0,45 μM (PTFE) para proporcionar bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)cinc(II) como una disolución $\sim 0,5$ M en THF.

Reacción: una disolución de 2-cloro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina (200 mg, 0,94 mmoles), X-Phos (33 mg, 0,05 mmoles) y $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (21 mg, 0,024 mmoles) en THF (6,3 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N_2 durante 5 min. Se añadió bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)cinc(II) en THF ($\sim 0,5$ M, 5,6 mL, 2,8 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N_2 durante 10 min. La mezcla se agitó durante 1 h, después se diluyó con EtOAc (5 mL) y se trató con NH_4Cl ac. sat. (5 mL). Las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (MeOH del 0 % al 30 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (249 mg, 99 %). MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3$ requiere: 263, encontrado: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

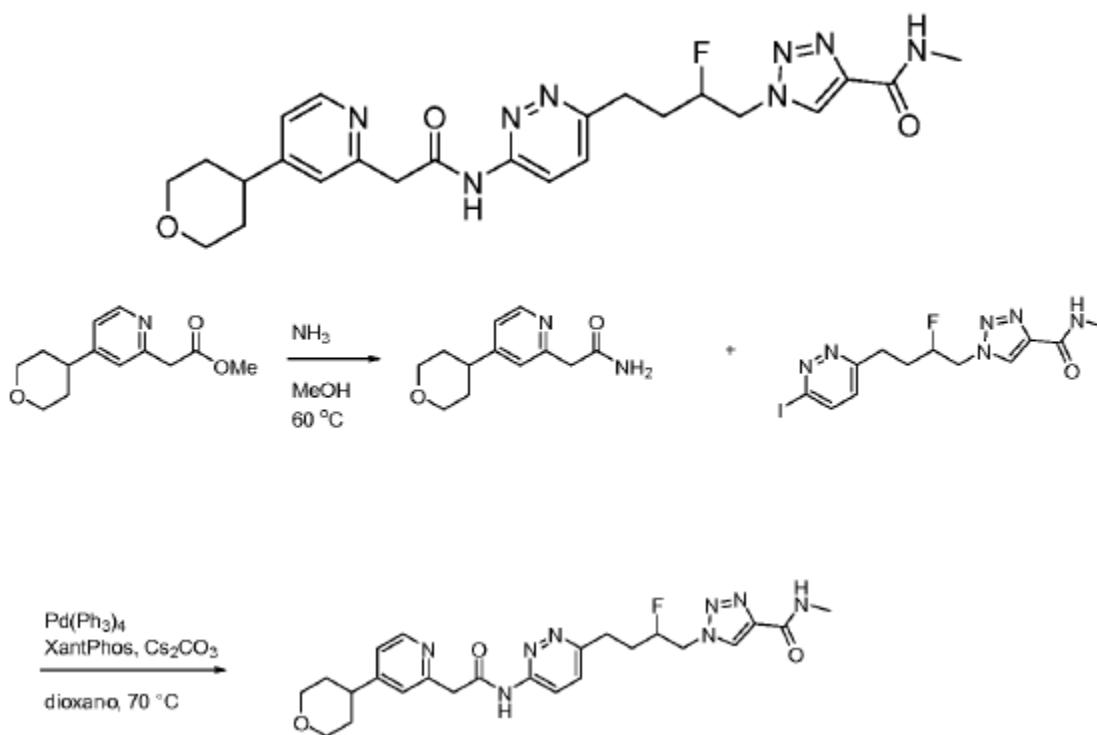
Etapa 3: 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida.

5 A 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetato de etilo (249 mg, 0,94 mmoles) se añadió amoníaco en MeOH (7 M, 2,0 mL, 14 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 65 °C durante 18 h, después se dejó enfriar hasta RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (192 mg, 58 %). MS (ES⁺) C₉H₉F₃N₂O₂ requiere: 234,0, encontrado: 256,2 [M+Na]⁺.

Etapa 4: 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

10 Una disolución de 1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (23 mg, 0,057 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamida (30 mg, 0,086 mmoles), Cs₂CO₃ (75 mg, 0,23 mmoles) y Xantphos (13 mg, 0,023 mmoles) en 1,4-dioxano (0,57 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 10 min. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,011 mmoles) y la disolución resultante se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 10 min. La mezcla se agitó a 70 °C durante 18 h, después se dejó enfriar hasta RT, se filtró a través de Celite®, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (13,1 mg, 36 %). MS (ES⁺) C₂₁H₂₂F₄N₈O₃ requiere: 510, encontrado: 511 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 7,25 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (q, *J* = 3,86 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,65 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,21 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 5,25 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 9,88 Hz, 2H), 4,87-4,67 (m, 2H), 4,14, (2, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,58 Hz, 3H), 2,22-2,06 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,21-1,13 (m, 1H).

Ejemplo 253: 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamida.

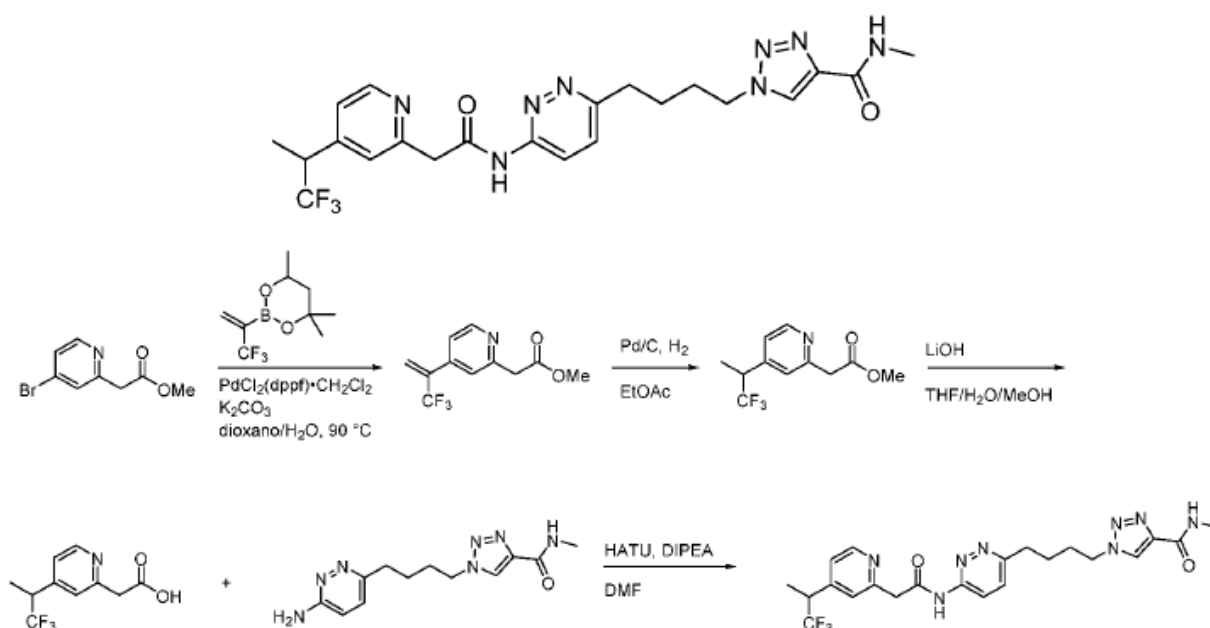
25 Un vial se cargó con 2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de metilo (100 mg, 0,425 mmoles) y amoníaco en MeOH (7 M, 607 µl, 4,25 mmoles). El vial se selló y se calentó a 60 °C durante 12 h, después se dejó enfriar hasta RT y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (94 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₆N₂O₂ requiere: 220, encontrado: 221 [M+H]⁺.

30 Etapa 2: trifluoroacetato de 1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una disolución de 1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (29 mg, 0,073 mmoles), 2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamida (16 mg, 0,073 mmoles), Cs₂CO₃ (83 mg,

0,25 mmoles) y Xantphos (17 mg, 0,029 mmoles) en 1,4-dioxano (726 μ l) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min, después se añadió Pd(Ph₃)₄ (17 mg, 0,015 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 d. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (5,3 mg, 12 %). MS (ES⁺) C₂₄H₂₉FN₈O₃ requiere: 496, encontrado: 497 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,72 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 8,36-8,30 (m, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,83 - 4,68 (m, 2H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 2H), 3,22 - 3,07 (m, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,25 - 2,01 (m, 3H), 1,91 - 1,86 (m, 3H).

Ejemplo 258: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridin-2-il)acetato de metilo.

Una suspensión de 2-(4-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (300 mg, 1,30 mmoles), 4,4,6-trimetil-2-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborinano (347 mg, 1,57 mmoles) y K₂CO₃ (541 mg, 3,91 mmoles) en 1,4-dioxano (5,9 mL) y agua (0,6 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (53 mg, 0,065 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h, después se dejó enfriar hasta RT, se filtró a través de Celite® y se repartió entre agua (5 mL) y EtOAc (5 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (3 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (318 mg, 99 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₀F₃NO₂ requiere: 245, encontrado: 246 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetato de metilo.

Un recipiente de reacción se cargó con 2-(4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridin-2-il)acetato de metilo (100 mg, 0,408 mmoles), Pd/C al 10 % (43 mg, 0,041 mmoles) y EtOAc (4,1 mL) bajo una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 1 min, y se purgó con H₂ durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm durante 4 h. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se filtró a través de Celite® y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (98 mg, 97 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₂F₃NO₂ requiere: 247, encontrado: 248 [M+H]⁺.

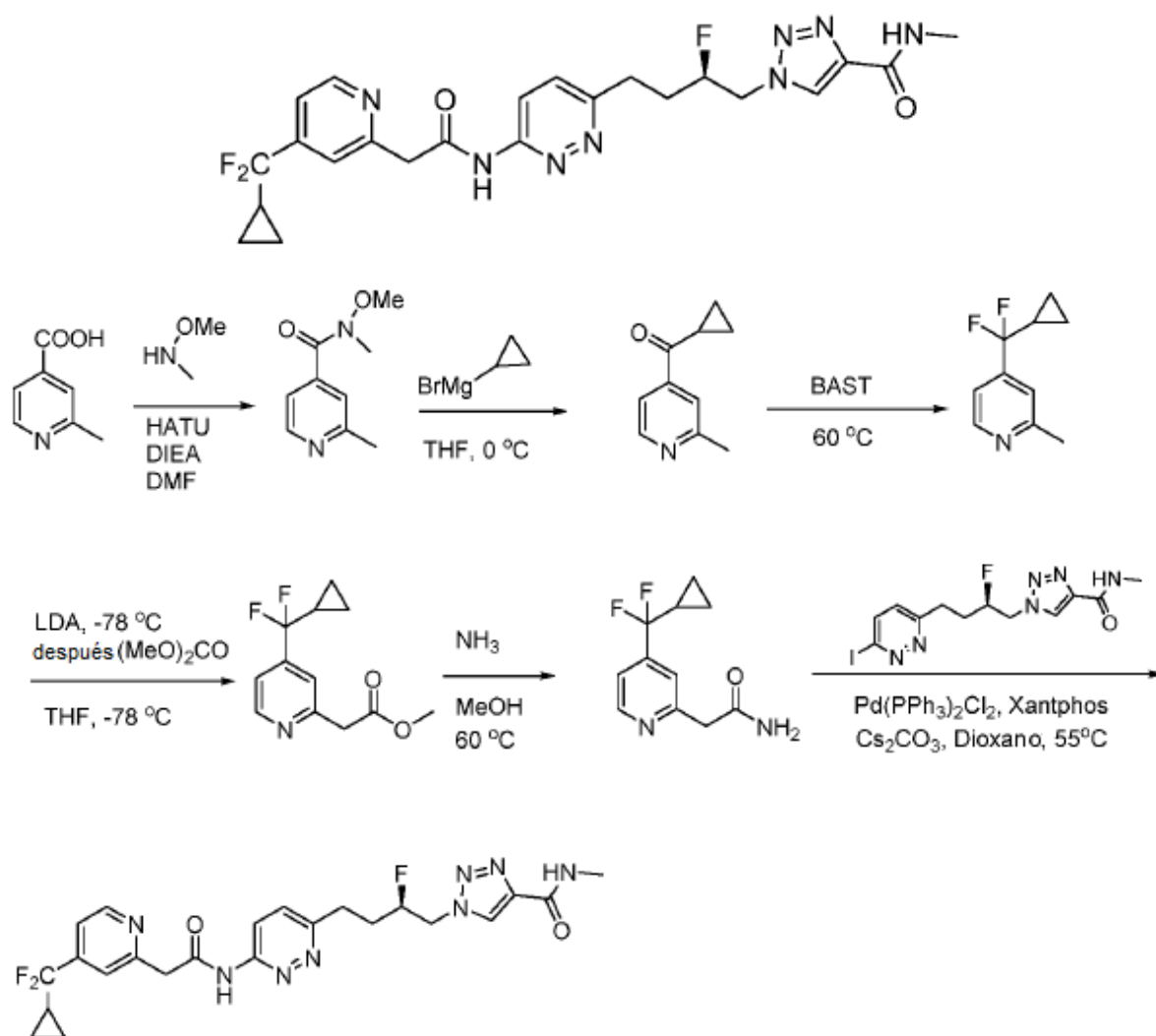
Etapa 3: 2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetato de litio.

A una disolución de 2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetato de metilo (24 mg, 0,097 mmoles) en THF (0,69 mL), MeOH (0,14 mL) y agua (0,14 mL) se añadió LiOH (5,8 mg, 0,24 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se filtró, se lavó con MeOH, y el filtrado se concentró bajo presión reducida y se secó por liofilización para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (23 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₀F₃NO₂ requiere: 233, encontrado: 234 [M+H]⁺.

Etapa 4: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5 A una disolución de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (18 mg, 0,065 mmoles) y 2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetato de litio (13 mg, 0,054 mmoles) en DMF (0,54 mL) a 0 °C se añadieron TEA (0,023 mL, 0,16 mmoles) y T3P® (50 % en peso en EtOAc, 0,048 mL, 0,082 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se dejó calentar hasta RT y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 50 %; 16 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (3,4 mg, 10 %). MS (ES⁺) C₂₂H₂₅F₃N₈O₂ requiere: 490, encontrado: 491 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-d₄) δ 8,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,69 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,92 (m, 1H), 2,99 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,04 - 1,94 (m, 2H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,60 - 1,57 (m, 3H).

Ejemplo 267: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



15

Etapa 1: N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida.

20 Una mezcla de ácido 2-metilisonicotínico (4,0 g, 29 mmoles), HATU (16,5 g, 1,14 moles) y DIEA (15,0 g, 116 mmoles) en DMF (30 mL) se agitó a RT durante 30 min, después se añadió hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,4 g, 35 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 16 h, después se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con 10:1 v/v DCM/MeOH (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (3 x 200 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (4,0 g, 76 %) MS (ES⁺) C₉H₁₂N₂O₂ requiere: 180, encontrado: 181 [M+H]⁺.

Etapa 2: ciclopropil(2-metilpiridin-4-il)metanona.

5 A una disolución de N-metoxi-N,2-dimetilisonicotinamida (3,8 g, 21 mmoles) en THF (100 mL) a 0 °C se añadió lentamente bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (0,5 M, 63 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se trató con NH₄Cl ac. sat. (20 mL), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 7 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,3 g, 67 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₁NO requiere: 161, encontrado: 162 [M+H]⁺.

Etapa 3: 4-(ciclopropildifluorometil)-2-metilpiridina.

10 Una mezcla de ciclopropil(2-metilpiridin-4-il)metanona (1,0 g, 6,2 mmoles) y BAST (5,5 g, 25 mmoles) se agitó a 60 °C durante 8 h, después se añadió a agua helada (30 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida hasta un aceite negro. El aceite se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un aceite negro (150 mg, 13 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₁F₂N requiere: 183, encontrado: 184 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo.

15 A una disolución de 4-(ciclopropildifluorometil)-2-metilpiridina (100 mg, 0,55 mmoles) en THF (10 mL) a -78 °C se añadió lentamente LDA en THF (2,0 M, 2,75 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió carbonato de dimetilo (59 mg, 0,66 mmoles). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se paró con agua a -78 °C, se dejó calentar hasta RT, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo (130 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₃F₂NO₂ requiere: 241, encontrado: 242 [M+H]⁺.

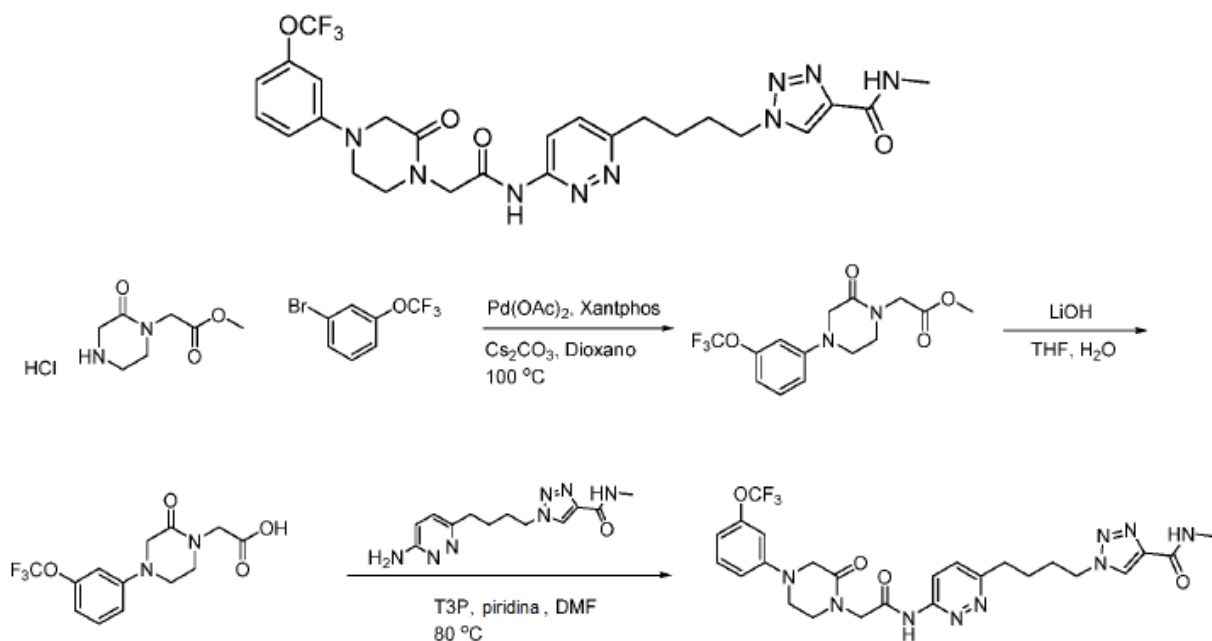
Etapa 5: 2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamida.

25 Una mezcla de 2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetato de metilo (130 mg, 0,55 mmoles) y amoniaco en MeOH (7 M, 6 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (33 mg, 27 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₂F₂N₂O requiere: 226, encontrado: 227 [M+H]⁺.

Etapa 6: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

30 Una mezcla de Pd(PPh₃)₄ (9,3 mg, 8,0 μmoles), Xantphos (9,3 mg, 0,016 mmoles), Cs₂CO₃ (52 mg, 0,16 mmoles), 2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,088 mmoles), y (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (32 mg, 0,080 mmoles) en 1,4-dioxano (0,27 mL) se evacuó y se volvió a llenar con N₂ tres veces. La mezcla se agitó a 55 °C durante 12 h, después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre Et₂O (4 mL) y 1:1 v:v NH₄Cl ac. sat./agua (4 mL). La mezcla se agitó con vórtex y el precipitado se aisló por filtración, lavando con Et₂O y agua, y se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 60 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (3,2 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₂₃H₂₅F₃N₈O₂ requiere: 502, encontrado: 503 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,76 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 2,06 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 0,72 (m, 4H).

40 Ejemplo 227: N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetato de metilo.

Una suspensión desgasificada de hidrocloreuro de 2-(2-oxopiperazin-1-il)acetato de metilo (104 mg, 0,498 mmoles), 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benzeno (120 mg, 0,498 mmoles), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,050 mmoles), Xantphos (14 mg, 0,025 mmoles) y Cs₂CO₃ (487 mg, 1,50 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (66 mg, 50 %). MS (ES⁺) C₁₄H₁₅F₃N₂O₄ requiere: 332, encontrado: 333 [M+H]⁺.

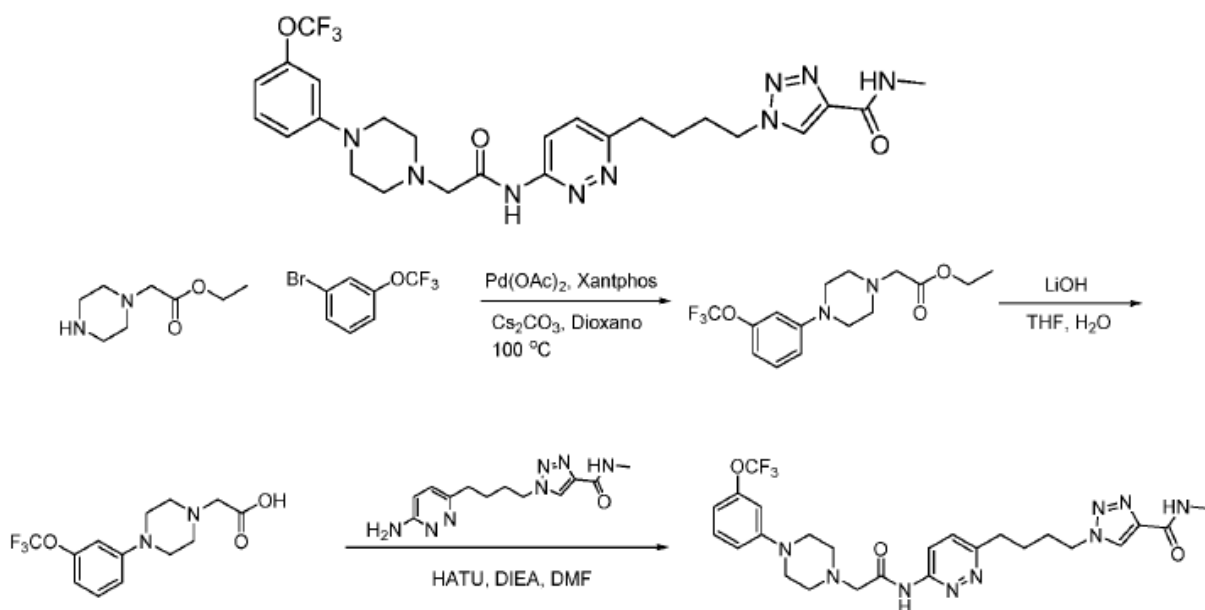
Etapa 2: ácido 2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acético.

A una disolución de 2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetato de metilo (60 mg, 0,18 mmoles) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se añadió LiOH (13 mg, 0,54 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 60 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 78 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₃F₃N₂O₄ requiere: 318, encontrado: 319 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2,2,2-trifluoroacetato de N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una disolución de ácido 2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acético (16 mg, 0,051 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-(aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (20 mg, 0,051 mmoles), T3P® (50 % en peso en EtOAc, 163 mg, 0,257 mmoles) y piridina (0,021 mL, 0,26 mmoles) en DMF (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 0 - 30 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 14 %). MS (ES⁺) C₂₅H₂₈F₃N₉O₄ requiere: 575, encontrado: 576 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 4H), 2,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,7 Hz, 3H), 1,93 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 228: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetato de etilo.

Una suspensión desgasificada de 2-(piperazin-1-il)acetato de etilo (86 mg, 0,50 mmoles), 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benzene (120 mg, 0,499 mmoles), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0,050 mmoles), Xantphos (14 mg, 0,025 mmoles) y Cs₂CO₃ (488 mg, 1,50 mmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite®, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30 - 70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (108 mg, 65 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₉F₃N₂O₃ requiere: 332, encontrado: 333 [M+H]⁺.

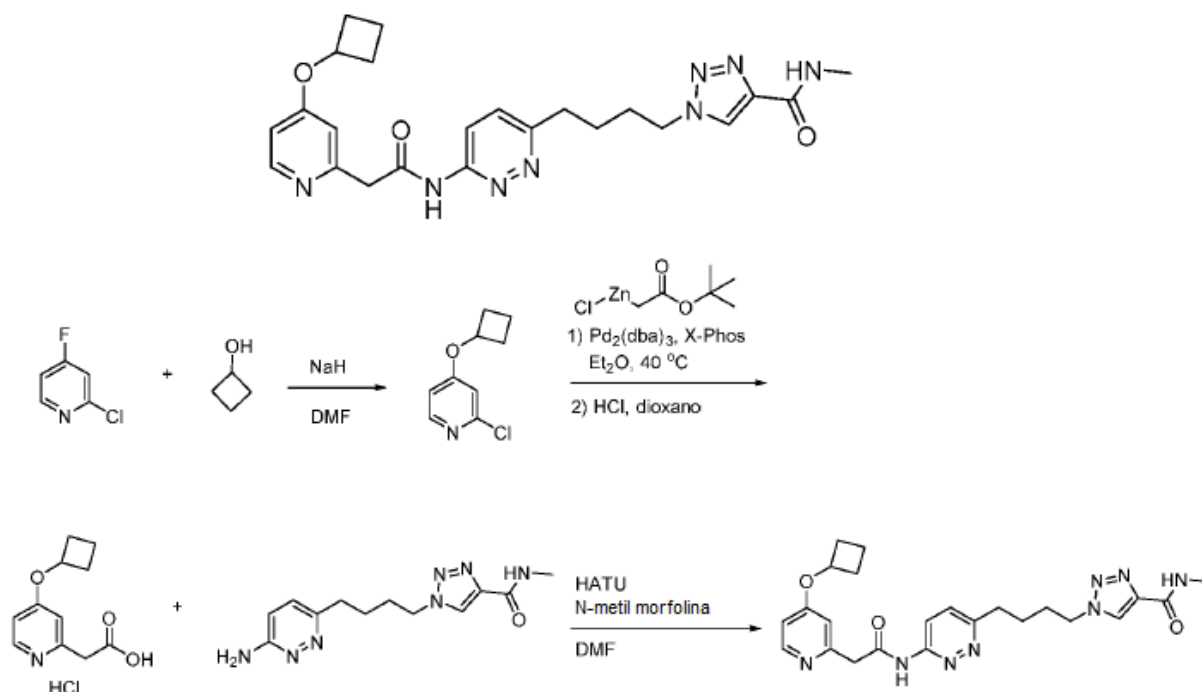
Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acético.

A una disolución de 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetato de etilo (100 mg, 0,301 mmoles) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se añadieron LiOH (14,4 mg, 0,602 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (89 mg, 71 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₅F₃N₂O₃ requiere: 304, encontrado: 305 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2,2,2-trifluoroacetato de N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una disolución de ácido 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acético (21 mg, 0,051 mmoles) en DMF (0,5 mL) se añadieron HATU (21 mg, 0,057 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (20 mg, 0,051 mmoles) y DIEA (0,045 mL, 0,257 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 6 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 52 %). MS (ES⁺) C₂₅H₃₀F₃N₉O₃ requiere: 561, encontrado: 562 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (m, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,64 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,37 (t apar., J = 8,3 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 4,45 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,35 - 4,34 (m, br, 2H), 3,99-3,78 (m, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), (3,34-3,21 (m, 4H), 2,91 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,75 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,93 - 1,87 (m, 2H), 1,68 - 1,62 (m, 2H).

Ejemplo 233: 1-(4-(6-(2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-cloro-4-ciclobutoxipiridina.

A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,395 g, 9,88 mmoles) en DMF (38,0 mL) a 0 °C se añadió ciclobutanol (0,655 mL, 8,36 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió después 2-cloro-4-fluoropiridina (0,687 mL, 7,60 mmoles) a 0 °C y la mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL), se añadió NaHCO₃ ac. sat. (20 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,3 g, 93 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₉H₁₀ClNO requiere: 183, encontrado: 184 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetato de terc-butilo.

Un vial se cargó con 2-cloro-4-ciclobutoxipiridina (0,50 g, 2,7 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,125 g, 0,136 mmoles), y X-Phos (0,065 g, 0,14 mmoles). Se añadió después cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en Et₂O (0,5 M, 12 mL, 6,0 mmoles) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min. La mezcla se calentó a 40 °C durante 1 h, después se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 10 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (354 mg, 49 %). MS (ES⁺) C₁₅H₂₁NO₃ requiere: 263, encontrado: 264 [M+H]⁺.

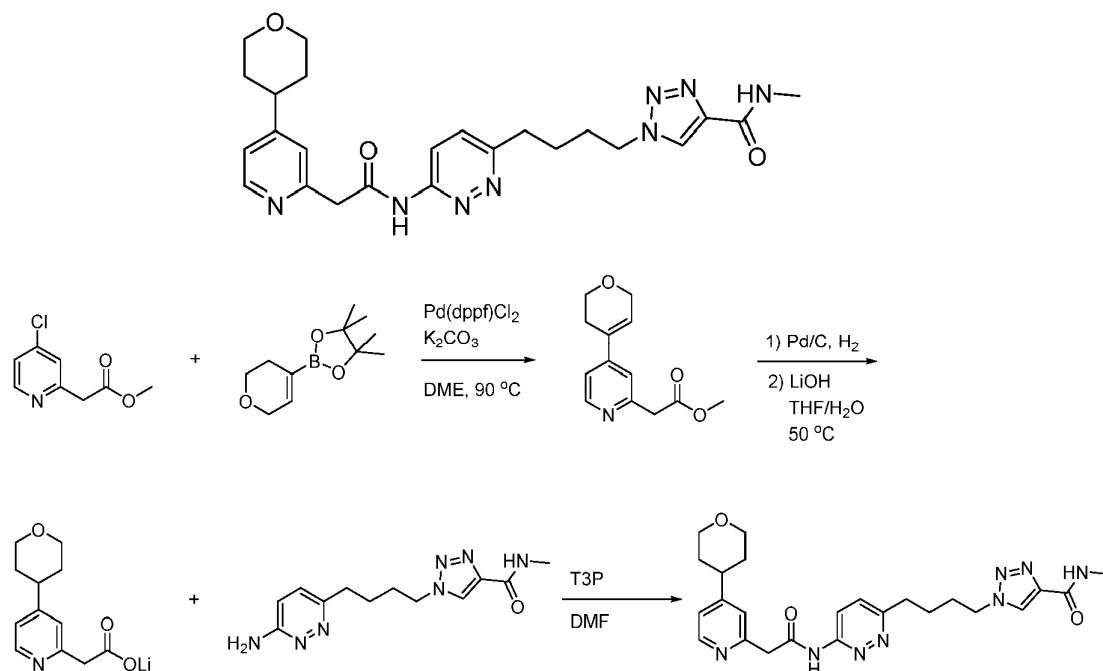
Etapa 3: hidrocloreto del ácido 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acético.

Se añadió HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 0,665 mL, 2,66 mmoles) a 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetato de terc-butilo (70 mg, 0,27 mmoles) a 0 °C. La disolución amarilla resultante se agitó a RT durante 2 h. La disolución se concentró bajo presión reducida, se azeotropó con heptanos, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (62 mg, 96 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₃NO₃ requiere: 207, encontrado: 208 [M+H]⁺.

Etapa 4: 1-(4-(6-(2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-yl)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una suspensión de hidrocloreto del ácido 2-(4-ciclobutoxipiridin-2-il)acético (62 mg, 0,25 mmoles), HATU (97 mg, 0,25 mmoles), y 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-yl)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (76 mg, 0,20 mmoles) en DMF (0,98 mL) se añadió 4-metilmorfolina (0,108 mL, 0,979 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se diluyó con MeOH y se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 90 %; 16 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (23 mg, 23 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₃H₂₈N₈O₃ requiere: 464, encontrado: 465 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,58 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,72 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 7,0, 2,7 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,50 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,03 - 2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 3H), 2,03 - 1,90 (m, 3H), 1,87 - 1,71 (m, 3H).

Ejemplo 208: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de metilo.

- 5 Una suspensión de 2-(4-cloropiridin-2-il)acetato de metilo (300 mg, 1,62 mmoles), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (407 mg, 1,94 mmoles) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (132 mg, 0,162 mmoles) en DME (3 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min. Se añadió K₂CO₃ ac. (2,0 M, 2,42 mL, 4,85 mmoles) y la mezcla se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min adicionales. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 mL) y agua (10 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 10 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón (154 mg, 41 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₃H₁₅NO₃ requiere: 233, encontrado: 234 [M+H]⁺.
- 10

Etapa 2: 2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de metilo.

- 15 Un recipiente de reacción se cargó con 2-(4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de metilo (150 mg, 0,643 mmoles), paladio sobre carbón al 10 % (68 mg, 0,064 mmoles) y EtOAc (6,4 mL) bajo una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min y se purgó con H₂ durante 5 min. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm durante 2 h. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se filtró a través de Celite®, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido claro (148 mg, 98 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₇NO₃ requiere: 235, encontrado: 236 [M+H]⁺.
- 20

Etapa 3: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de litio.

- A una disolución de 2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetato de metilo (140 mg, 0,595 mmoles) en THF (2,4 mL) y MeOH (0,60 mL) se añadió LiOH ac. (2,0 M, 0,595 mL, 1,19 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 0 - 30 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un residuo amarillo claro (96 mg, 48 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₂H₁₅NO₃ requiere: 221, encontrado: 222 [M+H]⁺.
- 25

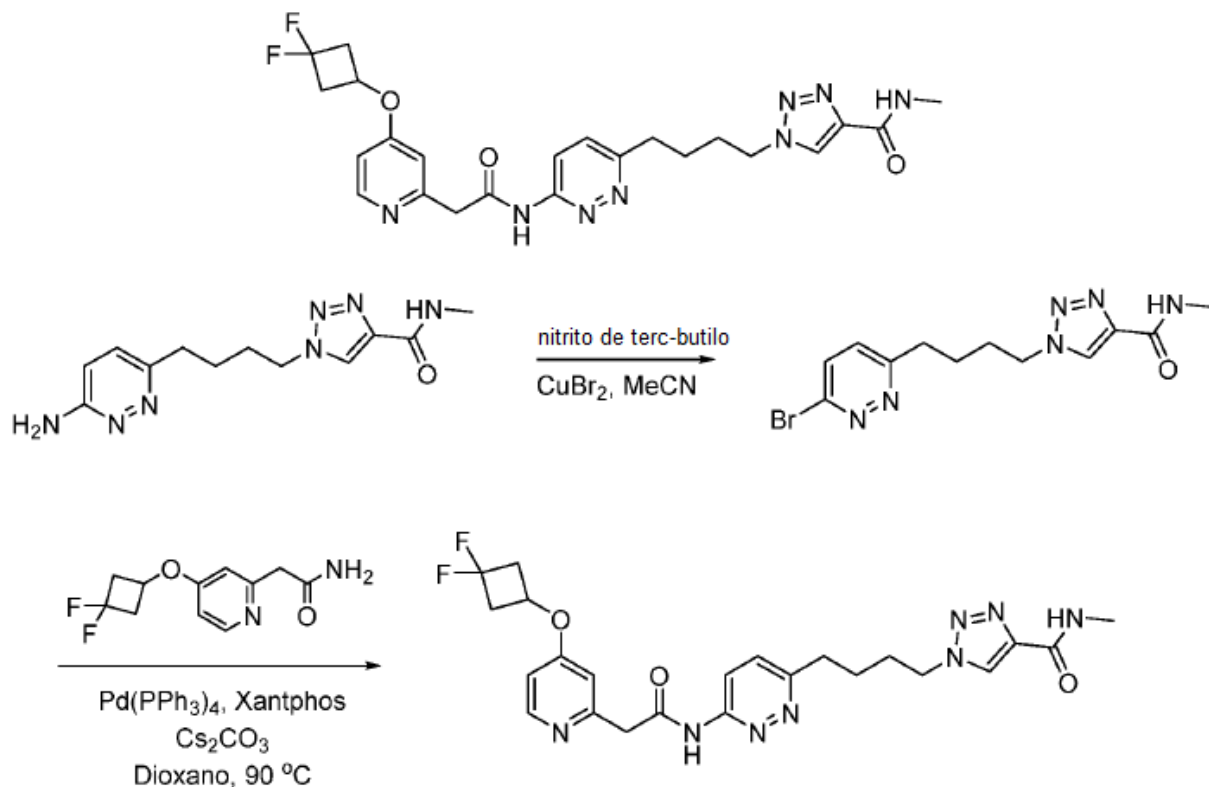
Etapa 4: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 30 A una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato del ácido 2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acético (36 mg, 0,11 mmoles) y 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (30 mg, 0,11 mmoles) en DMF (0,22 mL) se añadió T3P® (50 % en peso en EtOAc, 347 mg, 0,545 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 60 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (19 mg, 32 % de rendimiento)
- 35

después de neutralizar el TFA residual con una columna de resina StratoSpheres®PL-HCO₃ MP de Agilent (19 mg, 32 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₄H₃₀N₈O₃ requiere: 478, encontrado: 479 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,28 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,46 - 8,38 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 5,3 Hz, 1,6 Hz, 1H), 4,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 4H), 3,44 (td, *J* = 11,5 Hz, 2,6 Hz, 2H), 2,91 - 2,74 (m, 6H), 1,94 - 1,84 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 6H).

5

Ejemplo 261: 1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



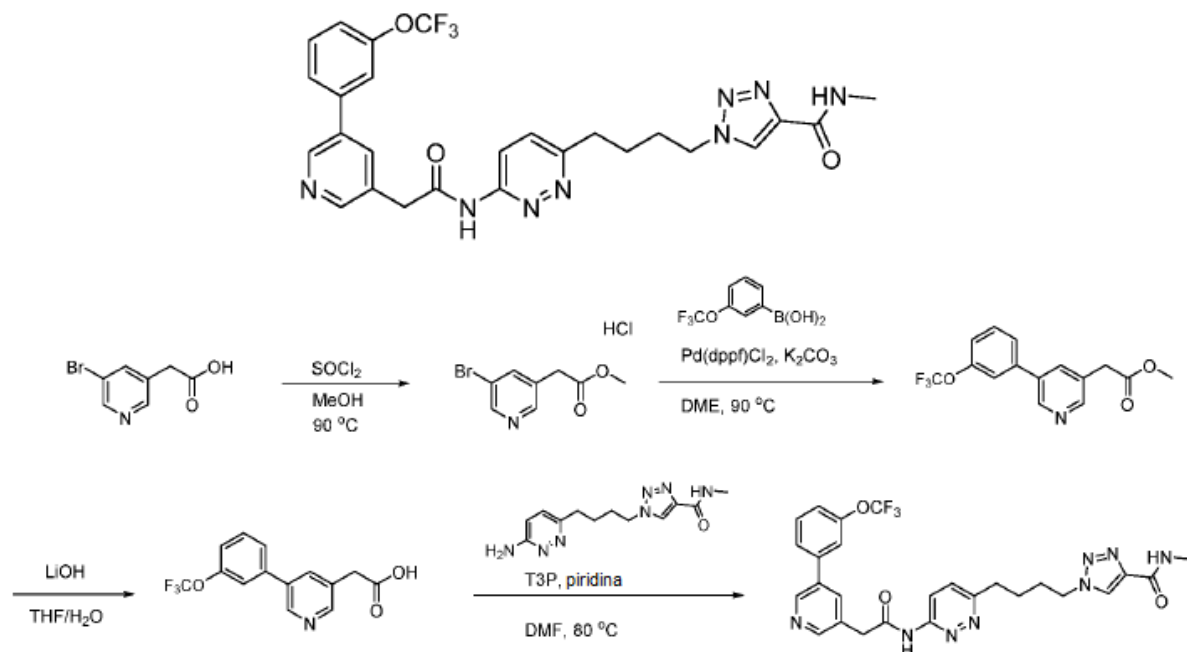
Etapas 1: 1-(4-(6-bromopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 10 A una disolución de bromuro de cobre (II) (1.850 mg, 8,27 mmoles) en ACN (35 mL) a 0-5 °C, se añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (0,540 mL, 4,54 mmoles) durante 1 min. La mezcla oscura se agitó a 0-5 °C durante 5 min, después se añadió 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1.020 mg, 3,70 mmoles) de una vez. La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 5 min, después a RT durante 90 h. A la mezcla se añadieron 10 mL de una disolución ac. al 10 % de NH₄Cl. La mezcla resultante se repartió entre EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo anaranjado. El sólido se trituró en MeOH caliente (5 mL), y la mezcla se enfrió entonces en un congelador a -RT durante 15 min. El precipitado se aisló por filtración, se lavó bien con MeOH enfriado en el congelador y se secó succionando aire a través de él para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (76,1 mg, 6 %). MS (ES⁺) C₁₂H₁₅BrN₆O requiere: 338/340, encontrado: 361/363 (M+Na)⁺.
- 15
- 20

Etapas 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 25 Una disolución desgasificada de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamida (30 mg, 0,084 mmoles), 1-(4-(6-bromopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (28 mg, 0,084 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (9,73 mg, 8,42 μmoles), Xantphos (9,8 mg, 0,017 mmoles) y Cs₂CO₃ (82 mg, 0,25 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 90 °C durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 19 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₆F₂N₈O₃ requiere: 500, encontrado: 501 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,66 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 6,7 Hz, 2,6 Hz, 1H), 5,15 - 5,09 (m, 1H), 4,50 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,95 - 2,86 (m, 5H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H).
- 30

Ejemplo 188: N-metil-1-(4-(6-(2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapas 1: hidrocloreto de 2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetato de metilo.

- 5 A una disolución de ácido 2-(5-bromopiridin-3-il)acético (216 mg, 1,00 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió cloruro de tionilo (0,219 mL, 3,00 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (266 mg, 100 %). MS (ES⁺) C₈H₈BrNO₂ requiere: 230, encontrado: 231 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetato de metilo.

- 10 Una disolución desgasificada de hidrocloreto de 2-(5-bromopiridin-3-il)acetato de metilo (80 mg, 0,30 mmoles), ácido (3-(trifluorometoxi)fenil)borónico (74,2 mg, 0,360 mmoles), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (12 mg, 0,015 mmoles) y K₂CO₃ ac. (2,0 M, 0,450 mL, 0,900 mmoles) en DME (3 mL) se agitó a 90 °C durante 1 h. Se añadió agua (10 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (82 mg, 88 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₂F₃NO₃ requiere: 311, encontrado: 312 [M+H]⁺.

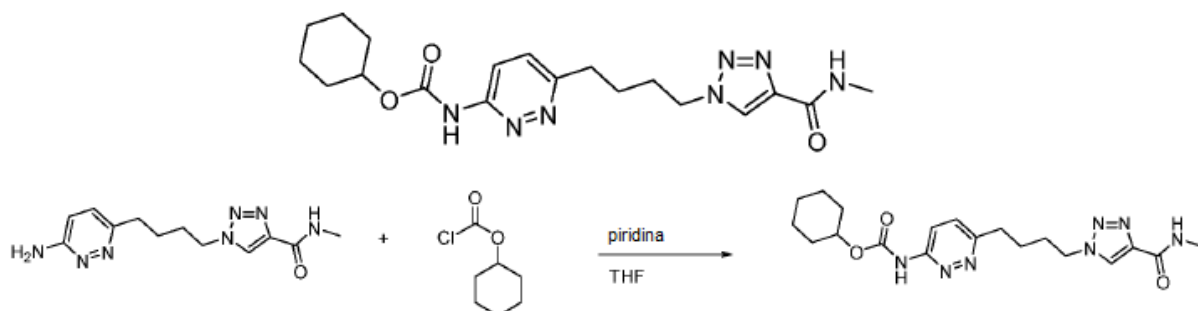
Etapas 3: ácido 2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acético.

- 20 A una disolución de 2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetato de metilo (80 mg, 0,26 mmoles) en THF (1 mL) y agua (1 mL) se añadieron LiOH (12,3 mg, 0,514 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (3 mL) y la disolución se acidificó con ácido cítrico ac. al 10 % p/v hasta pH 3. El precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (58 mg, 76 %). MS (ES⁺) C₁₄H₁₀F₃NO₃ requiere: 297, encontrado: 298 [M+H]⁺.

Etapas 4: 2,2,2-trifluoroacetato de N-metil-1-(4-(6-(2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

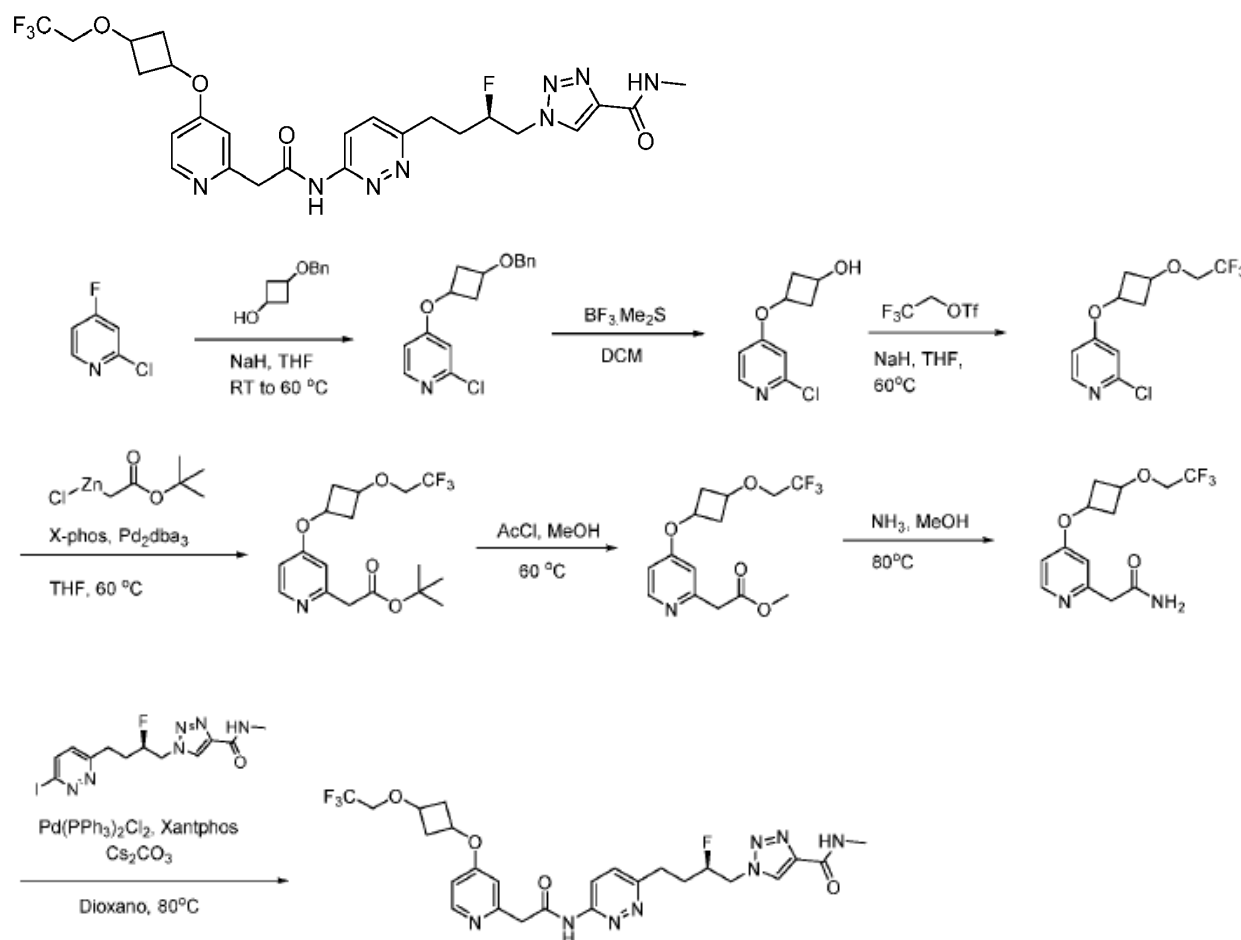
- 25 Una disolución de ácido 2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acético (15 mg, 0,052 mmoles), 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (20 mg, 0,051 mmoles), T3P® (50 % en peso en EtOAc, 165 mg, 0,260 mmoles) y piridina (0,021 mL, 0,26 mmoles) en DMF (0,5 mL) se agitó a 80 °C durante 0,5 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 52 %). MS (ES⁺) C₂₆H₂₅F₃N₈O₃ requiere: 554, encontrado: 555 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 8,23 - 8,18 (m, 2H), 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,76 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,93 - 1,84 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 243: (6-(4-(4-(metilcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil)piridazin-3-il)carbamato de ciclohexilo.



A una disolución de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (30,0 mg, 0,109 mmoles) y piridina (0,013 mL, 0,16 mmoles) en THF (1,0 mL) se añadió carbonocloridato de ciclohexilo (21 mg, 0,13 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 4 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 20 - 60 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (7 mg, 16 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₉H₂₇N₇O₃ requiere: 401, encontrado 402 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,55 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (br s apar., 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,86 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,75 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,92-1,82 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,55-1,19 (m, 6H).

Ejemplo 269: (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



15

Etapas 1: 4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-2-cloropiridina

A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 168 mg, 4,21 mmoles) en THF (5 mL) se añadió 3-(benciloxi)ciclobutanol (500 mg, 2,81 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 10 min. Se añadió 2-cloro-

4-fluoropiridina (369 mg, 2,81 mmoles), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, después se diluyó con EtOAc (20 mL), se trató con. NH₄Cl ac. sat. (20 mL), y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos) para proporcionar 4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-2-cloropiridina como un líquido incoloro (585 mg, 72 %). MS (ES⁺) C₁₆H₁₆ClNO₂ requiere: 289, encontrado: 290 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclobutanol.

A una disolución de 4-(3-(benciloxi)ciclobutoxi)-2-cloropiridina (585 mg, 2,02 mmoles) en DCM (10 mL) se añadió BF₃·Me₂S (525 mg, 4,04 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 4 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (50 mL) y NaHCO₃ ac. sat. (50 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (370 mg, 92 %). MS (ES⁺) C₉H₁₀ClNO₂ requiere: 199, encontrado: 200 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2-cloro-4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridina.

A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 44,5 mg, 1,85 mmoles) en THF (10 mL) se añadió 3-((2-cloropiridin-4-il)oxi)ciclobutanol (370 mg, 1,85 mmoles). Después de que parara el burbujeo, se añadió trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,29 g, 5,56 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 mL), se añadió NH₄Cl ac. sat. (30 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (195 mg, 37 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₁ClF₃NO₂ requiere: 281, encontrado: 282 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo

Una mezcla desgasificada de 2-cloro-4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridina (195 mg, 0,692 mmoles), cloruro de (2-(terc-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en THF (0,5 M, 2,77 mL, 1,38 mmoles), Pd₂(dba)₃ (31,7 mg, 0,0350 mmoles) y X-Phos (16,5 mg, 0,0350 mmoles) se agitó a 60 °C durante 0,5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 mL). Se añadió NH₄Cl ac. sat. (20 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (173 mg, 69 %). MS (ES⁺) C₁₇H₂₂F₃NO₄ requiere: 361, encontrado: 306 [M-t(Bu)+2H]⁺.

Etapa 5: 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetato de metilo.

A una disolución de 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo (172 mg, 0,476 mmoles) en MeOH (5 mL) se añadieron cloruro de acetilo (0,338 mL, 4,76 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción se recogió en EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (20 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con NaCl ac. sat. (10 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (150 mg, 99 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₄H₁₆F₃NO₄ requiere: 319, encontrado: 320 [M+H]⁺.

Etapa 6: 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida

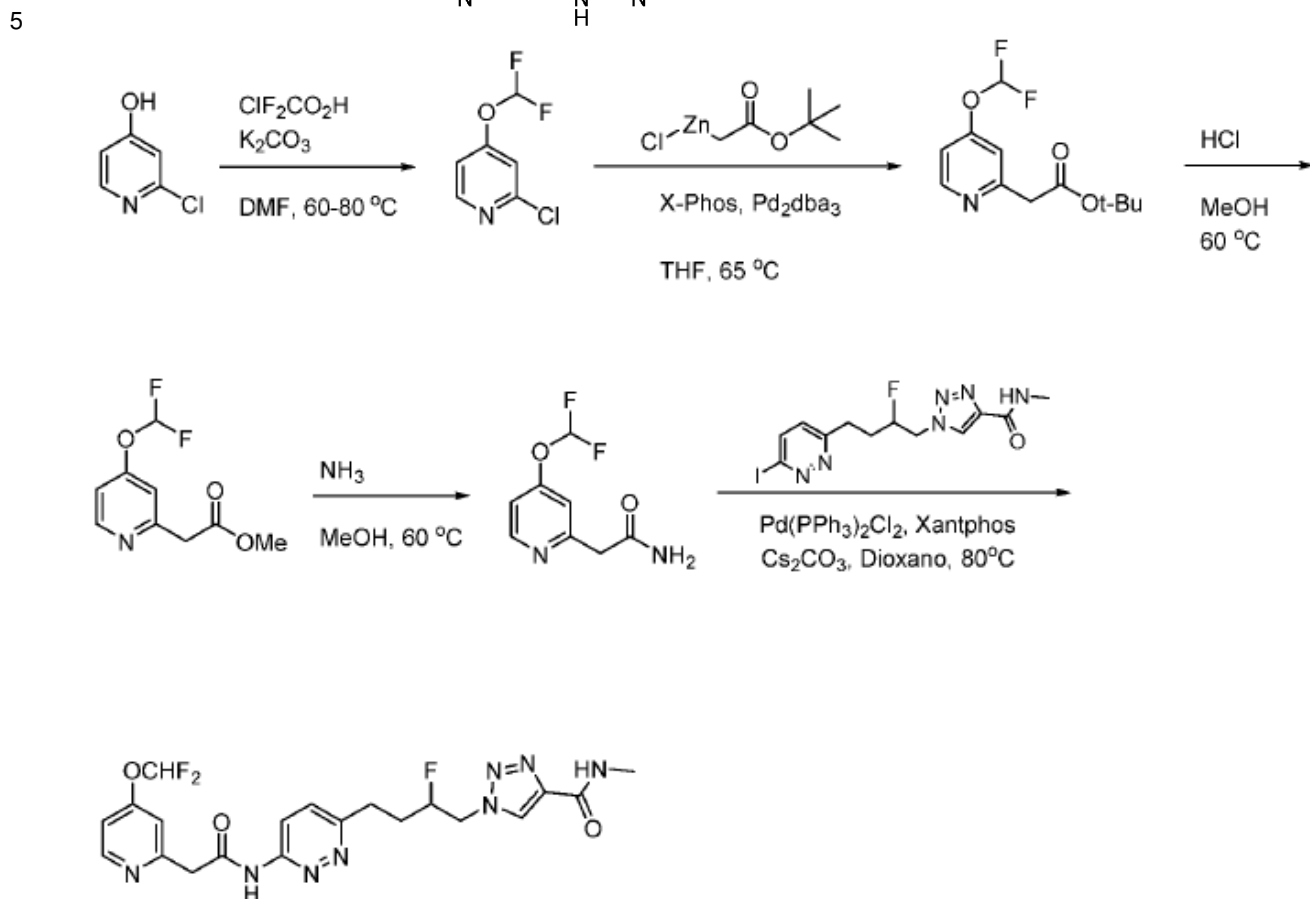
Una mezcla de 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetato de metilo (150 mg, 0,470 mmoles) y amoniaco en MeOH (7 M, 2,01 mL, 14,1 mmoles) se calentó en un tubo sellado a 80 °C durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (140 mg, 98 %), que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₃H₁₅F₃N₂O₃ requiere: 304, encontrado: 305 [M+H]⁺.

Etapa 7: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una disolución desgasificada de 2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetamida (22,6 mg, 0,0740 mmoles), (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (30 mg, 0,074 mmoles), (PPh₃)₂PdCl₂ (5,21 mg, 7,42 μmoles), Xantphos (8,59 mg, 0,0150 mmoles) y Cs₂CO₃ (48,4 mg, 0,148 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desecadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (10 mg, 19 %). MS (ES⁺) C₂₅H₂₈F₄N₆O₄ requiere: 580, encontrado: 581 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,60 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,37 - 8,32 (m, 2H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd,

J = 7,0 Hz, 2,6 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 3,91 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,23 - 2,02 (m, 2H).

Ejemplo 274: 1-(4-(6-(2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina.

A una disolución de 2-cloropiridin-4-ol (1,0 g, 7,7 mmoles) en DMF (8 mL) se añadieron K_2CO_3 (4,6 g, 33 mmoles) y ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (1,0 mL, 10 mmoles) (nota: ¡exotérmico!) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 h, después se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadió una cantidad adicional de ácido 2-cloro-2,2-difluoroacético (2,0 mL, 20 mmoles) y la mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C, después durante 30 min a 80 °C. La mezcla se dejó enfriar, se filtró, y el filtrado se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 50 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (157 mg, 11 % de rendimiento). MS (ES^+) $\text{C}_6\text{H}_4\text{ClF}_2\text{NO}$ requiere: 179, encontrado: 180 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo.

Una disolución desgasificada de 2-cloro-4-(difluorometoxi)piridina (300 mg, 1,67 mmoles), cloruro de (2-(*terc*-butoxi)-2-oxoetil)cinc(II) en Et_2O (0,5 M, 8,35 mL, 4,18 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (153 mg, 0,167 mmoles), y X-Phos (40 mg, 0,084 mmoles) en THF (3 mL) se agitó a 65 °C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y se añadió agua (50 mL) al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/ H_2O , B = TFA al 0,1 %/ MeCN ; Gradiente: B = 30 - 70 %; 16 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (19 mg, 3 % de rendimiento). MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ requiere: 259, encontrado: 204 $[\text{M}-(\text{t-Bu})+2\text{H}]^+$.

Etapa 3: 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetato de metilo.

A una disolución de 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetato de terc-butilo (20 mg, 0,077 mmoles) en MeOH (2,00 mL, 49,4 mmoles) se añadió cloruro de acetilo (0,055 mL, 0,77 mmoles) gota a gota durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 4 h y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (16 mg, 96 %). MS (ES⁺) C₉H₉F₂NO₃ requiere: 217, encontrado 218 [M+H]⁺.

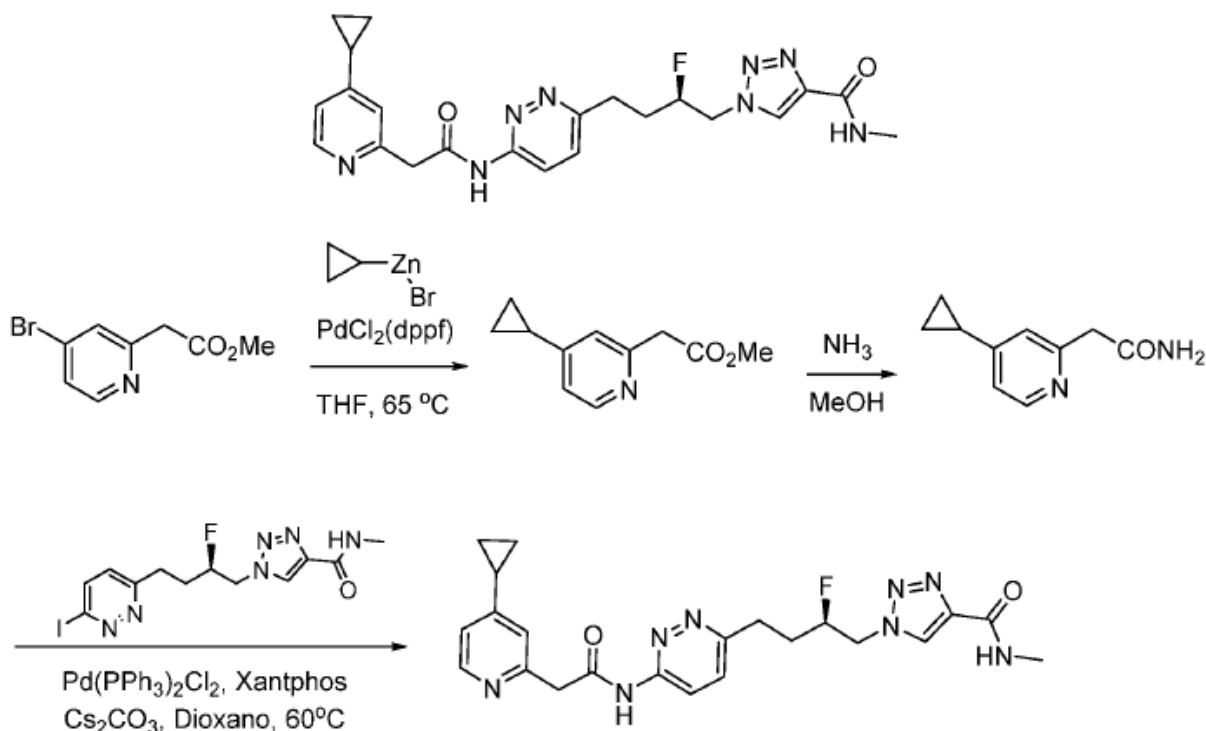
Etapa 4: 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida.

Se trató 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetato de metilo (16 mg, 0,074 mmoles) con amoniaco en MeOH (7 M, 1,0 mL, 7,0 mmoles), y la mezcla de reacción se selló en un recipiente de reacción y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar, después se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (12 mg, 81 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₈H₈F₂N₂O₂ requiere: 202, encontrado: 203 [M+H]⁺.

Etapa 5: 1-(4-(6-(2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una suspensión de 1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (24 mg, 0,059 mmoles), 2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamida (11 mg, 0,054 mmoles), Xantphos (6,0 mg, 0,010 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (6,0 mg, 0,0052 mmoles) y Cs₂CO₃ (56 mg, 0,17 mmoles) en 1,4-dioxano (1,5 mL) se desgasificó por burbujeo a través de ella de N₂ durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 5 h, después se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se disolvió en DMSO, se filtró y el filtrado se purificó directamente por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 40 %; 20 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₂₀H₂₁F₃N₈O₃ requiere: 478, encontrado: 479 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (m, 1H), 8,22 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 73 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,86-4,69 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,21-1,96 (m, 2H).

Ejemplo 275: (R)-1-(4-(6-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetato de metilo.

Una disolución desgasificada de 2-(4-bromopiridin-2-il)acetato de metilo (500 mg, 2,17 mmoles), bromuro de ciclopropilcinc(II) en THF (0,5 M, 2,17 mL, 10,9 mmoles) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (89 mg, 0,11 mmoles) se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NH₄Cl ac. sat. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₁H₁₃NO₂ requiere: 191, encontrado: 192 [M+H]⁺.

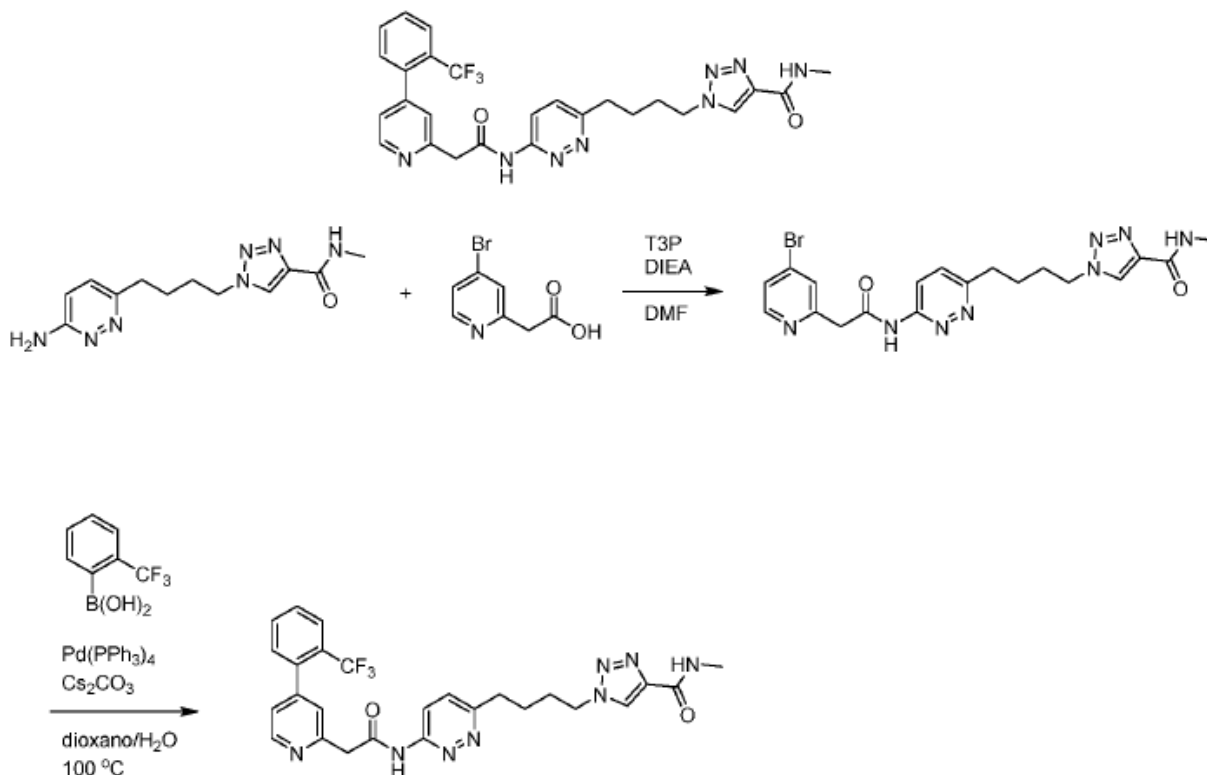
Etapa 2: 2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida.

5 A una disolución de 2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetato de metilo (415 mg, 2,17 mmoles) en MeOH (10 mL) se añadió amoníaco en MeOH (7 M, 12,4 mL, 86,8 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 d. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 20 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un líquido marrón oscuro (250 mg, 65 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₀H₁₂N₂O requiere: 176, encontrado: 177 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-1-(4-(6-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

10 Un vial se cargó con 2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamida (21,8 mg, 0,124 mmoles), (R)-1-(2-fluoro-4-(6-yodopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (50 mg, 0,12 mmoles), Cs₂CO₃ (81,0 mg, 0,247 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (11,7 mg, 0,0120 mmoles), Xantphos (14,3 mg, 0,0250 mmoles), y 1,4-dioxano (1,24 mL). La mezcla se evacuó y se volvió a llenar con N₂ tres veces, después se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con NH₄Cl ac. sat. y se extrajo con DCM. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa desecadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 30 %; 15 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (9,0 mg, 16 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₂H₂₅FN₈O₂ requiere: 452, encontrado: 453 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ 11,48 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,48 (q, *J* = 4,6, Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,03 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,77 (d, *J* = 5,7 Hz, 3H), 2,09 (m, 3H), 1,28 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

20 Ejemplo 605: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



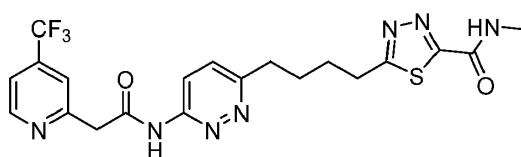
Etapa 1: 1-(4-(6-(2-(4-bromopiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

25 A una disolución de 1-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (2,0 g, 7,2 mmoles) y ácido 2-(4-bromopiridin-2-il)acético (1,6 g, 7,2 mmoles) en DMF (5 mL) se añadieron T3P® (50 % en peso en EtOAc, 9,2 g, 14 mmoles) y DIEA (2,7 g, 22 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 3 h, después se añadió agua (50 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1 g, 40 %). MS (ES⁺) C₁₉H₂₁BrN₈O₂ requiere: 473, encontrado: 474 [M+H]⁺.

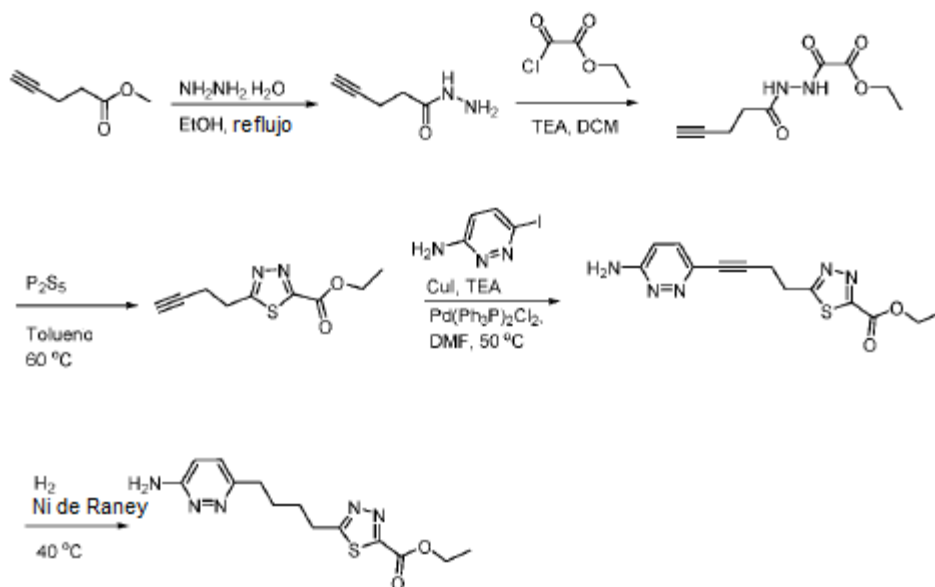
30 Etapa 2: N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5 A una disolución de 1-(4-(6-(2-(4-bromopiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (60 mg, 0,12 mmoles), ácido 2-(trifluorometil)fenilborónico (60 mg, 0,25 mmoles), y Pd(PPh₃)₄ (15 mg, 0,012 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) y agua (0,2 mL) se añadió Cs₂CO₃ (12,2 mg, 0,375 mmoles), y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió DMF (3 mL), la mezcla se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (28 mg, 42 %). MS (ES⁺) C₂₆H₂₅F₃N₈O₂ requiere: 538, encontrado: 539 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,63 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,75 (d, J=6 Hz, 3H), 2,89 (t, J=9,5 Hz, 3H), 4,14 (s, 2H), 4,45(t, J=8,5 Hz, 2H), 7,46 (m apar., 2H), 7,55 (s, 1H), 7,60 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,91 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,23(d, J=9,2 Hz, 1H), 8,45(m, 1H), 8,56(s, 1H), 8,68(d, J=6,5 Hz, 1H), 11,42(s, 1H).

Ejemplo 229: N-metil-5-(4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.



Etapas 1 a 5



15

Etapa 1: pent-4-inohidrazida.

Una mezcla de pent-4-inoato de metilo (100 g, 510 mmoles) e hidrato de hidrazina (100 mL, 1.530 mmoles) en EtOH (800 mL) se agitó a reflujo bajo Ar durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se azeotropó con tolueno (2 x 250 mL), para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (61 g, 100 %), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. MS (ES⁺) C₅H₈N₂O requiere: 112, encontrado: 113[M+H]⁺.

20

Etapa 2: 2-oxo-2-(2-pent-4-inoilhidrazinil)acetato de etilo.

A una mezcla de pent-4-inohidrazida (25,0 g, 223 mmoles) y TEA (62,1 mL, 446 mmoles) en DCM (500 mL) a 0 °C se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (27,4 mL, 246 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 30 min, después se filtró, se lavó con DCM (2 x 20 mL). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (60 g, >100 %), que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) C₉H₁₂N₂O₄ requiere: 212, encontrado: 213[M+H]⁺.

25

Etapa 3: 5-(but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

Una mezcla de 2-oxo-2-(2-pent-4-inoilhidrazinil)acetato de etilo (17,5 g, 8,20 mmoles) en tolueno (350 mL) se agitó a 60 °C durante 15 min, después se añadió P₂S₅ (20 g, 9,0 mmoles) en partes. La mezcla se agitó a 60 °C durante 15 min, después se dejó enfriar hasta RT. La capa de tolueno se separó, y el residuo restante se recogió en NaHCO₃ ac. sat. (25 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 180 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 18 % al 30 % en éter de petróleo) para

30

rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (3,9 g, 22 %). MS (ES⁺) C₉H₁₀N₂O₂S requiere: 210, encontrado: 211 [M+H]⁺.

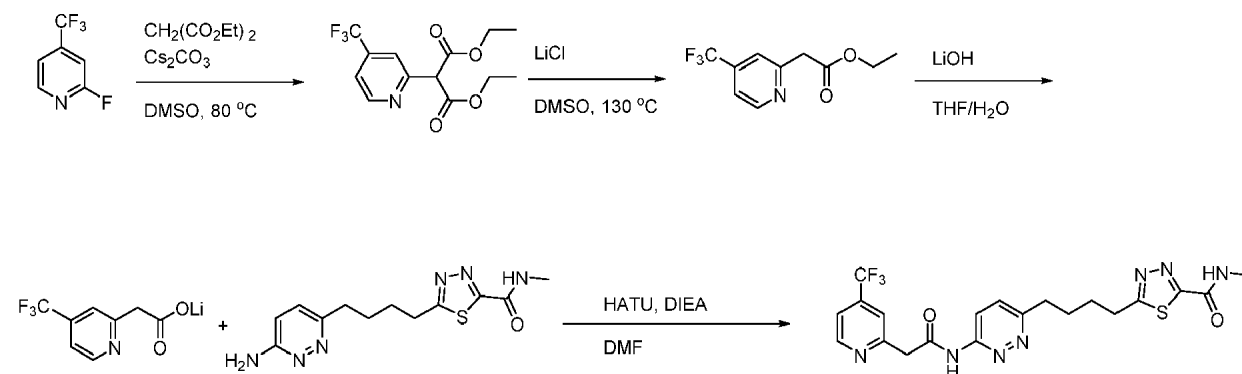
Etapas 4: 5-(4-(6-aminopiridazin-3-il)but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

5 Una mezcla de 5-(but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (13,6 g, 64,8 mmoles), 6-yodopiridazin-3-amina (15,0 g, 68,0 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,55 g, 6,50 mmoles), yoduro de cobre (I) (2,47 g, 1,30 mmoles) y TEA (27,0 mL, 194 mmoles) en THF (200 mL) bajo Ar se agitó a 50 °C durante 1 h, después se filtró a través de una columna corta de gel de SiO₂, lavando con THF (500 mL) y 4:1 v:v DCM/EtOH (800 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para rendir 44 g de un aceite marrón, que se lavó con Et₂O (200 mL X 2) y 8:1 v:v Et₂O/EtOAc (200 mL). El aceite marrón resultante se trituró con EtOH al 95 % (20 mL) y agua (160 mL), el sólido se retiró por filtración, y el filtrado se extrajo con DCM (150 mL X 3). Las capas orgánicas finales combinadas se concentraron bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un aceite marrón (18,9 g, 96 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₃N₅O₂S requiere: 303, encontrado: 304 [M+H]⁺.

Etapas 5: 5-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

15 Un recipiente de reacción que contenía 5-(4-(6-aminopiridazin-3-il)but-3-inil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (18,9 g, 62,4 mmoles) y Ni de Raney (9,0 g) en EtOH (800 mL) se cargó con H₂ tres veces, se agitó a 40 °C durante 1,5 h, se purgó con N₂, se filtró, se lavó con EtOH caliente (400 mL, 70-80 °C), y se concentró bajo presión reducida para rendir 16 g de un aceite marrón. A este aceite, se añadieron 40 mL de EtOAc, la mezcla se agitó durante 10 min, después se añadió Et₂O (200 mL) lentamente. La mezcla se agitó a RT durante 30 min, y el sólido se aisló por filtración, se lavó con 1:5 v:v EtOAc/Et₂O (2 x 20), y se secó para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (11,6 g, 61 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₇N₅O₂S requiere: 307, encontrado: 308[M+H]⁺.

Etapas 6 a 9



Etapas 6: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo.

25 A una disolución de 2-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (25 g, 0,15 moles) en DMSO (200 mL) se añadieron Cs₂CO₃ (97,5 g, 0,300 moles) y malonato de dietilo (48 g, 0,30 moles), y la mezcla se agitó bajo N₂ a 80 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se filtró, y el filtrado se trató con DCM (200 mL). El compuesto del título crudo cristalizó de la disolución como un sólido blanco, que se usó sin más purificación (40 g, 87 %). MS (ES⁺) C₁₃H₁₄F₃NO₄ requiere: 305, encontrado: 306 [M+H]⁺.

Etapas 7: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo.

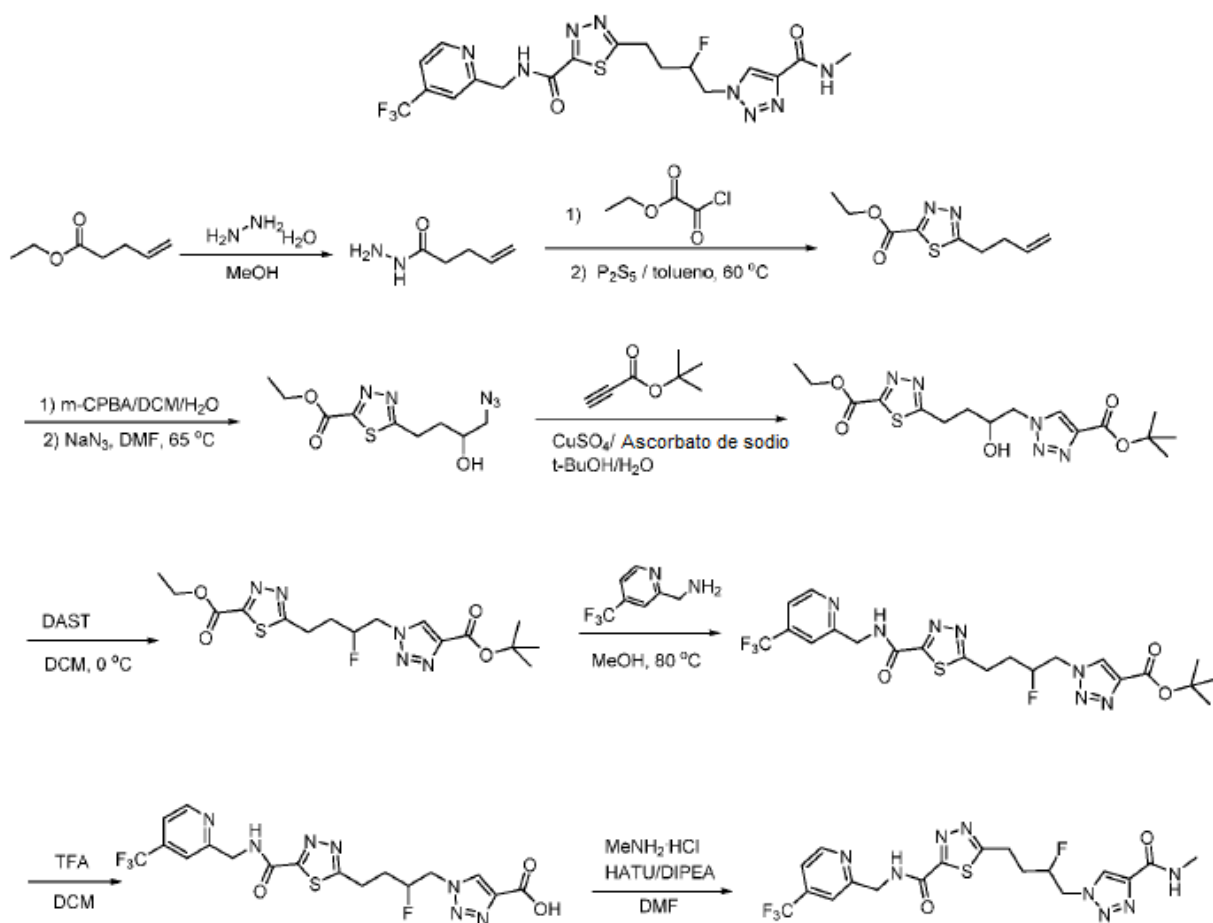
30 A una disolución de 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)malonato de dietilo (4,7 g, 0,015 moles) en DMSO (30 mL) se añadió cloruro de litio (1,9 g, 0,046 moles) y la disolución se agitó bajo N₂ a 130 °C durante 3 h, después se dejó enfriar hasta RT y se trató con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 9 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,7 g, 49 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₀F₃NO₂ requiere: 233, encontrado: 234 [M+H]⁺.

Etapas 8: 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de etilo y litio.

40 Se disolvió hidróxido de litio (0,610 g, 14,4 mmoles) en etanol (20 mL), después se añadió 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato (1,7 g, 7,2 mmoles) lentamente, y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido amarillo, que se usó sin más purificación (1,3 g, 86 %). MS (ES⁺) C₈H₆F₃NO₂ requiere: 205, encontrado: 206 [M+H]⁺.

Etapas 9: 2,2,2-trifluoroacetato de N-metil-5-(4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

- 5 A una disolución de 2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetato de litio crudo (21,7 mg, 0,103 mmoles) en DMF (0,5 mL) se añadieron 5-(4-(6-aminopiridazin-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (30 mg, 0,10 mmoles), HATU (42,9 mg, 0,113 mmoles) y DIEA (0,054 mL, 0,31 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 10 - 50 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (3 mg, 5 %). MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₃N₇O₂S requiere: 479, encontrado: 480 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,2 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,95 - 1,85 (m, 4H).
- 10 Ejemplo 508: 5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.



Etapa 1: pent-4-enohidrazida.

- 15 Se añadió hidrato de hidrazina (7,60 g, 152 mmoles) a una disolución de pent-4-enoato de etilo (19,5 g, 152 mmoles) en 120 mL de MeOH. La mezcla se agitó a RT durante 48 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11 g, 64 %). MS (ES⁺) C₅H₁₀N₂O requiere: 114, encontrado: 115[M+H]⁺.

Etapa 2: 5-(but-3-enil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

- 20 A una mezcla de pent-4-enohidrazida (1,14 g, 10,0 mmoles) y TEA (2,1 mL, 15 mmoles) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C se añadió lentamente cloruro de oxalil etilo (1,34 mL, 12,0 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tolueno (20 mL). Se añadió P₂S₅ (4,44 g, 20,0 mmoles), y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,6 g, 76 %). MS (ES⁺) C₉H₁₂N₂O₂S requiere: 212, encontrado: 213[M+H]⁺.

Etapa 3: 5-(4-azido-3-hidroxibutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

5 A una mezcla de 5-(but-3-enil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 47,2 mmoles) y NaHCO₃ (40,0 g, 476 mmoles) en 10:1 v:v DCM/agua (220 mL) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (10,0 g, 56,6 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 40 min, después se añadió ácido m-cloroperbenzoico adicional (6,00 g, 37,8 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 2 h, después se añadió ácido m-cloroperbenzoico adicional (8,00 g, 47,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h, después se paró con agua y se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂SO₃ ac. sat. y NaHCO₃ ac. sat., se secaron y se concentraron bajo presión reducida para rendir un producto crudo, que se disolvió en 80 mL de DMF. A la disolución se añadió lentamente NaN₃ (9,20 g, 142 mmoles). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 h, después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat., se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 25 % al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (10 g, 26 %). MS (ES⁺) C₉H₁₃N₅O₃S requiere: 271, encontrado: 272[M+H]⁺.

Etapa 4: 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxibutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

15 Una mezcla de 5-(4-azido-3-hidroxibutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (1,0 g, 3,7 mmoles), propionato de terc-butilo (558 mg, 4,40 mmoles), CuSO₄ (200 mg) y ascorbato de sodio (400 mg) en 1:1 v:v t-BuOH/agua (20 mL) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua, después se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (1,4 g, 96 %). MS (ES⁺) C₁₆H₂₃N₅O₅S requiere: 397, encontrado: 420[M+Na]⁺.

Etapa 5: 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo.

20 A una mezcla de 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-hidroxibutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (1,4 g, 3,5 mmoles) y piridina (0,150 mL, 1,86 mmoles) en DCM (30 mL) a 0 °C se añadió lentamente DAST (2,27 g, 14,1 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se añadió lentamente a una disolución saturada enfriada en hielo de NaHCO₃, después se extrajo con DCM (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja (440 mg, 31 %). MS (ES⁺) C₁₆H₂₂FN₅O₄S requiere: 399, encontrado: 422[M+Na]⁺.

30 Las siguientes etapas indican la preparación del Ejemplo 508 racémico. Para la preparación del Ejemplo 220 y Ejemplo 221 enantioméricamente enriquecidos, se realizó una separación quiral en esta etapa y los productos se procesaron usando el mismo procedimiento general. El 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo se separó en sus enantiómeros separados usando separación SFC quiral (columna: IC 4,6*150 mm 5µm; disolvente: MeOH). Los enantiómeros se asignan arbitrariamente en los productos finales.

Etapa 6: 1-(2-fluoro-4-(5-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

35 Una mezcla de 5-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,38 mmoles) y (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (100 mg, 0,56 mmoles) en MeOH (2 mL) se agitó a 80 °C durante 3 d en un tubo sellado. La mezcla se concentró bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (195 mg, 98 %). MS (ES⁺) C₂₁H₂₃F₄N₇O₃S requiere: 529, encontrado: 530[M+H]⁺.

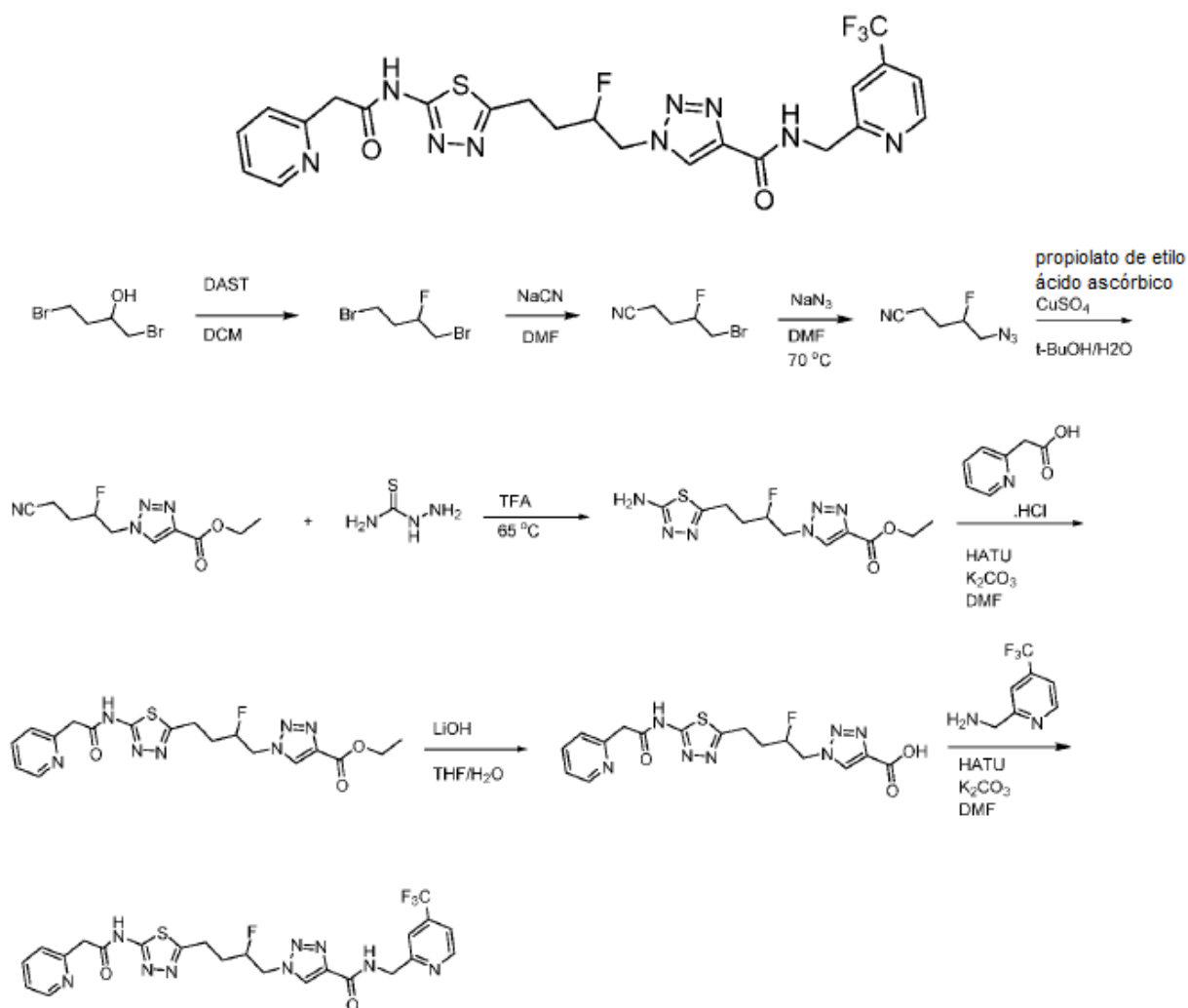
Etapa 7: ácido 1-(2-fluoro-4-(5-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

40 Se añadió TFA (2 mL) a una disolución de 1-(2-fluoro-4-(5-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (195 mg, 0,370 mmoles) en DCM (3 mL). La mezcla se agitó a RT durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió MeOH al residuo, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (170 mg, 98 %). MS (ES⁺) C₁₇H₁₅F₄N₇O₃S requiere: 473, encontrado: 474[M+H]⁺.

45 Etapa 8: 5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida.

50 Una mezcla de ácido 1-(2-fluoro-4-(5-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40 mg, 0,085 mmoles), hidrocloreuro de metilamina (9,0 mg, 0,13 mmoles), HATU (48 mg, 0,13 mmoles) y DIEA (33 mg, 0,25 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a RT durante 2 h, después se trató con agua. El precipitado se aisló por filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 49 %). MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₄N₈O₂S requiere: 486, encontrado: 487 [M+H]⁺; 1H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,88-4,73 (m, 2H), 4,70 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 (s apar., 2H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,36-2,07 (m, 2H).

55 Ejemplo 540: 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 1,4-dibromo-2-fluorobutano.

5 A una disolución de 1,4-dibromobutan-2-ol (50,0 g, 216 mmoles) en DCM (200 mL) a 0-5 °C se añadió DAST (38,2 g, 237 mmoles). La mezcla se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 16 h. La mezcla se añadió a una disolución de NaHCO₃ ac. sat. (200 mL) a 0-5 °C y se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (300 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el presunto compuesto del título como un aceite amarillo (40,0 g, 80 %).

Etapa 2: 5-bromo-4-fluoropentanitrilo.

10 Una disolución de 1,4-dibromo-2-fluorobutano (5,0 g, 21 mmoles) y NaCN (1,05 g, 21,0 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 16 h. Se añadió agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un aceite amarillo (3,78 g, 100 %).

Etapa 3: 5-azido-4-fluoropentanitrilo.

15 Una disolución de 5-bromo-4-fluoropentanitrilo (540 mg, 3,00 mmoles) y azida de sodio (195 mg, 3,00 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título como una disolución, que se usó en la siguiente etapa sin purificación (426 mg asumidos, 100 % crudo).

Etapa 4: 1-(4-ciano-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

20 Una disolución de 5-azido-4-fluoropentanitrilo crudo (426 mg, 3,00 mmoles), propionato de etilo (441 mg, 4,50 mmoles) ácido L-(+)-ascórbico (192 mg, 0,970 mmoles) y CuSO₄·5H₂O (86 mg, 0,34 mmoles) en 1:1 v:v *t*-BuOH/agua (20 mL) se agitó a RT durante 3 h, después se extrajo con EtOAc (3 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo

presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (450 mg, 62 %). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃FN₄O₂ requiere: 240, encontrado: 241 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(4-ciano-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

5 Una disolución de 1-(4-ciano-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (450 mg, 1,88 mmoles) e hidrazinacarbotoamida (341 mg, 3,75 mmoles) en TFA (5 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y al residuo se añadió NaHCO₃ ac. sat. (20 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido amarillo, que se lavó con agua (20 mL) y Et₂O (30 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 33 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₅FN₆O₂S requiere: 314, encontrado: 315 [M+H]⁺.

10 Etapas 6: 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

15 Una disolución de 1-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (160 mg, 0,50 mmoles), hidrocloreto del ácido 2-(piridin-2-il)acético (87 mg, 0,50 mmoles), HATU (285 mg, 0,75 mmoles) y K₂CO₃ (207 mg, 1,50 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), después se extrajo con 10:1 v:v DCM/MeOH (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (194 mg, 89 %). MS (ES⁺) C₁₈H₂₀FN₇O₃S requiere: 433, encontrado: 434 [M+H]⁺.

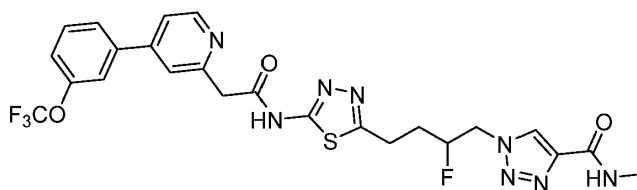
Etapas 7: ácido 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

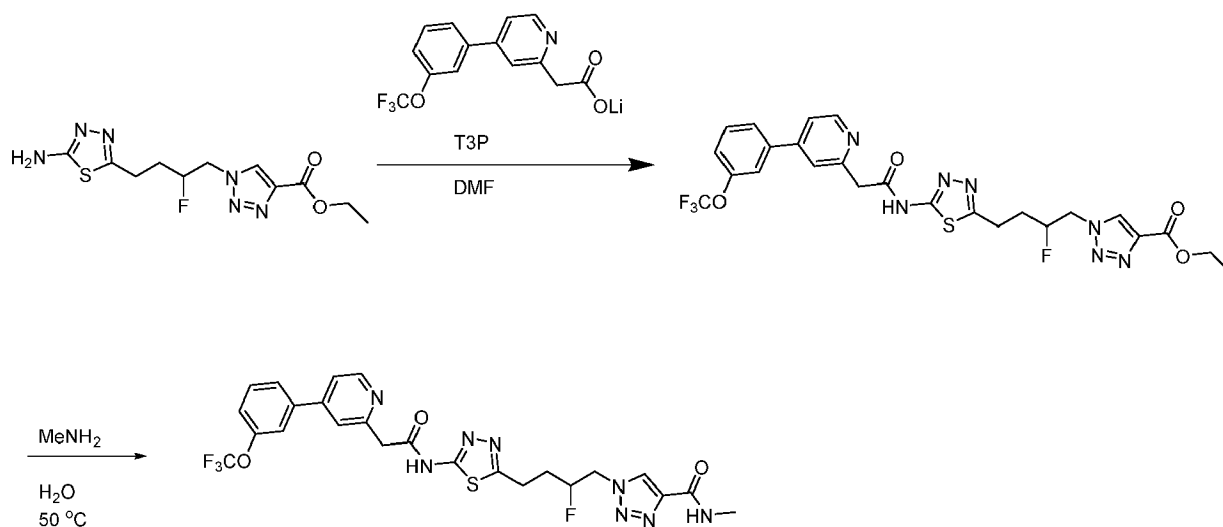
20 Una disolución de 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (150 mg, 0,35 mmoles) y LiOH (17 mg, 0,70 mmoles) en 1:1 v:v THF/H₂O (5 mL) se agitó a RT durante 16 h. El disolvente se eliminó, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 66 %). MS (ES⁺) C₁₆H₁₆FN₇O₃S requiere: 405, encontrado: 406 [M+H]⁺.

25 Etapas 8: 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

30 Una disolución de ácido 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (41 mg, 0,10 mmoles), (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (18 mg, 0,10 mmoles), HATU (57 mg, 0,15 mmoles) y K₂CO₃ (42 mg, 0,30 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 45 %). MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₄N₉O₂S requiere: 563, encontrado: 564 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,83 (br s, 1H), 9,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,74 - 7,62 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 5,06 (m, 1H), 4,89 - 4,65 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,25 - 1,98 (m, 2H).

35 Ejemplo 397: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.





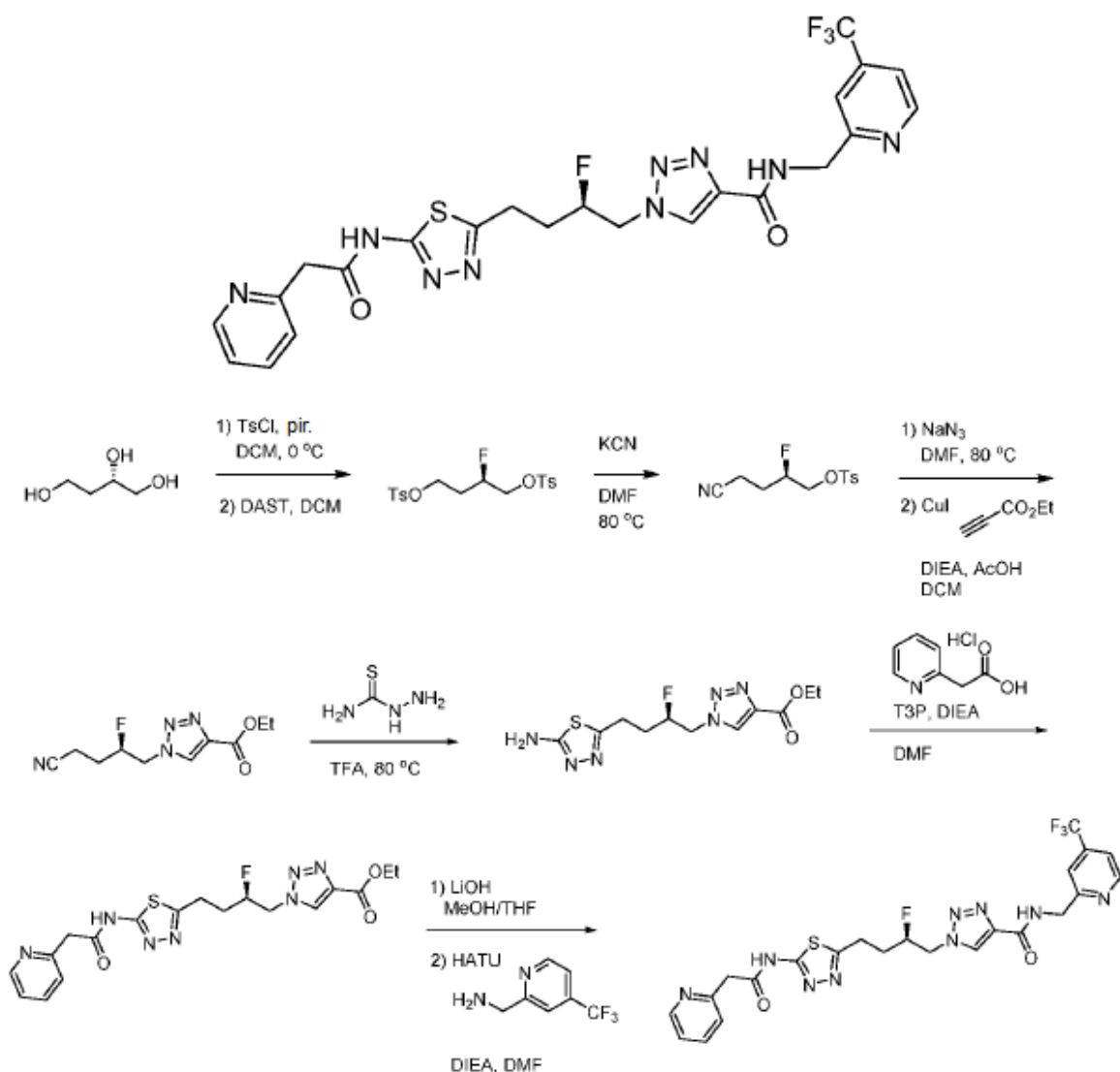
Etapa 1: 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

5 A una suspensión de 2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de litio (0,104 g, 0,343 mmoles) y 1-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (0,073 g, 0,23 mmoles) en DMF (2 mL) a 0 °C se añadió T3P® (50 % en peso en DMF, 0,55 mL, 0,86 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, después 1 h a RT. La mezcla amarilla anaranjada brillante resultante se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 2 % al 5 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido
10 amarillo (67 mg, 49 % de rendimiento). MS(ES⁺) C₂₅H₂₃F₄N₇O₄S requiere: 593, encontrado: 594 [M+H]⁺.

Etapa 2: 2,2,2-trifluoroacetato de 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

15 A una disolución de 1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (10 mg, 0,017 mmoles) en 1,4-dioxano (0,2 mL) se añadió metilamina ac. (al 40 % p/v, 0,10 mL, 1,3 mmoles) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó directamente por HPLC preparativa desencadenada por masa (Fase móvil: A = TFA al 0,1 %/H₂O, B = TFA al 0,1 %/MeCN; Gradiente: B = 30-70 %; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanco (7,0 mg, 60 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₄H₂₂F₄N₈O₃S requiere: 578, encontrado: 579 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,74 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,87 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,85-4,69 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,76 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,21-1,96 (m, 2H).

20 Ejemplo 250: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: bis(4-metilbencenosulfonato) de (S)-2-hidroxitbutano-1,4-diilo.

A una disolución enfriada a 0 °C de (S)-butano-1,2,4-triol (2,10 mL, 23,6 mmoles) en DCM (47 mL) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (11,2 g, 58,9 mmoles) seguido de piridina (5,69 mL, 70,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 12 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO_2 (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (4,98 g, 51 % de rendimiento). MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{S}_2$ requiere: 414, encontrado: 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: bis(4-metilbencenosulfonato) de (R)-2-fluorobutano-1,4-diilo.

A una disolución enfriada a 0 °C de bis(4-metilbencenosulfonato) de (S)-2-hidroxitbutano-1,4-diilo (4,98 g, 12,0 mmoles) en DCM (60 mL) se añadió DAST (2,39 mL, 18,1 mmoles) y la mezcla resultante se agitó mientras se calentaba hasta RT durante 4 h. La mezcla se filtró a través de un tapón de gel de SiO_2 , eluyendo con EtOAc. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido rojo (4,29 g, 85 % de rendimiento). MS (ES^+) $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FO}_6\text{S}_2$ requiere: 416, encontrado: 439 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 3: 4-metilbencenosulfonato de (R)-4-ciano-2-fluorobutilo.

A una disolución de bis(4-metilbencenosulfonato) de (R)-2-fluorobutano-1,4-diilo (4,29 g, 10,3 mmoles) en DMF (24 mL) se añadió KCN (0,957 g, 14,7 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 4 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se diluyó con EtOAc (24 mL), y se filtró a través de un tapón de gel de SiO_2 , eluyendo con EtOAc (50 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,41 g, 86 % de rendimiento). MS (ES^+) $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FNO}_3\text{S}$ requiere: 271, encontrado: 294 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapa 4: (R)-1-(4-ciano-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

5 A una disolución de 4-metilbencenosulfonato de (R)-4-ciano-2-fluorobutilo (2,4 g, 8,8 mmoles) en DMF (8,9 mL) se añadió NaN₃ (0,690 g, 10,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta RT y se diluyó con DCM (88 mL). Se añadieron DIEA (0,153 mL, 0,879 mmoles), propionato de etilo (1,34 mL, 13,2 mmoles), y AcOH (0,050 mL, 0,879 mmoles) a la mezcla de reacción. Después, se añadió yoduro de cobre (I) (0,084 g, 0,44 mmoles) y la mezcla se agitó durante 15 h a RT. La reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja claro (675 mg, 32 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₀H₁₃FN₄O₂ requiere: 240, encontrado: 241 [M+H]⁺.

10 Etapa 5: (R)-1-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

15 A una suspensión de (R)-1-(4-ciano-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (675 mg, 2,81 mmoles) en TFA (14 mL) se añadió hidrazinacarbotoamida (307 mg, 3,37 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (550 mg, 62 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₅FN₆O₂S requiere: 314, encontrado: 315 [M+H]⁺. La pureza enantiomérica se analizó por SFC quiral (MeOH al 30 %/CO₂ con NH₄OH al 0,5 %, columna ChiralPak IC, 4,6 x 150 mm, 5 µm, 3 mL/min), lo que indicó >98 % ee.

Etapa 6: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo.

20 A una disolución a 0 °C de (R)-1-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,318 mmoles) e hidrocloreto del ácido 2-(piridin-2-il)acético (61 mg, 0,35 mmoles) en DMF (1,59 mL) se añadió trietilamina (0,133 mL, 0,954 mmoles) y, después de 5 min de agitación, se añadió T3P® (50 % en peso en DMF, 0,284 mL, 0,477 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a RT durante 15 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 10 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (123 mg, 89 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₈H₁₀FN₇O₃S requiere: 433, encontrado: 434 [M+H]⁺.

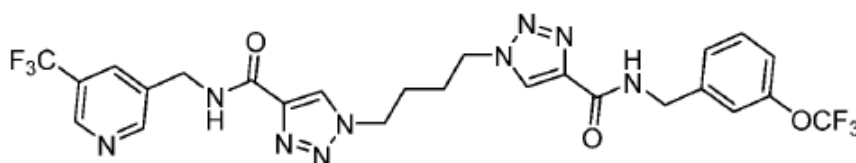
Etapa 7: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de litio.

30 A una disolución de (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de etilo (123 mg, 0,284 mmoles) en MeOH (0,284 mL) y THF (1,135 mL) se añadió LiOH ac. (2,0 M, 0,17 mL, 0,34 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (126 mg, >100 % de rendimiento), que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₆H₁₆FN₇O₃S requiere: 405, encontrado: 406 [M+H]⁺.

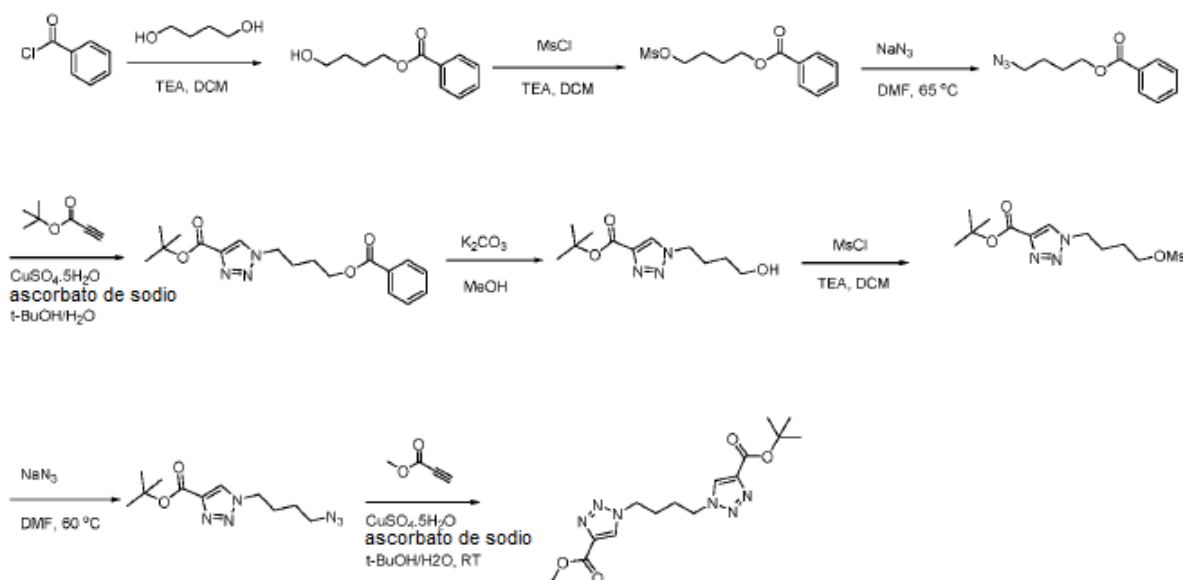
Etapa 8: (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

35 A una suspensión de (R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de litio (126 mg, 0,306 mmoles), HATU (175 mg, 0,459 mmoles), y dihidrocloreto de (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (92 mg, 0,37 mmoles) en DMF (1,53 mL) se añadió DIEA (0,160 mL, 0,919 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 72 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se adsorbió en Celite® y se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 0 % al 10 % en DCM con NH₄OH al 1 %) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón oscuro (51 mg, 30 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₃H₂₁F₄N₉O₂S requiere: 563, encontrado: 564 [M+H]⁺; ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,72 (s, 1H), 9,23 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,77 (t apar., J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (t apar., J = 6,3 Hz, 1H), 5,08 (m, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 2H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,22 - 3,10 (m, 2H), 2,26 - 1,98 (m, 2H).

45 Ejemplo 80: N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1-(4-(4-(((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapas 1 a 8



Etapa 1: benzoato de 4-hidroxibutilo.

5 A una disolución agitada de 1,4-butanodiol (82,60 mL, 931,2 mmoles) y TEA (43,26 mL, 310,4 mmoles) en DCM (750 mL) a 0 °C se añadió cloruro de benzoilo (36 mL, 31 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 6 h antes de pararla con NaHCO₃ ac. sat. (150 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NH₄Cl ac. sat. (150 mL) y agua (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc del 9 % al 50 % en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (49,6 g; 82 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₄O₃ requiere: 194, encontrado: 195 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: benzoato de 4-metilsulfoniloxibutilo.

15 A una disolución agitada de benzoato de 4-hidroxibutilo (20,0 g, 103 mmoles) y TEA (28,70 mL, 205,9 mmoles) en DCM (300 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (11,95 mL, 154,5 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 6 h antes de pararla con NaHCO₃ ac. sat. (120 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con NaCl ac. sat. (150 mL x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para obtener el compuesto del título como un aceite incoloro (28,02 g; 100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,91-1,93 (m, 4H), 3,01 (s, 3H), 4,29-4,38 (m, 4H), 7,42-8,04 (m, 5H).

Etapa 3: benzoato de 4-azidobutilo.

20 Se disolvió benzoato de 4-metilsulfoniloxibutilo (42,06 g, 154,4 mmoles) en DMF (300 mL). Se añadió NaN₃ (20,28 g, 308,9 mmoles) cuidadosamente. La disolución se calentó lentamente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con Et₂O (600 mL), después se lavó con agua (3 x 90 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo, que se usó sin más purificación (33,86 g; 100 % de rendimiento). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,74-1,89 (m, 4H), 3,37 (t, 2H), 4,35 (t, 2H), 7,42-8,05 (m, 5H).

25 Etapa 4: 1-(4-benzoiloxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

A una disolución de 1-(4-azidobutil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]triazol-4-carboxamida (12,0 g, 54,7 mmoles) en *t*-BuOH (100 mL) y agua (100 mL) se añadieron CuSO₄·5H₂O (1,38 g, 5,47 mmoles), sal de sodio del ácido L-ascórbico (2,20 g, 11,0 mmoles) y terc-butil prop-2-inoato (8,29 g, 65,7 mmoles). La suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la capa orgánica, se diluyó con agua enfriada

en hielo, y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (18,1 g; 96 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₈H₂₃N₃O₄ requiere: 345, encontrado: 346 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(4-hidroxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

5 A una disolución de 1-(4-benzoiloxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo (31 g; 90 mmoles) en MeOH (300 mL) se añadió K₂CO₃ (12,40 g, 89,75 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 4 h, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH del 2 % al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo claro (9,27 g, 43 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₁H₁₉N₃O₃ requiere: 241, encontrado: 242 [M+H]⁺.

10 Etapas 6: 1-(4-metilsulfoniloxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

15 A una disolución agitada de 1-(4-hidroxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo (8,8 g, 36 mmoles) y TEA (10,17 mL, 72,94 mmoles) en DCM (120 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (4,23 mL, 54,7 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 30 min antes de pararla con NaHCO₃ ac. sat. (90 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (80 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro, que se usó sin más purificación (11,27 g; 97 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₂H₂₁N₃O₅S requiere: 319, encontrado: 320[M+H]⁺.

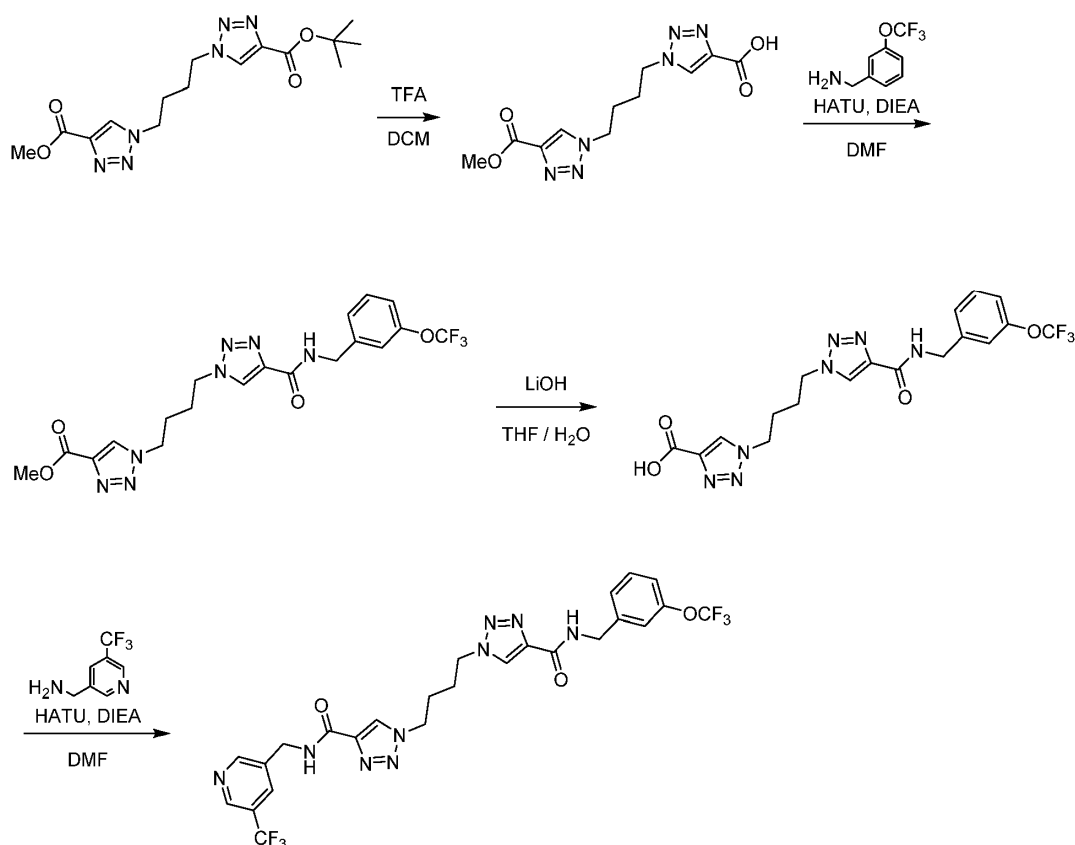
Etapas 7: 1-(4-azidobutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

20 Se disolvió 1-(4-metilsulfoniloxibutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo (11,27 g, 35,29 mmoles) en DMF (80 mL). Se añadió NaN₃ (4,63 g, 70,6 mmoles) cuidadosamente. La disolución se calentó lentamente hasta 60 °C y se agitó durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar hasta RT, se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con Et₂O (250 mL), después se lavó con agua (3 x 60 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo (9,1 g; 97 % de rendimiento), que se usó sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61 (m, 11H), 2,03 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 8,01 (s, 1H).

Etapas 8: 1-(4-(4-(terc-butoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.

30 A una disolución de 1-(4-azidobutil)triazol-4-carboxilato de terc-butilo (9,1 g, 34 mmoles) en *t*-BuOH (40 mL) y agua (40 mL) se añadieron CuSO₄·5H₂O (862 mg, 3,42 mmoles), sal de sodio del ácido L-ascórbico (1,37 g, 6,83 mmoles) y prop-2-inoato de metilo (2,87 g, 34,2 mmoles). La suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la capa orgánica, se diluyó con agua enfriada en hielo, y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (9,64 g; 81 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₅H₂₂N₆O₄ requiere: 350, encontrado: 351 [M+H]⁺.

Etapas 9 a 12



Etapa 9: ácido 1-(4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

- 5 A una disolución a 0 °C de 1-(4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,85 mmoles) en DCM (28 mL) se añadió gota a gota TFA (4,40 mL, 57,1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 4 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se azeotropó con tolueno (3 x 25 mL), para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó sin más purificación. MS (ES⁺) C₁₁H₁₄N₆O₄ requiere: 294, encontrado: 295 [M+H]⁺.

Etapa 10: 1-(4-(4-((3-(trifluorometoxi)bencil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.

- 10 A una disolución de ácido 1-(4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico crudo (840 mg, 2,85 mmoles) en DMF (28 mL) se añadieron (3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (0,650 mL, 3,43 mmoles), HATU (1,3 g, 3,4 mmoles), y DIEA (0,750 mL, 4,28 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título como un polvo blanquecino (700 mg, 52 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₉H₂₀F₃N₇O₄ requiere: 467, encontrado: 468 [M+H]⁺.

- 15 Etapa 11: ácido 1-(4-(4-((3-(trifluorometoxi)bencil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

- 20 A una disolución de 1-(4-(4-((3-(trifluorometoxi)bencil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,214 mmoles) en THF (1,8 mL) y agua (0,18 mL) se añadió LiOH (51 mg, 2,1 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 4 h. La disolución se neutralizó con HCl en MeOH (1,25 M, 1,7 mL, 2,12 mmoles) y la mezcla se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo como un sólido blanco (96 mg, 99 %), que se usó como estaba. MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₃N₇O₄ requiere: 453, encontrado: 454 [M+H]⁺.

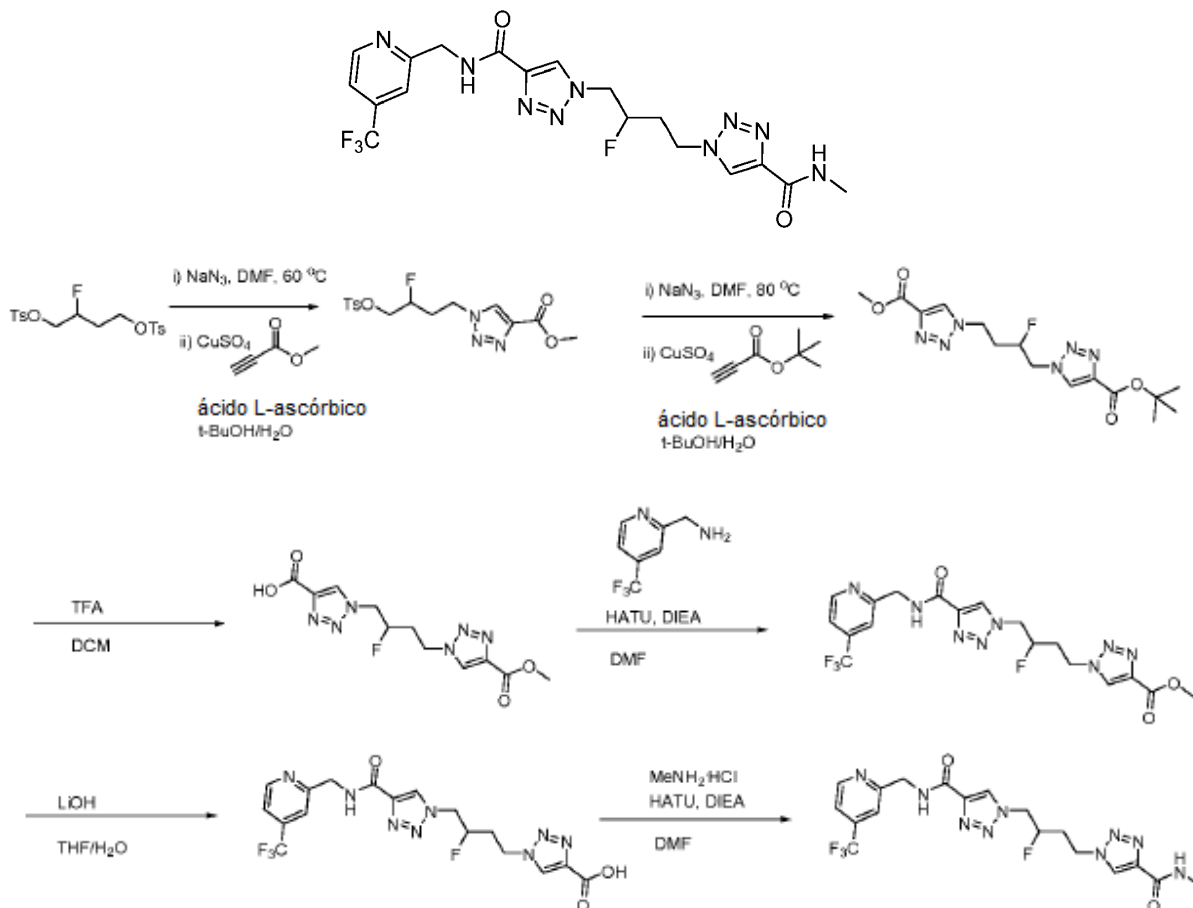
Etapa 12: N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1-(4-(4-(((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 25 A una disolución de ácido 1-(4-(4-((3-(trifluorometoxi)bencil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (194 mg, 0,428 mmoles) en DMF (4,3 mL) se añadieron dihidrocloruro de (5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanamina (117 mg, 0,471 mmoles), HATU (244 mg, 0,642 mmoles) y DIEA (0,262 mL, 1,49 mmoles). La mezcla resultante se agitó a RT durante 18 h. El sólido precipitado se recogió por filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg, 69 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₅H₂₃F₆N₉O₃ requiere: 611, encontrado: 612,5 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,27 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 9,19 (t, *J* = 6,3 Hz,

1H), 8,89 - 8,82 (m, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,12 (t apar., $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,45 (t apar., $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,24(m, 1H), 4,56 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,50 - 4,39 (m, 6H), 1,87 - 1,77 (m, 4H).

Ejemplo 475: 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoi)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5



Etapas 1: 1-(3-fluoro-4-(tosiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.

Una mezcla de bis(4-metilbenzenosulfonato) de 2-fluorobutano-1,4-diilo (20 g, 48 moles), NaN_3 (3,1 g, 48 mmoles), y DMF (100 mL) se agitó a 60 °C durante 16 h, después se añadió agua (500 mL). La mezcla se extrajo con DCM (800 mL), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió 1:1 v:v *t*-BuOH/agua (200 mL), propiolato de metilo (4,0 g, 48 mmoles), CuSO_4 (1,2 g, 7,5 mmoles), y ácido L-ascórbico (2,4 g, 14 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (150 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (12 g, 60 %). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S}$ requiere: 371, encontrado: 372 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

15 Etapas 2: 1-(2-fluoro-4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 1-(3-fluoro-4-(tosiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (8,9 g, 24 mmoles), NaN_3 (1,56 g, 24,0 mmoles), y DMF (50 mL) se agitó a 80 °C durante 16 h, después se añadió agua (500 mL). La mezcla se extrajo con DCM (600 mL), y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió 1:1 v:v *t*-BuOH/agua (200 mL), propiolato de terc-butilo (3,0 g, 24 mmoles), CuSO_4 (0,60 g, 3,8 mmoles), y ácido L-ascórbico (1,2 g, 6,8 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (150 mL), la mezcla se agitó durante 30 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (7 g, 80 %). MS (ES^+) $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FN}_6\text{O}_4$ requiere: 368, encontrado: 369 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

25 Etapas 3: ácido 1-(2-fluoro-4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Una mezcla de 1-(2-fluoro-4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 2,7 mmoles) y 1:1 v:v TFA/DCM (20 mL) se agitó a RT durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió agua (100 mL), la mezcla se agitó durante 20 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (500 mg, 64 %). MS (ES^+) $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{FN}_6\text{O}_4$ requiere: 312, encontrado: 313 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Etapas 4: 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo.

Una mezcla de ácido 1-(2-fluoro-4-(4-(metoxicarbonil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (500 mg, 1,6 mmoles), (4-(trifluorometil)piridin-2-il) metanamina (282 mg, 1,60 mmoles), HATU (912 mg, 2,4 mmoles), DIEA (600 mg, 4,8 mmoles), y DMF (5 mL) se agitó a RT o 2 h, después se añadió agua (100 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min. El precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (700 mg, 90 %). MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₄N₈O₃ requiere: 470, encontrado: 471[M+H]⁺.

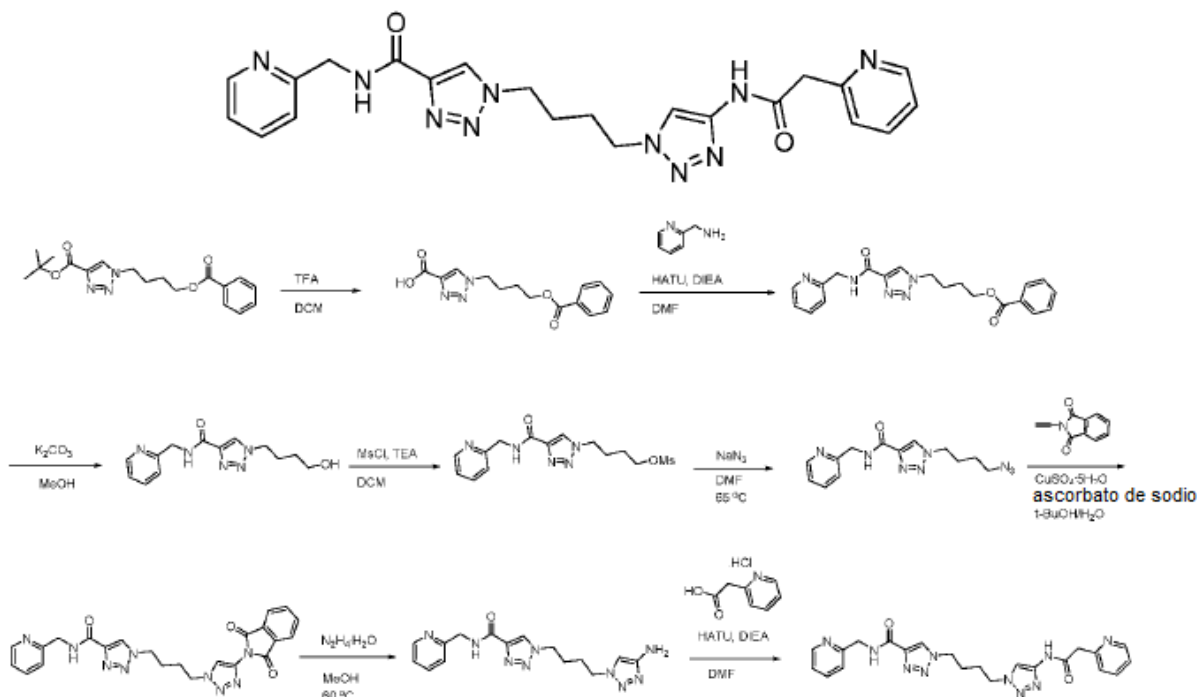
Etapas 5: ácido 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Una mezcla de 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de metilo (700 mg, 1,4 mmoles), LiOH (70 mg, 2,8 mmoles), y 1:1 v:v THF/H₂O (8 mL) se agitó a RT durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida para eliminar los orgánicos. El valor del pH se ajustó a 4,0 con HCl 1 M ac. El precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 91 %). MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₄N₈O₃ requiere: 456, encontrado: 457[M+H]⁺.

Etapas 6: 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una mezcla de ácido 1-(3-fluoro-4-(4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40 mg, 0,085 mmoles), hidrocloreto de metilamina (6 mg, 0,09 mmoles), HATU (50 mg, 0,13 mmoles), DIEA (33 mg, 0,26 mmoles), y DMF (1 mL) se agitó a RT durante 16 h, después se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 60 %). MS (ES⁺) C₁₈H₁₉F₄N₉O₂ requiere: 469, encontrado: 470 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 9,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 8,46 (m, 1H), 7,77 - 7,50 (m, 2H), 5,00 (m, 1H), 4,89 - 4,71 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,59 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,38 - 2,10 (m, 2H).

Ejemplo 297: 1-[4-[4-[[2-(2-piridil)acetil]amino]triazol-1-il]butil]-N-(2-piridilmetil)triazol-4-carboxamida.



Etapas 1: ácido 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Una disolución de 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (5g,14,5 mmoles) en 1:1 v:v TFA/DCM (40 mL) se agitó a RT durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (30 mL), la mezcla se agitó durante 15 min, y el precipitado se aisló por filtración, después se recrystalizó de acetonitrilo/agua para rendir el presunto producto del título como un sólido blanco (3,8 g, 90 %).

Etapas 2: benzoato de 4-(4-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo.

A una disolución agitada de ácido 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,00 g, 3,46 mmoles) en DMF (10 mL) se añadieron HATU (1,84 g, 4,84 mmoles), DIEA (1,21 mL, 6,91 mmoles) y 2-piridinametamina (449 mg, 4,15 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. Se añadió agua (90 mL) y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (1,27 g; 97 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₀H₂₁N₅O₃ requiere: 379, encontrado: 380 [M+H]⁺.

Etapas 3: 1-(4-hidroxibutil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una disolución de benzoato de 4-(4-(piridin-2-ilmetilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo (1,27 g, 3,35 mmoles) en MeOH (80 mL) se añadió K₂CO₃ (463 mg, 3,35 mmoles). La suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 3 d. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 45 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de Celite® y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (EtOAc al 25 % en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,86 g, 93 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₃H₁₇N₅O₂ requiere: 275, encontrado: 276[M+H]⁺.

Etapas 4: metanosulfonato de 4-[4-(2-piridilmetilcarbamoil)triazol-1-il]butilo.

A una disolución agitada de 1-(4-hidroxibutil)-N-(2-piridilmetil)triazol-4-carboxamida (0,85 g; 3,1 mmoles) y TEA (0,861 mL, 6,17 mmoles) en DCM (20 mL) a 0 °C se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,358 mL, 14,6 mmoles). La mezcla resultante se dejó calentar hasta RT y se agitó durante 30 min antes de pararla con NaHCO₃ ac. sat. (150 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl ac. sat. (150 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,09 g; 100 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₄H₁₉N₅O₄S requiere: 353, encontrado: 354 [M+H]⁺.

Etapas 5: 1-(4-azidobutil)-N-(2-piridilmetil)triazol-4-carboxamida.

Se disolvió metanosulfonato de 4-[4-(2-piridilmetilcarbamoil)triazol-1-il]butilo (1,09 g, 3,08 mmoles) en DMF (15 mL). Se añadió NaN₃ (405 mg, 6,17 mmoles) cuidadosamente. La disolución se calentó lentamente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h, después se dejó enfriar hasta RT. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con Et₂O (90 mL), después se lavó con agua (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,9 g; 97 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₃H₁₆N₈O requiere: 300, encontrado: 301 [M+H]⁺.

Etapas 6: 1-(4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una disolución de 1-(4-azidobutil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (900 mg, 3 mmoles) en *t*-BuOH (10 mL) y agua (10 mL) se añadieron CuSO₄·5H₂O (75,6 mg, 0,303 mmoles), sal de sodio del ácido L-ascórbico (120 mg, 0,600 mmoles) y 2-etinilisindolina-1,3-diona (513 mg, 3,00 mmoles). Esta suspensión se agitó vigorosamente a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida para eliminar la capa orgánica. La mezcla se diluyó con agua enfriada en hielo, y el precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua, y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido (1,28 g, 91 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₃H₂₁N₉O₃ requiere: 471, encontrado: 472 [M+H]⁺.

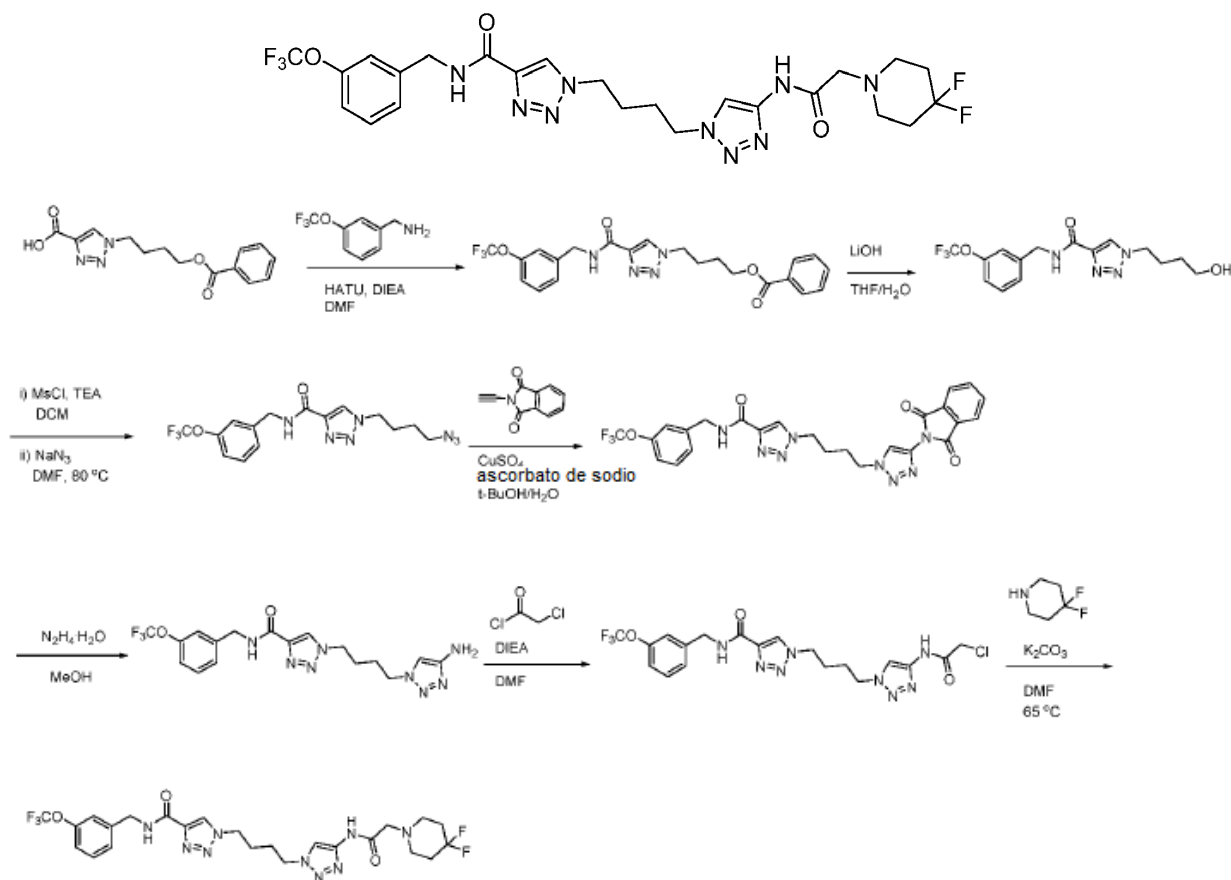
Etapas 7: 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

A una suspensión de 1-(4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (1,28 g, 2,71 mmoles) en MeOH (45 mL) se añadió monohidrato de hidrazina (0,660 mL, 13,6 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min, después se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido, que se lavó con agua fría (3 x 15 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (0,574 g, 62 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₁₅H₁₉N₉O requiere: 341, encontrado: 342 [M+H]⁺.

Etapas 8: 1-[4-[4-[[2-(2-piridil)acetil]amino]triazol-1-il]butil]-N-(2-piridilmetil)triazol-4-carboxamida.

A una disolución de hidrocloreto del ácido 2-piridilacético (27,9 mg, 0,159 mmoles), HATU (77,5 mg, 0,197 mmoles) y DIEA (0,460 mL, 0,264 mmoles) en DMF (1 mL) se añadió 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (45,0 mg, 0,131 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se purificó directamente por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg; 25 % de rendimiento). MS (ES⁺) C₂₂H₂₄N₁₀O₂ requiere: 460, encontrado: 461 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,52 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,53-7,26 (m, 4H), 4,71 (s, 2H), 4,51-4,43 (m, 4H), 3,96 (m, 2H), 1,94 (s apar., 4H).

Ejemplo 332: 1-(4-(4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: benzoato de 4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo.

- 5 Una mezcla de ácido 1-(4-(benzoiloxi)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (1,0 g, 3,5 mmoles), (3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (0,66 g, 3,5 mmoles), HATU (1,9 g, 5,2 mmoles), y DIEA (1,3 g, 10 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 16 h. Se añadió agua (100 mL), la mezcla se agitó durante 10 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1 g, 62 %). MS (ES⁺) C₂₂H₂₁F₃N₄O₄ requiere: 462, encontrado: 463 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(4-hidroxi)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 10 Una mezcla de benzoato de 4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo (1,0 g, 2,2 mmoles) y LiOH.H₂O (0,27 g, 6,6 mmoles) en THF (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a RT durante 16 h, después se extrajo con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 77 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₇F₃N₄O₃ requiere: 358, encontrado: 359 [M+H]⁺.

Etapa 3: 1-(4-azidobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

- 15 A una disolución agitada de 1-(4-hidroxi)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (600 mg, 1,68 mmoles) y TEA (340 mg, 3,36 mmoles) en DCM (5 mL) a RT se añadió cloruro de metanosulfonilo (240 mg, 2,1 mmoles) en DCM (5 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a RT durante 30 min, después se trató con agua (10 mL) y se extrajo con DCM (20 mL). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para rendir un sólido blanco (presunto metanosulfonato de 4-(4-(3-(trifluorometoxi)bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butilo crudo), que se disolvió en DMF (3 mL). A la disolución se añadió NaN₃ (110 mg, 1,68 mmoles), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1hr, después se dejó enfriar hasta RT. Se añadió agua (20 mL), la mezcla se agitó durante 15 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 93 %). MS (ES⁺) C₁₅H₁₆F₃N₇O₂ requiere: 383, encontrado: 384 [M+H]⁺.

- 25 Etapa 4: 1-(4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una mezcla de 1-(4-azidobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (600 mg, 0,78 mmoles), 2-etinilisindolina-1,3-diona (133 mg, 0,780 mmoles), ácido L(+)-ascórbico (40 mg, 0,23 mmoles), y CuSO₄ (20 mg, 0,12 mmoles) en 1:1 v:v t-BuOH/H₂O (10 mL) se agitó a RT durante 16 h, después se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua (30 mL), la mezcla se agitó durante 15 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el

compuesto del título como un sólido blanco (600 mg, 71 %). MS (ES⁺) C₂₅H₂₁F₃N₈O₄ requiere: 554, encontrado: 555 [M+H]⁺.

Etapa 5: 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

5 Una mezcla de 1-(4-(4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (500 mg, 0,90 mmoles) e hidrato de hidrazina (90 mg, 1,8 mmoles) en MeOH (10 mL) se agitó a RT durante 3 h, después se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió EtOAc (50 mL), y la mezcla se agitó durante 15 min, se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (300 mg, 86 %). MS (ES⁺) C₁₇H₁₉F₃N₈O₂ requiere: 424, encontrado: 425 [M+H]⁺.

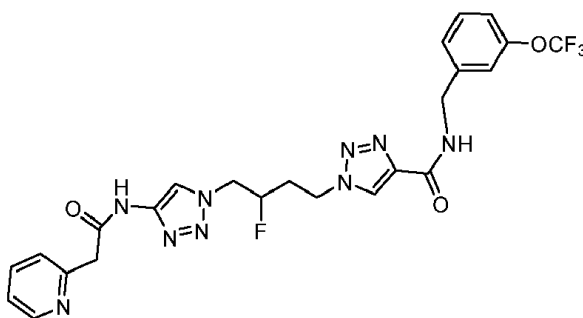
10 Etapa 6: 1-(4-(4-(2-cloroacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

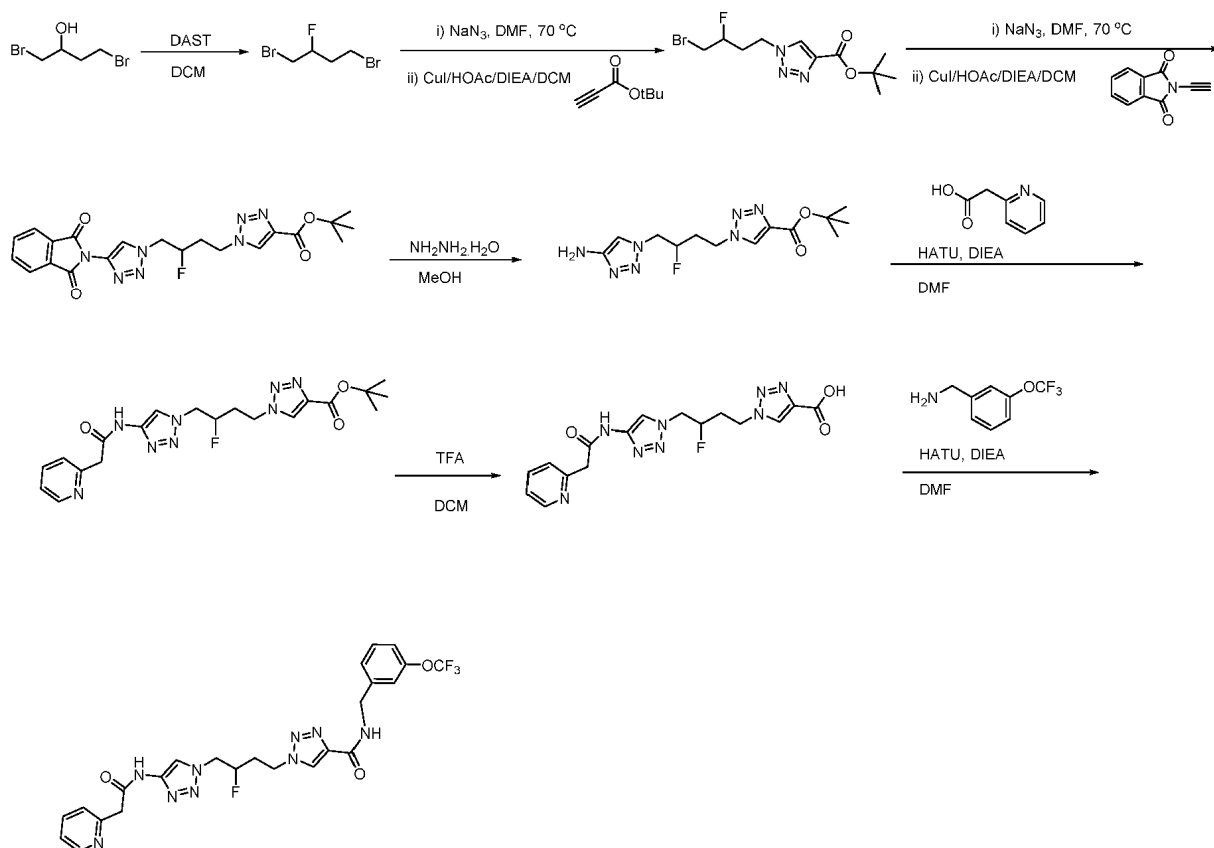
15 Una mezcla de 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (300 mg, 0,705 mmoles), cloruro de 2-cloroacetilo (120 mg, 1,06 mmoles) y DIEA (177 mg, 1,41 mmoles) en DMF (5 mL) se agitó a RT durante 2 h. Se añadió agua (50 mL), la mezcla se agitó durante 10 min, y el precipitado se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (220 mg, 63 %). MS (ES⁺) C₁₉H₂₀ClF₃N₈O₃ requiere: 501, encontrado: 502 [M+H]⁺.

Etapa 7: 1-(4-(4-(2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

20 Una mezcla de 1-(4-(4-(2-cloroacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (30 mg, 0,06 mmoles), 3-fluoroazetidina (7 mg, 0,09 mmoles) y K₂CO₃ (25 mg, 0,18 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a 65 °C durante 2 h. El precipitado se aisló por filtración y se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (12,7 mg, 57 %). MS (ES⁺) C₂₄H₂₈F₅N₉O₃ requiere: 585, encontrado: 586 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,78 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,90 (m, 2H), 4,40-4,49 (m, 6H), 7,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1 H), 7,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (t apar., *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 9,20 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 11,45 (br s, 1H).

Ejemplo 347: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.





Etapa 1: 1,4-dibromo-2-fluorobutano.

- 5 A una disolución de 1,4-dibromobutan-2-ol (10 g, 43 mmoles) en DCM (140 mL) a 0 °C se añadió lentamente DAST (13,9 g, 86,2 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 16 h, después se paró cuidadosamente con NaHCO ac. sat. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 mL), y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el presunto compuesto del título (9,5 g, 94 %) como un aceite amarillo.

Etapa 2: 1-(4-bromo-3-fluorobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

- 10 Una mezcla de 1,4-dibromo-2-fluorobutano (5,0 g, 21 mmoles) y NaN₃ (1,32 g, 20,3 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a 70 °C durante 1 h, después se dejó enfriar hasta RT. Se añadió DCM (100 mL), seguido de AcOH (130 mg, 2,14 mmoles), DIEA (280 mg, 2,14 mmoles), propiolato de terc-butilo (4,04 g, 32,1 mmoles) y yoduro de cobre(I) (203 mg, 1,10 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 5 h, se diluyó con agua, y se extrajo con DCM (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida, y el sólido se lavó con Et₂O y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (3,5 g, 51 %). MS (ES⁺) C₁₁H₁₇BrFN₃O₂ requiere: 321/323, encontrado: 322/324 [M+H]⁺.

- 15 Etapa 3: 1-(4-(4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

- 20 Una mezcla de 1-(4-bromo-3-fluorobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 3,1 mmoles) y NaN₃ (400 mg, 6,2 mmoles) en DMF (2 mL) se agitó a 70 °C durante 16 h, después se dejó enfriar hasta RT. Se añadió DCM (20 mL), seguido de AcOH (19 mg, 0,31 mmoles), DIEA (40 mg, 0,31 mmoles), 2-etinilisindolina-1,3-diona (640 mg, 3,73 mmoles) y yoduro de cobre(I) (30 mg, 0,16 mmoles). La mezcla se agitó a RT durante 5 h, después se diluyó con agua y se trató con NH₄OH ac. sat. (2 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (1,3 g, 92 %). MS (ES⁺) C₂₁H₂₂FN₇O₄ requiere: 455, encontrado: 456 [M+H]⁺.

Etapa 4: 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

- 25 Se añadió hidrato de hidrazina (715 mg, 14,3 mmoles) a una disolución de 1-(4-(4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (1,3 g, 2,9 mmoles) en MeOH (15 mL). La mezcla se agitó a RT durante 1 h, después se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (650 mg, 70 %). MS (ES⁺) C₁₃H₂₀FN₇O₂ requiere: 325, encontrado: 326 [M+H]⁺.

Etapa 5: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

Una mezcla de 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1,08 mmoles), ácido 2-(piridin-2-il)acético (220 mg, 1,62 mmoles), HATU (614 mg, 1,62 mmoles) y DIEA (209 mg, 1,62 mmoles) en DMF (10 mL) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con 10:1 v:v DCM/MeOH. La capa orgánica se secó y se concentró bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un aceite marrón (500 mg, 60 %). MS (ES⁺) C₂₀H₂₅FN₈O₃ requiere: 444, encontrado: 445[M+H]⁺.

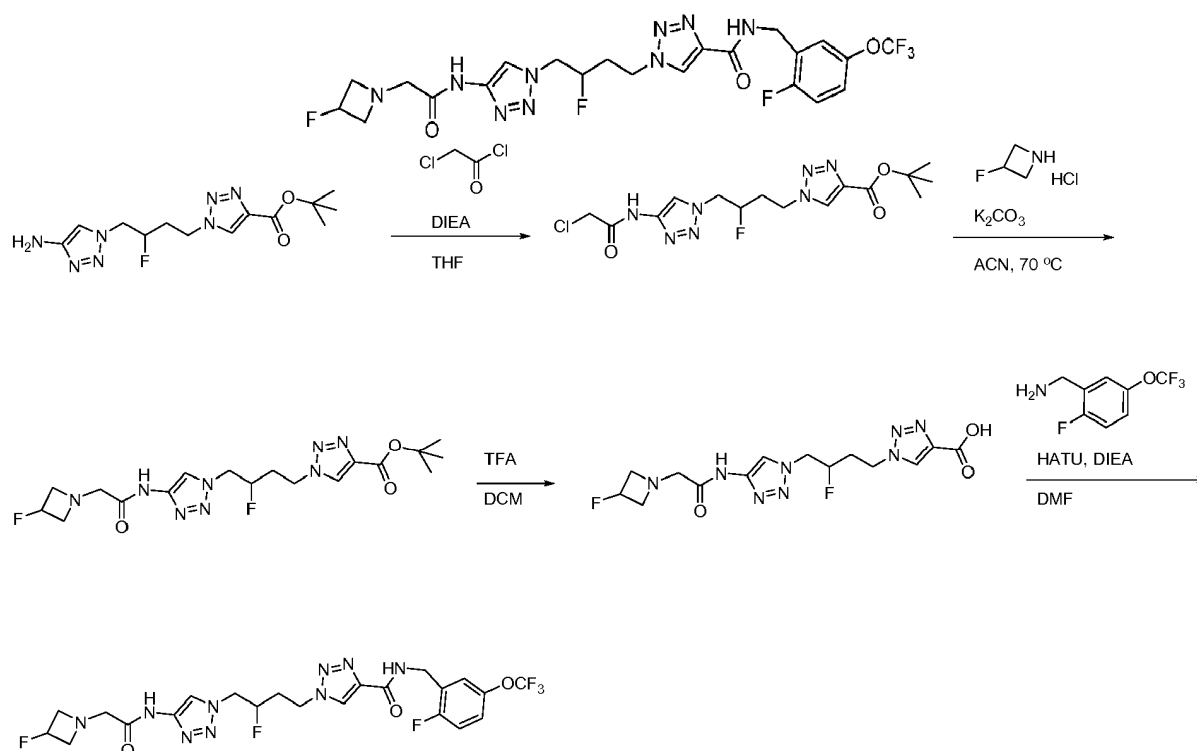
Etapa 6: ácido 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Se añadió TFA (2 mL) a una disolución de 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmoles) en DCM (5 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar la capa orgánica. La mezcla acuosa se lavó con EtOAc (3 x 20 mL), después se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con MeOH y el sólido se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (300 mg, 68 %). MS (ES⁺) C₁₆H₁₇FN₈O₃ requiere: 388, encontrado: 389 [M+H]⁺.

Etapa 7: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

Una mezcla de ácido 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40 mg, 0,10 mmoles), (3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (24 mg, 0,12 mmoles), HATU (57 mg, 0,15 mmoles) y DIEA (20 mg, 0,15 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a RT durante 2 h. Se añadió agua (10 mL), y el sólido precipitado se aisló por filtración y se lavó con MeOH para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₂₄H₂₃F₄N₉O₃ requiere: 561, encontrado: 562[M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,17 (s, 1H), 9,20 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,75 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 17,6, 7,8 Hz, 2H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 4,94 (m, 1H), 4,68 (m, 2H), 4,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,36 - 2,09 (m, 2H).

Ejemplo 372: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.



Etapa 1: 1-(4-(4-(2-cloroacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

A una mezcla de 1-(4-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,46 mmoles) y DIEA (635 mg, 4,92 mmoles) en THF (10 mL) a 0 °C se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (556 mg, 4,92 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se concentró bajo presión reducida, y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas

se secaron y se concentraron bajo presión reducida para rendir el compuesto del título como un aceite amarillo (950 mg, 96 %). MS (ES⁺) C₁₅H₂₁ClFN₇O₃ requiere: 401, encontrado: 402 [M+H]⁺.

Etapa 2: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo.

5 Una mezcla de 1-(4-(4-(2-cloroacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,12 mmoles), hidrocloreuro de 3-fluoroazetidina (138 mg, 1,23 mmoles) y K₂CO₃ (310 mg, 2,24 mmoles) en ACN (5 mL) se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de SiO₂ (MeOH al 10 % en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo (330 mg, 67 %). MS (ES⁺) C₁₈H₂₆F₂N₈O₃ requiere: 440, encontrado: 441[M+H]⁺.

10 Etapa 3: ácido 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

15 Se añadió TFA (2 mL) a una disolución de 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,75 mmoles) en DCM (10 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. Se añadió agua y la mezcla se liofilizó para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (350 mg, 94 %). MS (ES⁺) C₁₄H₁₈F₂N₈O₃ requiere: 384, encontrado: 385[M+H]⁺.

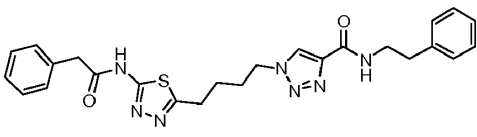
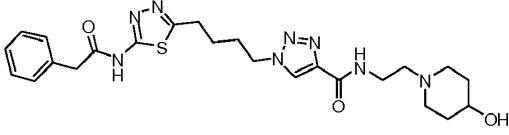
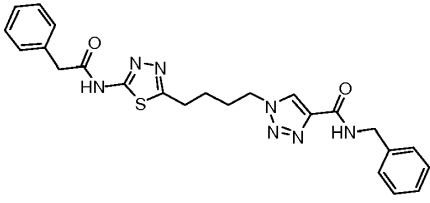
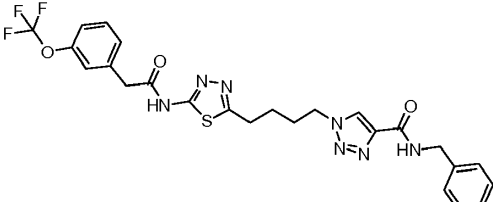
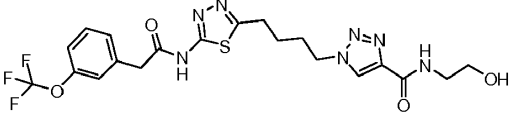
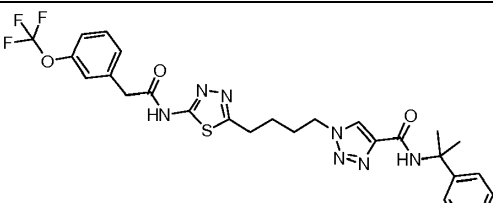
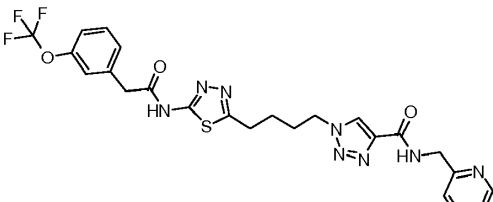
Etapa 8: 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

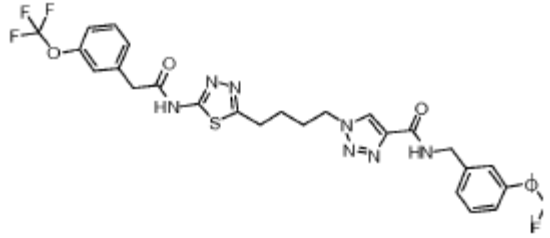
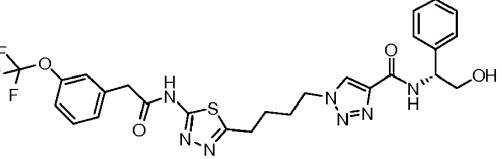
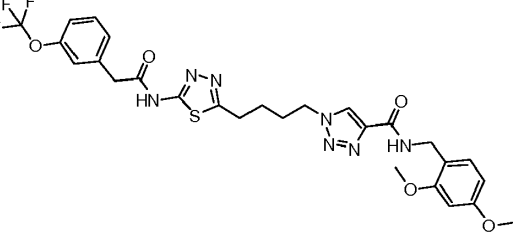
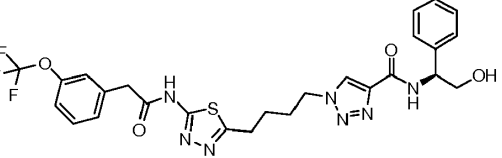
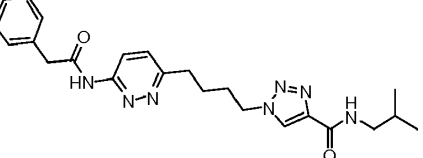
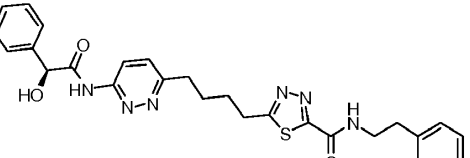
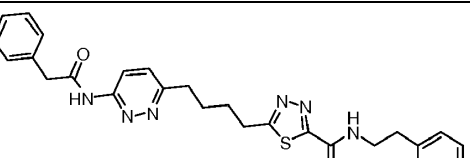
20 Una mezcla de ácido 1-(3-fluoro-4-(4-(2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40 mg, 0,1 mmoles), (2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)metanamina (25 mg, 0,12 mmoles), HATU (59 mg, 0,15 mmoles) y DIEA (20 mg, 0,15 mmoles) en DMF (1 mL) se agitó a RT durante 2 h. Se añadió agua, y el sólido precipitado se aisló por filtración y se purificó por HPLC preparativa (Fase móvil: A = hidróxido de amonio al 0,1 %/H₂O, B = acetonitrilo; Gradiente: B = 5 %-95 % en 18 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (6 mg, 10 %). MS (ES⁺) C₂₂H₂₃F₆N₉O₃ requiere: 575, encontrado: 576 [M+H]⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (s, 1H), 9,17 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,36 - 7,30 (m, 3H), 5,18 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,73 - 4,63 (m, 2H), 4,59 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 4H), 2,33 - 2,13 (m, 2H).

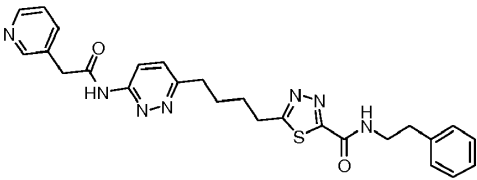
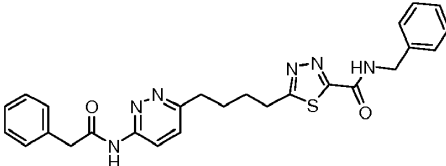
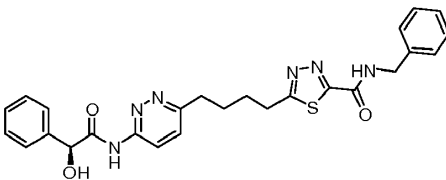
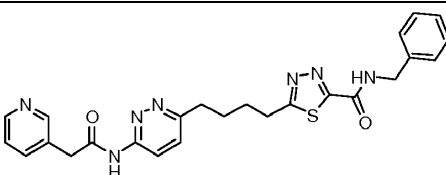
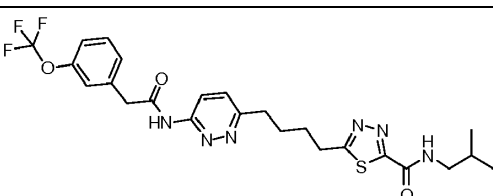
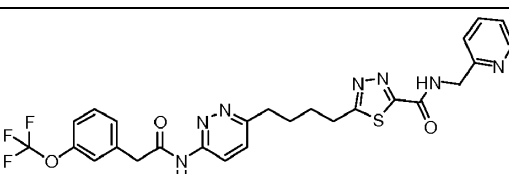
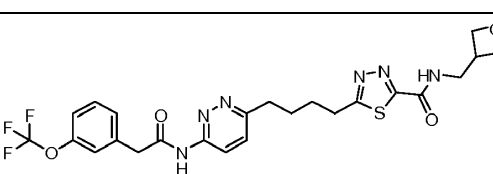
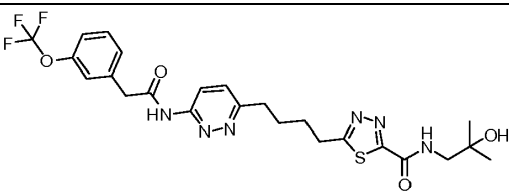
Los ejemplos no limitativos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

Tabla 1: Ejemplos sintetizados

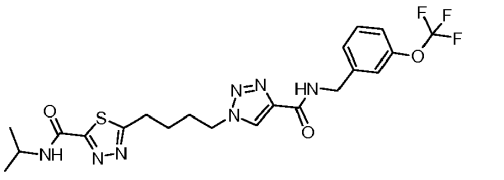
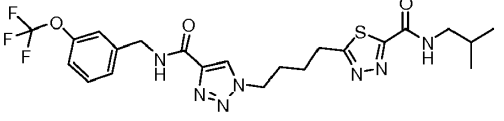
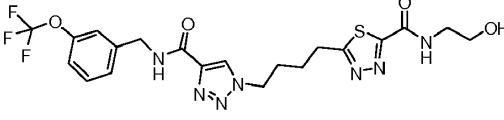
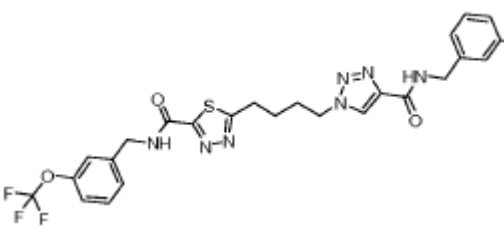
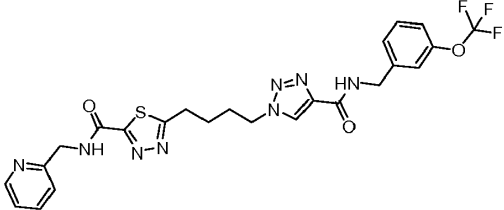
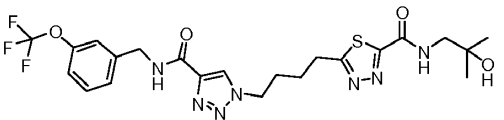
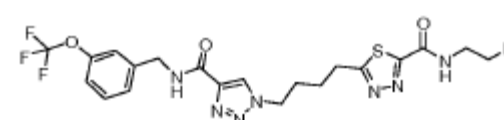
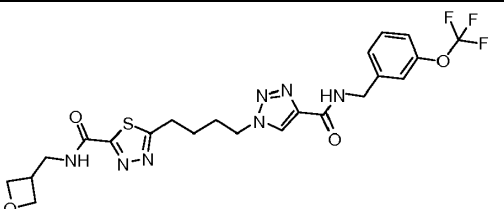
No. Ej.	Estructura	Nombre
10		N-(propan-2-il)-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
11		N-(ciclopropilmetil)-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
12		N-(oxolan-3-ilmetil)-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

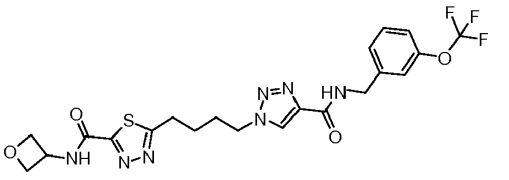
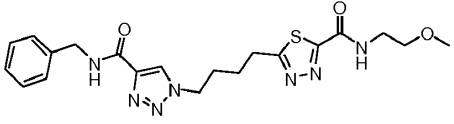
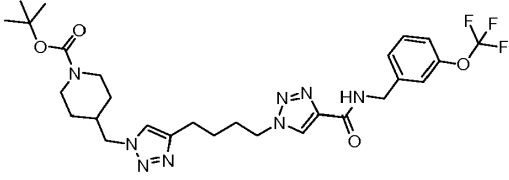
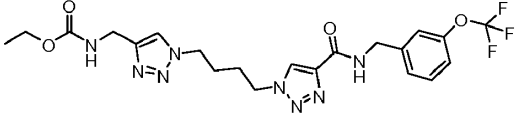
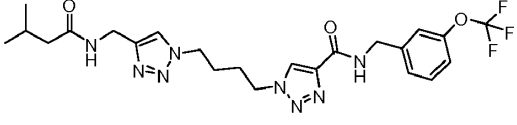
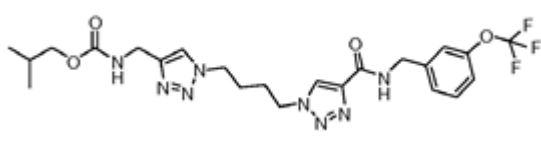
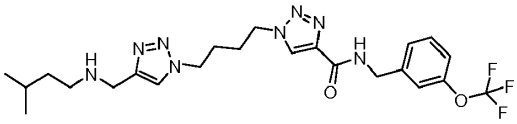
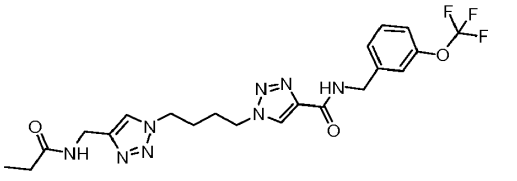
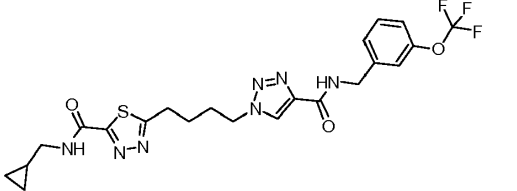
No. Ej.	Estructura	Nombre
13		1-[4-[5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-N-(2-feniletíl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
14		N-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)etil]-1-[4-[5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
15		N-bencil-1-[4-[5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
16		N-bencil-1-[4-[5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
17		N-(2-hidroxietil)-1-[4-[5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
18		N-(2-fenilpropan-2-il)-1-[4-[5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
19		N-(piridin-2-ilmetil)-1-[4-[5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
20		1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
21		N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi) fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
22		N-[(2,4-dimetoxifenil)metil]-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi) fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
23		N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-1-[4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi) fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
24		N-(2-metilpropil)-1-[4-[6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
25		5-(4-[6-[(2S)-2-hidroxi-2-fenilacetamido]piridazin-3-il]butil)-N-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
26		5-(4-[6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il]butil)-N-(2-feniletil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

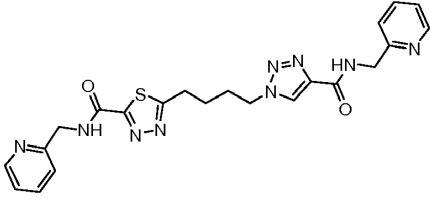
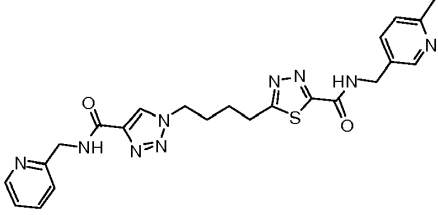
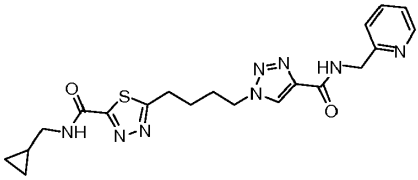
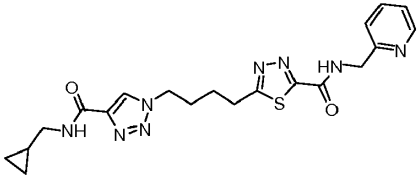
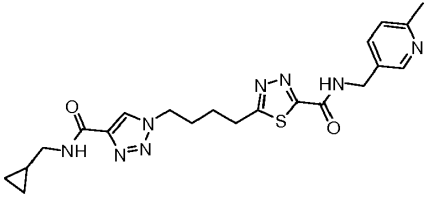
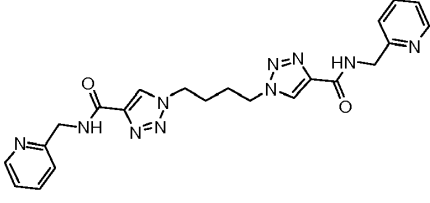
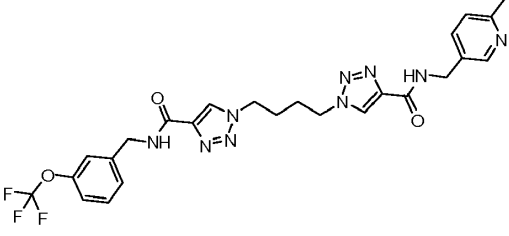
No. Ej.	Estructura	Nombre
27		N-(2-feniletíl)-5-(4-{6-[2-(piridin-3-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
28		N-bencil-5-(4-{6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
29		N-bencil-5-(4-{6-[(2S)-2-hidroxi-2-fenilacetamido]piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
30		N-bencil-5-(4-{6-[2-(piridin-3-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
31		N-(2-metilpropil)-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
32		N-(piridin-2-ilmetil)-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
33		N-(oxetan-3-ilmetil)-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
34		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

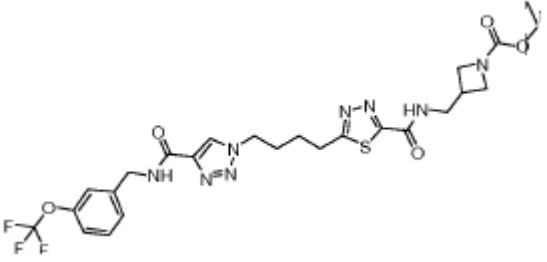
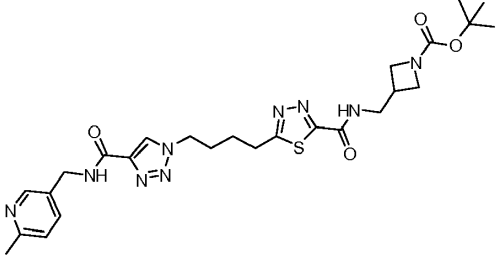
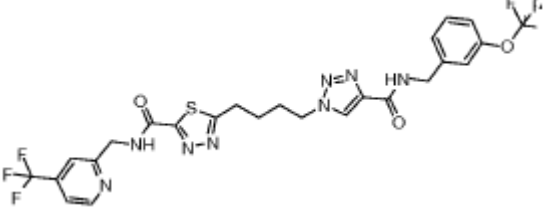
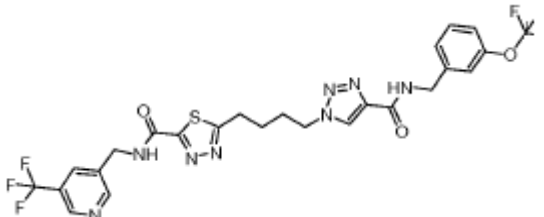
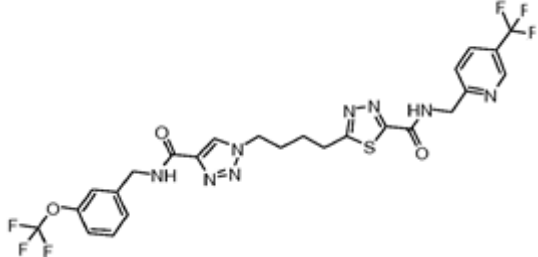
No. Ej.	Estructura	Nombre
34		N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
36		N-bencil-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
37		N-(2-hidroxi)etil-5-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
38		5-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(propan-2-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
39		5-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
40		5-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-2-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
41		5-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(2-hidroxi)etil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
42		5-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(2-metilpropil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
43		N-(propan-2-il)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
44		N-(2-metilpropil)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
45		N-(2-hidroxietil)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
46		N-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
47		N-(piridin-2-ilmetil)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
48		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
49		N-[2-(pirrolidin-1-il)etil]-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
50		N-(oxetan-3-ilmetil)-5-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

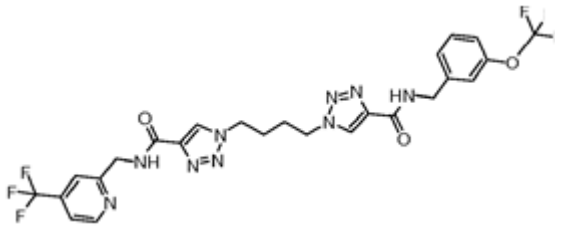
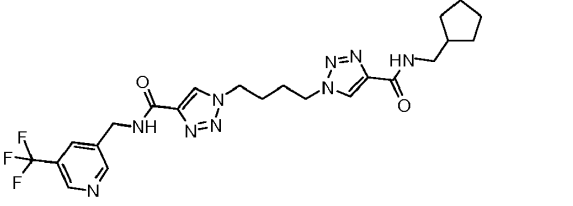
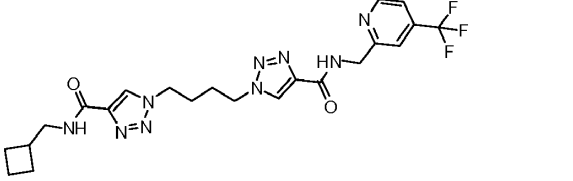
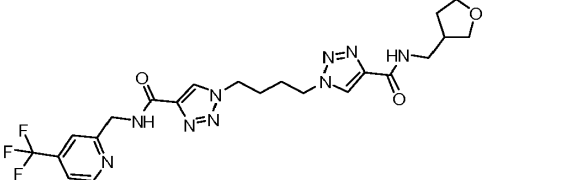
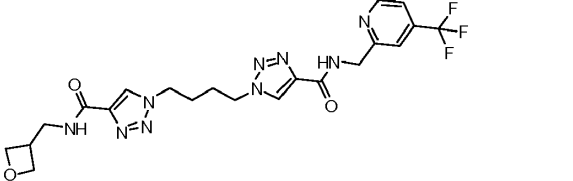
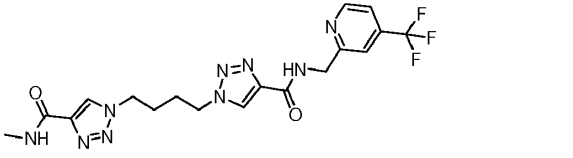
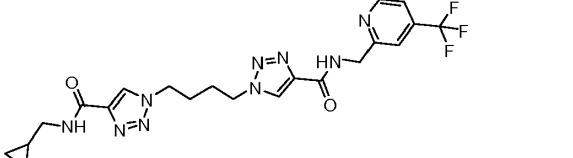
No. Ej.	Estructura	Nombre
51		N-(oxetan-3-yl)-5-{4-[4-({[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
52		5-{4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
53		4-[(4-{4-[4-({[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
54		N-[(1-{4-[4-({[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]carbamato de etilo
55		1-(4-{4-[(3-metilbutanamido)metil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{{[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
56		N-[(1-{4-[4-({[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]carbamato de 2-metilpropilo
57		1-(4-{4-((isopentilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(3-(trifluoromethoxy)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
58		1-(4-{4-(propionamidometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(3-(trifluoromethoxy)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
59		N-(ciclopropilmetil)-5-{4-[4-({[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

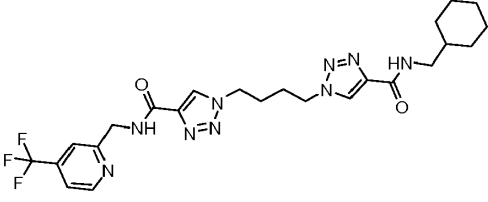
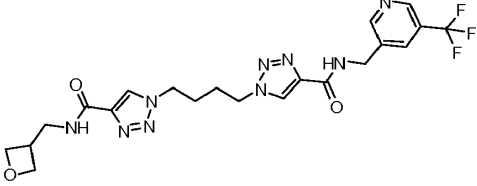
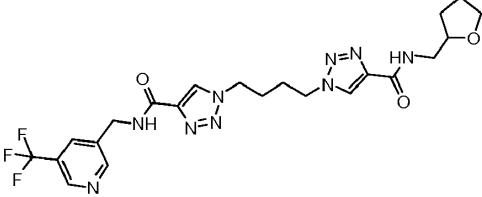
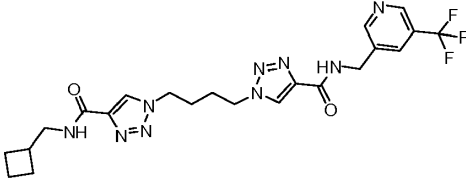
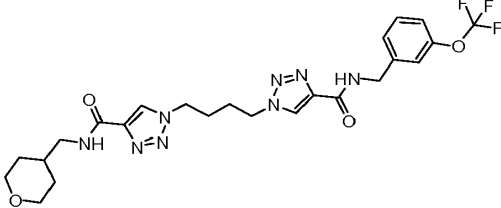
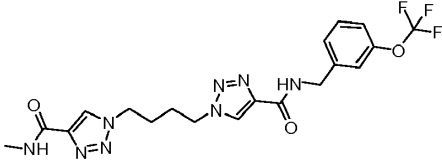
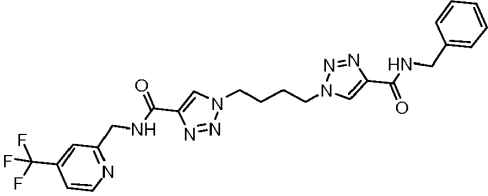
No. Ej.	Estructura	Nombre
60		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-[4-4-([3-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
61		5-[4-(4-[(6-metilpiridin-3-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
62		5-[4-(4-[(6-metilpiridin-3-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
63		N-(ciclopropilmetil)-5-[4-(4-[(6-metilpiridin-3-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
64		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-[4-(4-[(6-metilpiridin-3-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
65		5-(4-[4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

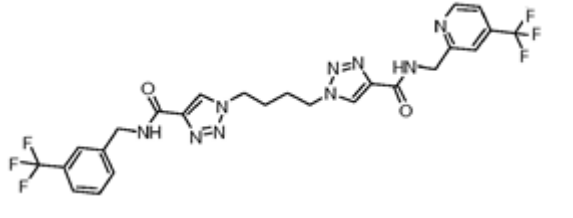
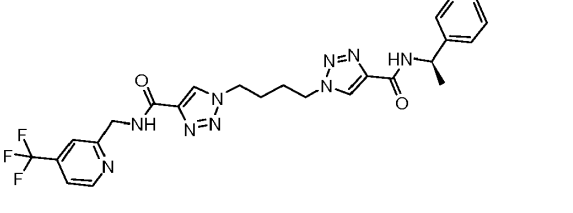
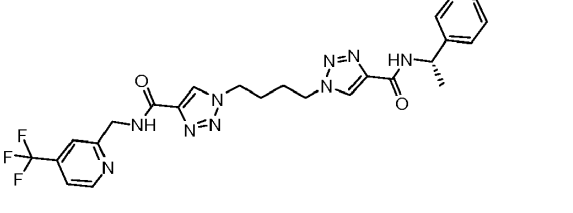
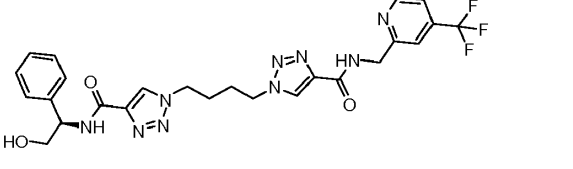
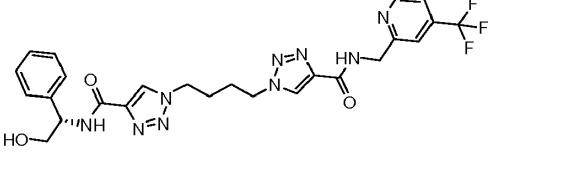
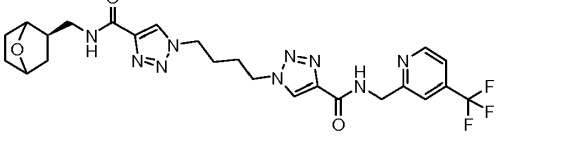
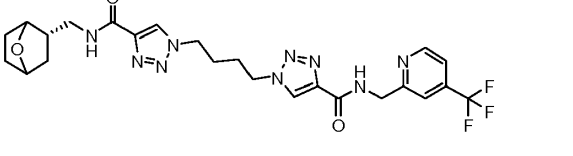
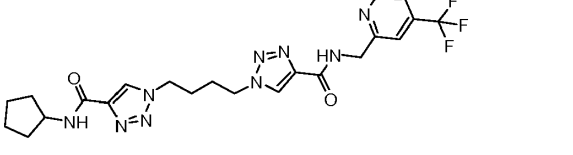
No. Ej.	Estructura	Nombre
66		N-(piridin-2-ilmetil)-5-(4-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
67		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-5-(4-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
68		N-(ciclopropilmetil)-5-(4-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
69		5-(4-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
70		5-(4-{4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
71		N-(piridin-2-ilmetil)-1-(4-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
72		1-[4-(4-1[(6-metilpiridin-3-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

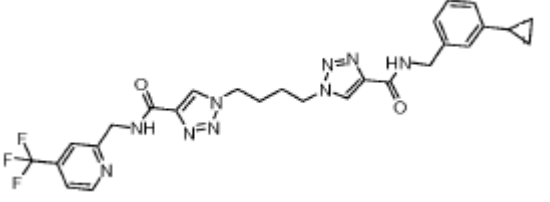
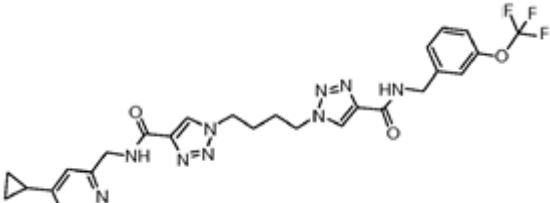
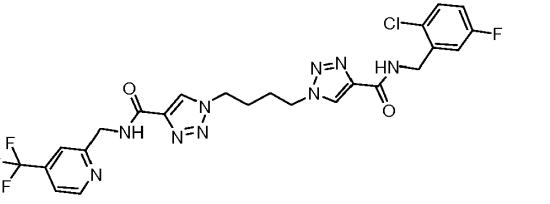
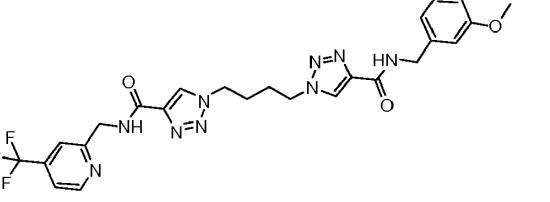
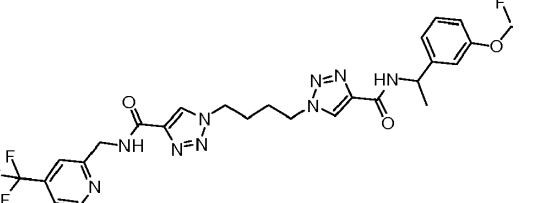
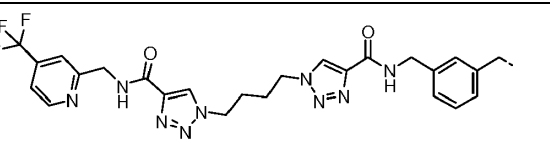
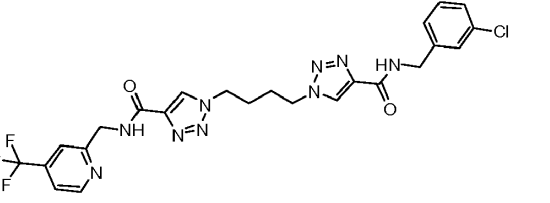
No. Ej.	Estructura	Nombre
73		3-[[5-[[4-[[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil]carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]formamido] metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
74		3-[[5-[[4-[[6-metilpiridin-3-il]metil]carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1,3,4-tiadiazol-2-il]formamido) metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
75		5-[[4-[[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
76		5-[[4-[[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
77		5-[[4-[[3-(trifluoromethoxy)fenil]metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

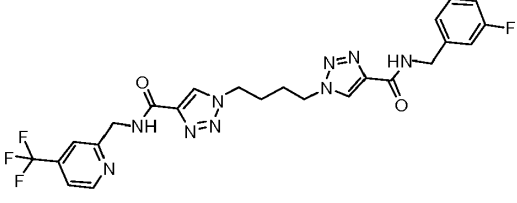
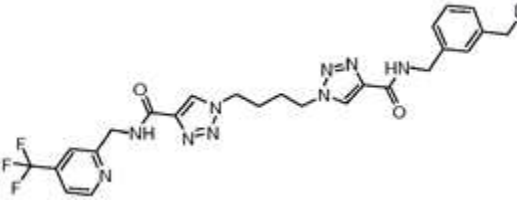
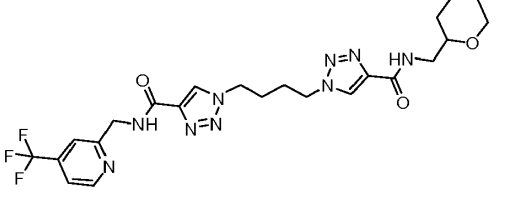
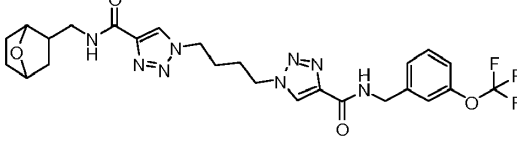
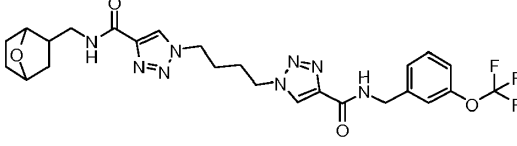
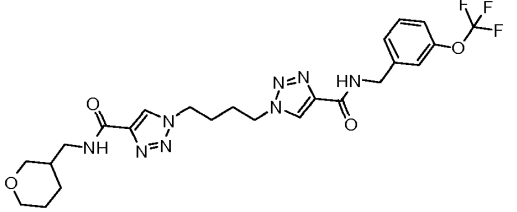
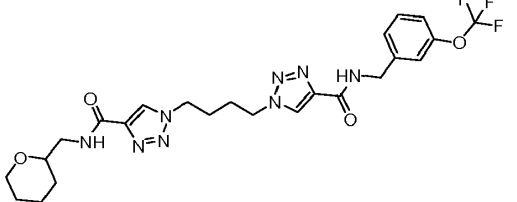
No. Ej.	Estructura	Nombre
78		5-(4-L4-({L3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
79		3-(((1-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)formamido]metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo
80		1-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
81		1-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
82		1-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

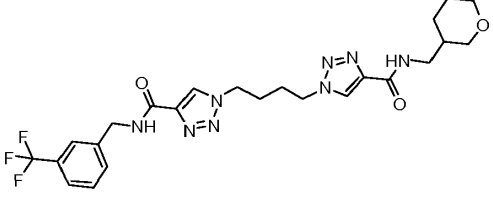
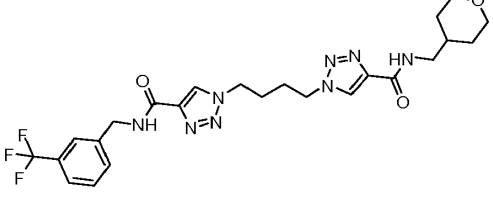
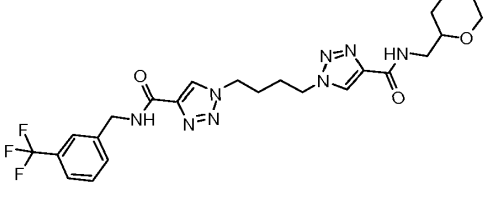
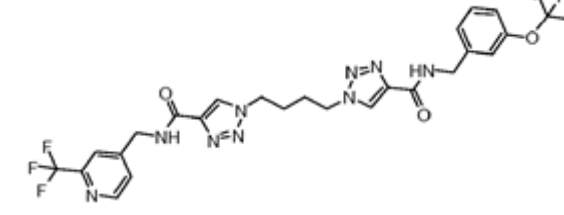
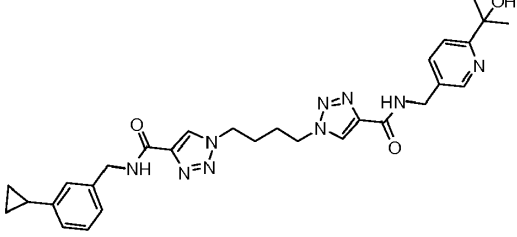
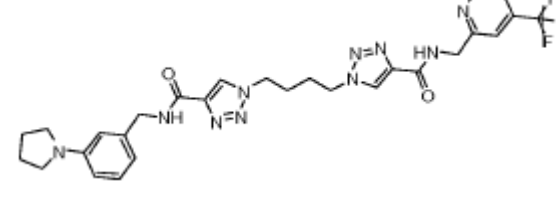
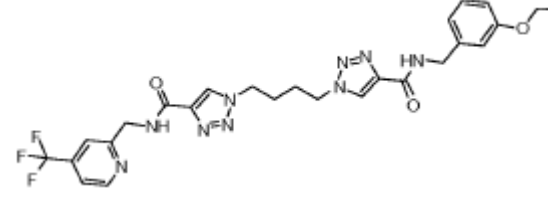
No. Ej.	Estructura	Nombre
83		N-{{3-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1-{4-[4-({4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
84		N-(ciclopentilmetil)-1-{4-[4-({5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
85		1-(4-[4-[(ciclobutilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
86		1-(4-[4-[(oxolan-3-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
87		1-(4-[4-[(oxetan-3-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
88		1-(4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
89		1-(4-[4-[(ciclopropilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
90		1-(4-{4-[(ciclohexilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
91		N-(oxetan-3-ilmetil)-1-{4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
92		N-(oxolan-2-ilmetil)-1-{4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
93		N-(ciclobutilmetil)-1-{4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
94		N-(oxan-4-ilmetil)-1-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
95		N-metil-1-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
96		1-{4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

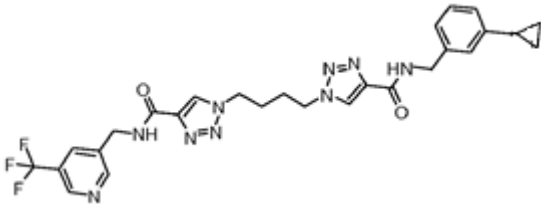
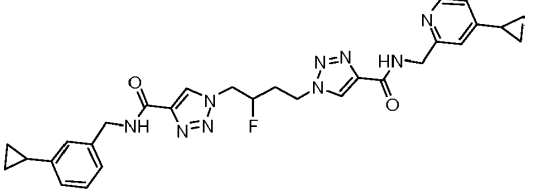
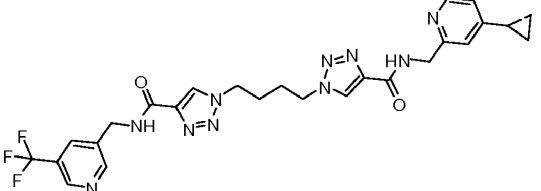
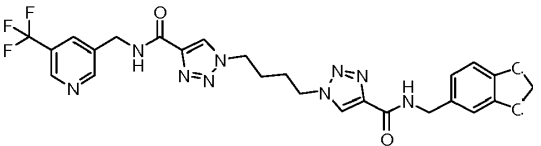
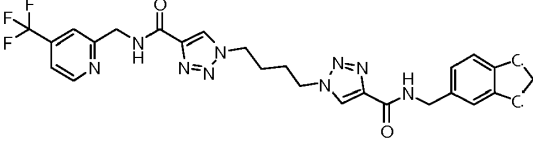
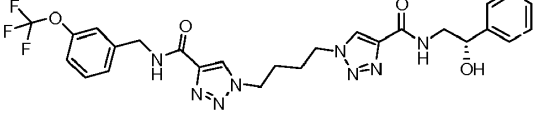
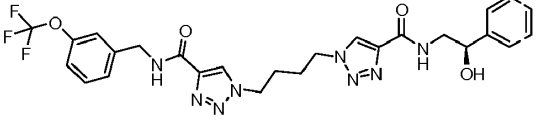
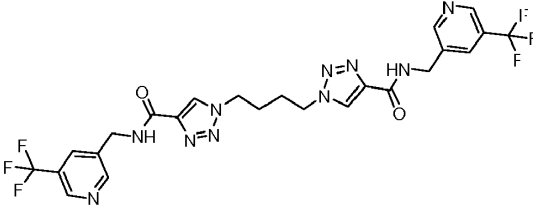
No. Ej.	Estructura	Nombre
97		1-[4-[4-((3-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
98		1-[4-(4-((1R)-1-feniletil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
99		1-[4-(4-((1S)-1-feniletil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
100		1-[4-(4-((1R)-2-hidroxi-1-feniletil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
101		1-[4-(4-((1S)-2-hidroxi-1-feniletil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
102		1-[4-(4-((2R)-7-oxabiclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
103		1-[4-(4-((2S)-7-oxabiclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
104		1-[4-[4-(ciclopentilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

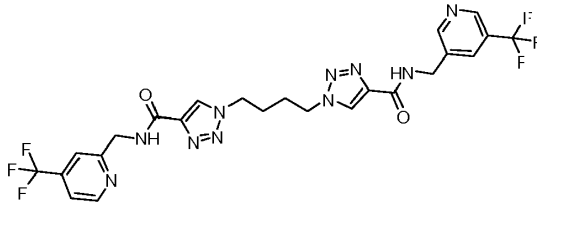
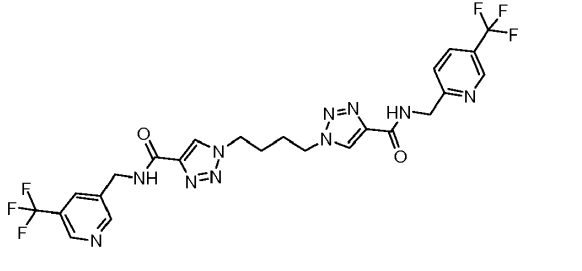
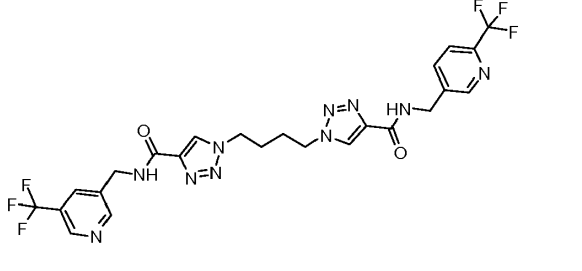
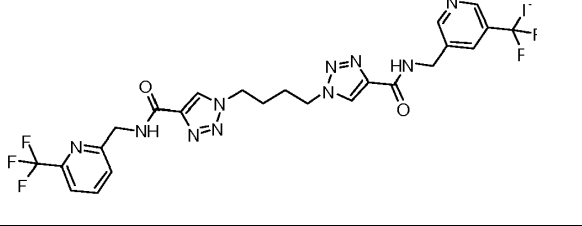
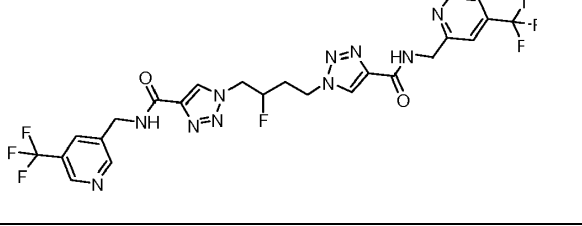
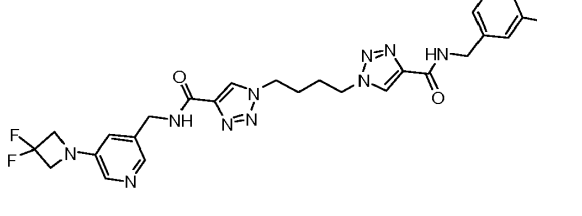
No. Ej.	Estructura	Nombre
105		1-[4-(4-{{(3-ciclopropilfenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
106		N-{{4-(ciclopropilpiridin-2-il)metil}-1-{4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
107		1-[4-(4-{{(2-cloro-5-fluorofenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
108		1-[4-(4-{{(3-metoxifenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
109		1-[4-[4-{{(1-[3-(trifluorometoxi)fenil]etil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
110		N-{{(3-{{(1-[4-[4-{{(4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-1H-1,2,3-triazol-4-il)formamido}metil}fenil)metil}carbamato de terc-butilo
111		1-[4-(4-{{(3-clorofenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

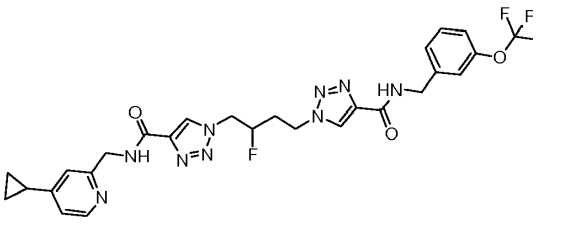
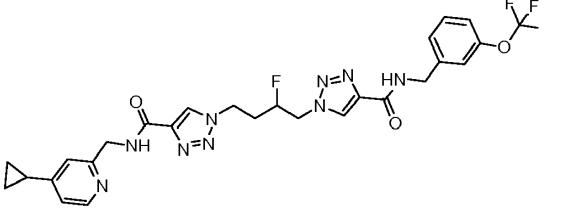
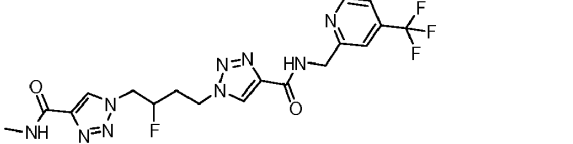
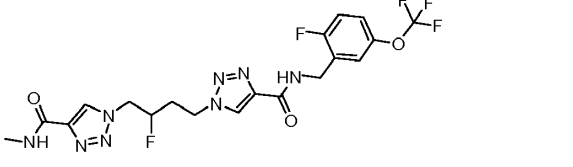
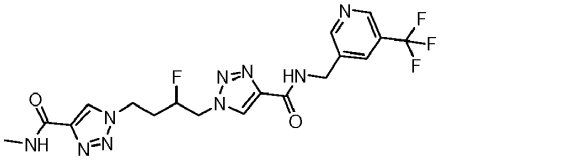
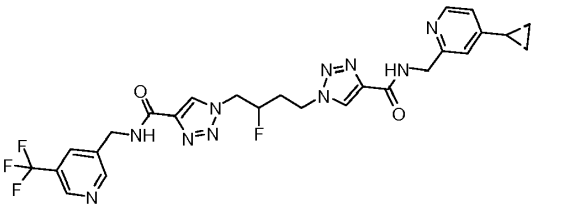
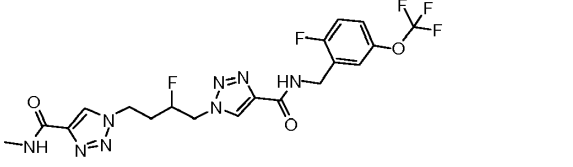
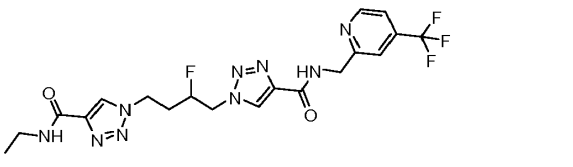
No. Ej.	Estructura	Nombre
112		1-[4-(4-{{(3-fluorofenil)metil}carbamoil})-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
113		1-(4-[4-{{(3-(hidroximetil)fenil}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
114		1-(4-[4-{{(oxan-2-ilmetil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
115		N-{{7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil}-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
116		N-{{7-oxabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilmetil}-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
117		N-(oxan-3-ilmetil)-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
118		N-(oxan-2-ilmetil)-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

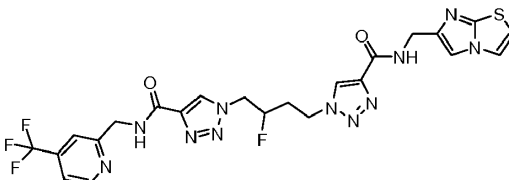
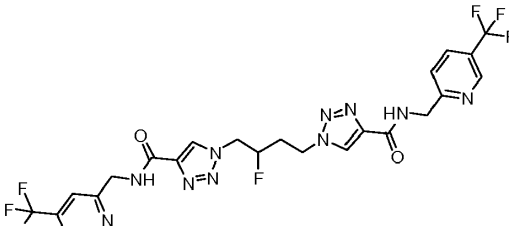
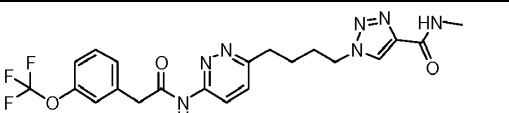
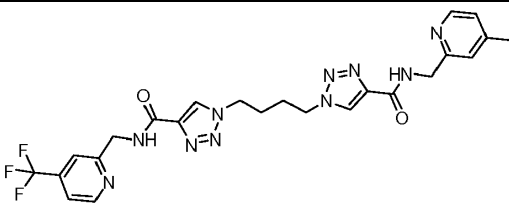
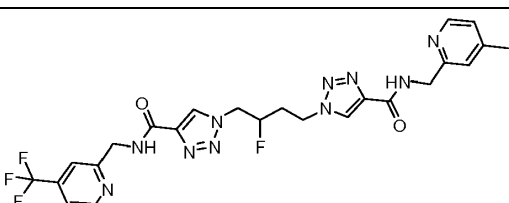
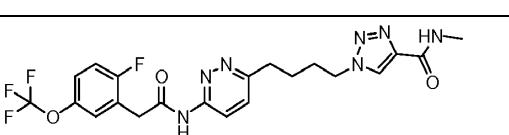
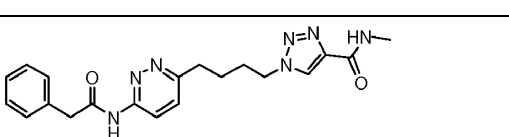
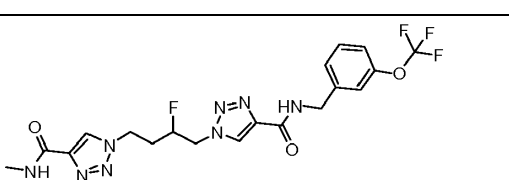
No. Ej.	Estructura	Nombre
119		N-(oxan-3-ilmetil)-1-{4-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
120		N-(oxan-4-ilmetil)-1-{4-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
121		N-(oxan-2-ilmetil)-1-{4-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
122		1-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[2-(trifluorometil)piridin-4-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
123		N-{{[3-(ciclopropilfenil)metil]metil}carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
124		1-{4-[4-({[3-(pirrolidin-1-il)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
125		1-{4-[4-({[3-(2-metoxietoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

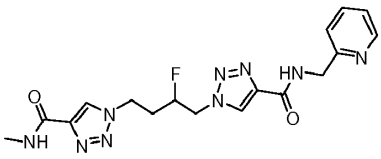
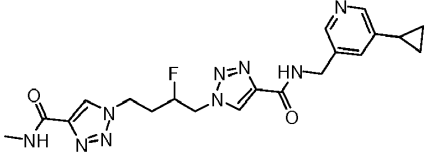
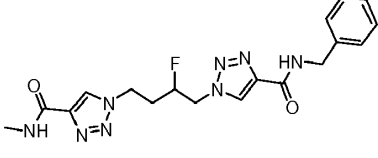
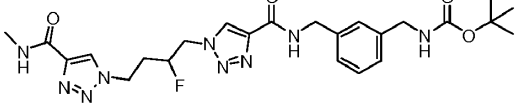
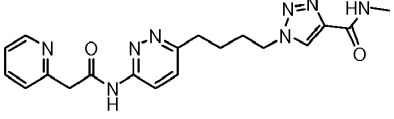
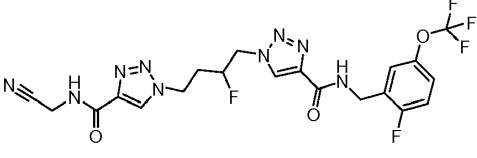
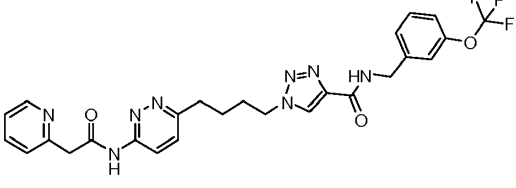
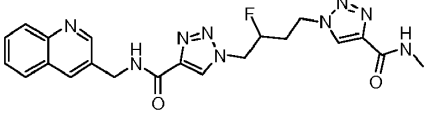
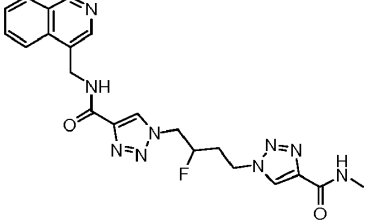
No. Ej.	Estructura	Nombre
126		<p>N-(pirazin-2-ilmetil)-1-{4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
127		<p>1-(4-[4-({[piridazin-4-ilmetil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
128		<p>N-({[3-(ciclopropilfenil)metil]-1-[4-(4-({[4-(ciclopropilpiridin-2-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
129		<p>N-({[3-(ciclopropilfenil)metil]-1-[4-(4-({[4-(ciclopropilpiridin-2-il)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
130		<p>1-[2-fluoro-4-(4-({[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
131		<p>1-[2-fluoro-4-(4-({[(1R)-1-feniletil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
132		<p>1-[4-[4-({[3-(difluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>

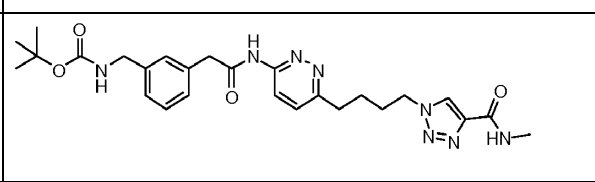
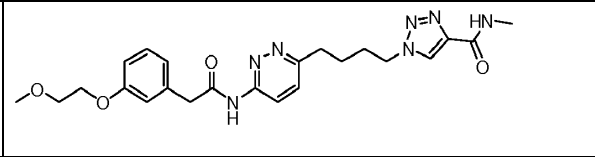
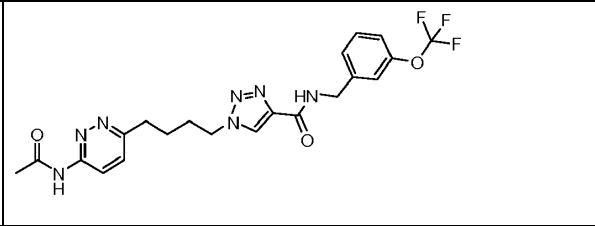
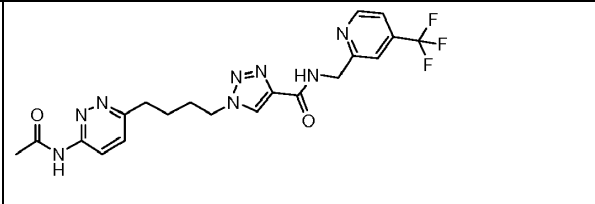
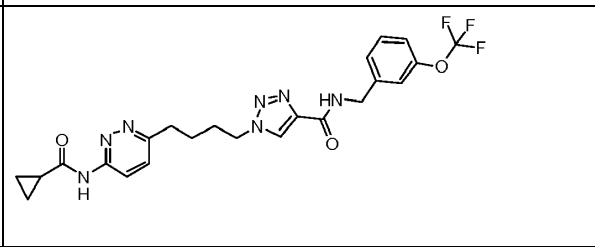
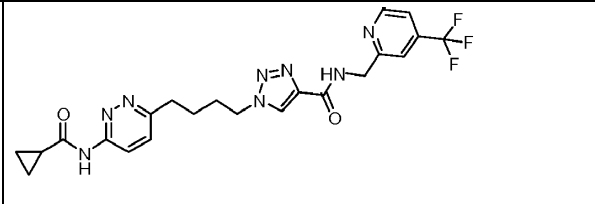
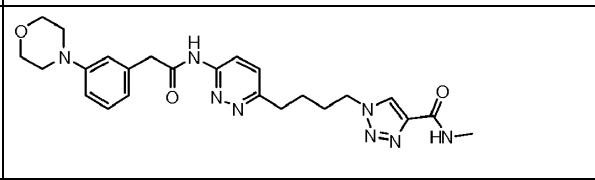
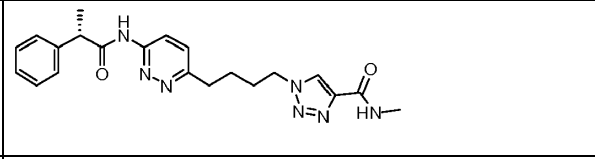
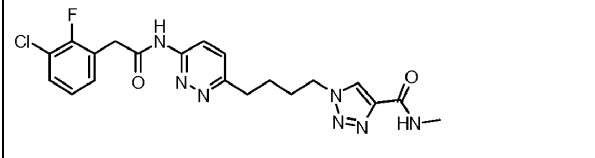
No. Ej.	Estructura	Nombre
133		1-[4-(4-{{(3-ciclopropilfenil)metil}carbamoi})-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
134		1-[4-(4-{{(3-ciclopropilfenil)metil}carbamoi})-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil]-N-{{4-ciclopropilpiridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
135		1-[4-(4-{{(4-ciclopropilpiridin-2-il)metil}carbamoi})-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
136		1-[4-(4-{{(2,2-dimetil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil}carbamoi})-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
137		1-[4-(4-{{(2,2-dimetil-2H-1,3-benzodioxol-5-il)metil}carbamoi})-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
138		N-{{(2S)-2-hidroxi-2-feniletil}-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoi))-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
139		N-{{(2R)-2-hidroxi-2-feniletil}-1-[4-[4-{{(3-(trifluorometoxi)fenil}metil}carbamoi))-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
140		N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1-[4-[4-{{(5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}carbamoi))-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

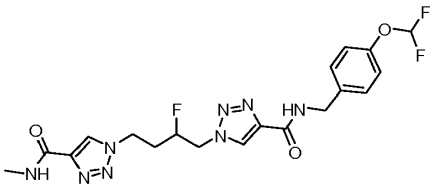
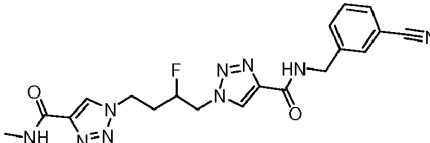
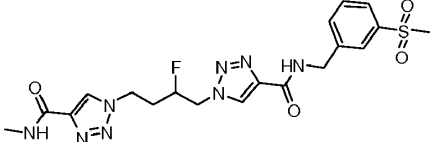
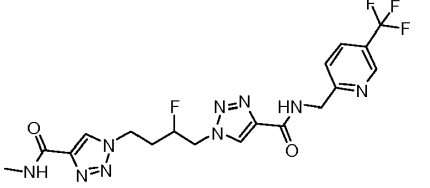
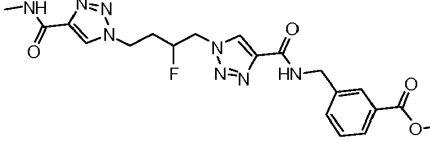
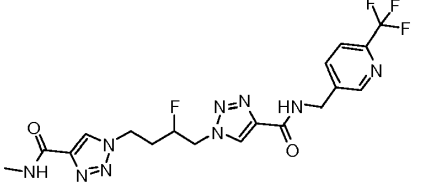
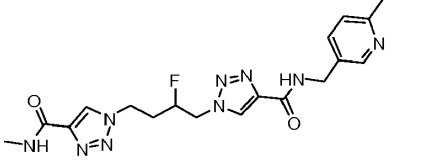
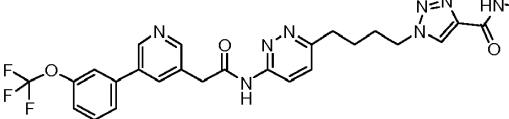
No. Ej.	Estructura	Nombre
141		1-{4-[4-({4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
142		1-{4-[4-({5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
143		N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1-{4-[4-({6-(trifluorometil)piridin-3-il}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
144		1-{4-[4-({6-(trifluorometil)piridin-2-il}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
145		1-{3-fluoro-4-[4-({5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
146		N-{{5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)piridin-3-il}metil}-1-{4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil}metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

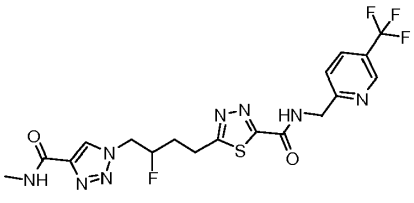
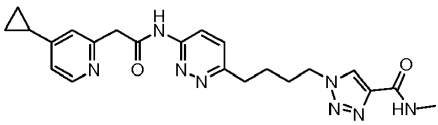
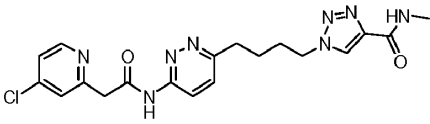
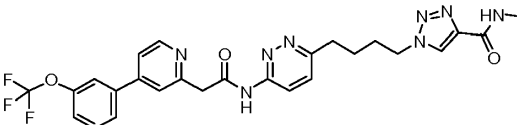
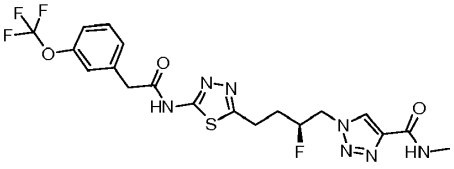
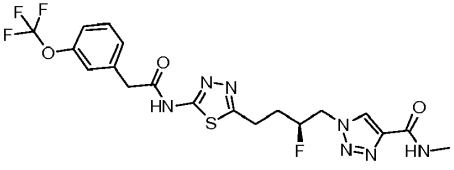
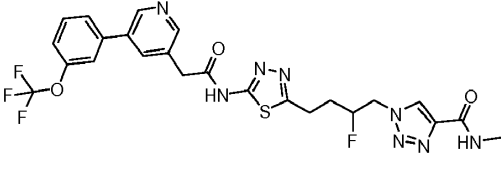
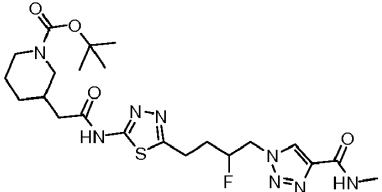
No. Ej.	Estructura	Nombre
147		1-[4-(4-{{(4-ciclopropilpiridin-2-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil]-N-{{3-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
148		1-[4-(4-{{(4-ciclopropilpiridin-2-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2-fluorobutil]-N-{{3-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
149		1-{2-fluoro-4-[4-{{(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
150		1-{2-fluoro-4-[4-{{(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
151		1-{3-fluoro-4-[4-{{(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
152		N-{{(4-ciclopropilpiridin-2-il)metil}-1-{3-fluoro-4-[4-{{(5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
153		1-{3-fluoro-4-[4-{{(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
154		N-etil-1-{3-fluoro-4-[4-{{(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
155		1-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-6-ilmetil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
156		1-{2-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
157		N-metil-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
158		N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1-[4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
159		1-[2-fluoro-4-[4-({[4-metilpiridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
160		1-[4-(6-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
161		N-metil-1-[4-[6-(2-fenilacetamido)piridazin-3-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
162		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

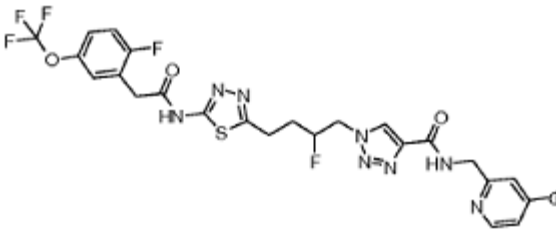
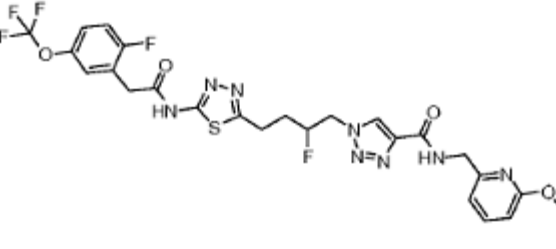
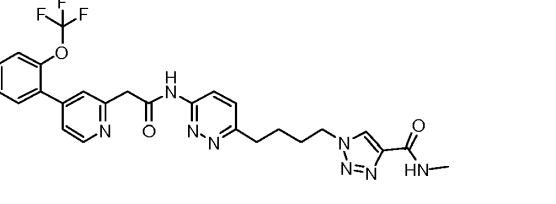
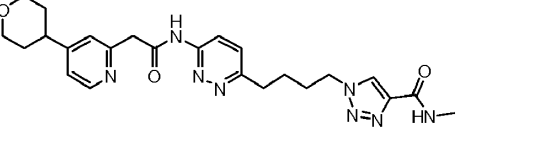
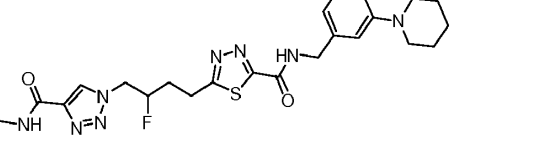
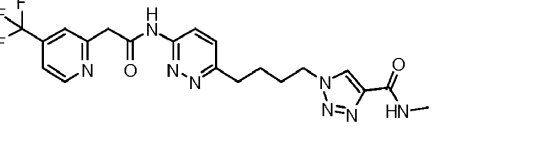
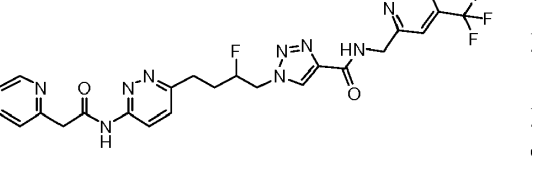
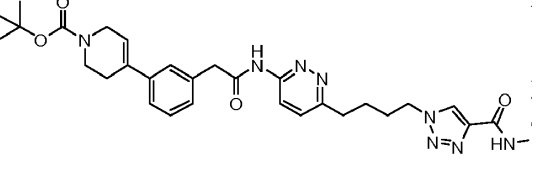
No. Ej.	Estructura	Nombre
163		1-(3-fluoro-4-{4-[(piridin-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
164		1-[4-(4-{[(5-ciclopropilpiridin-3-il)metil]carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)-3-fluorobutil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
165		1-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
166		N-[(3-[[1-(2-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]formamido]metil]fenil)metil]carbamato de terc-butilo
167		N-metil-1-(4-{6-[2-(piridin-2-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
168		N-(cianometil)-1-(3-fluoro-4-[4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
169		1-(4-[6-[2-(piridin-2-il)acetamido]piridazin-3-il]butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
170		1-(3-fluoro-4-{4-[(quinolin-3-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
171		1-(3-fluoro-4-{4-[(isoquinolin-4-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

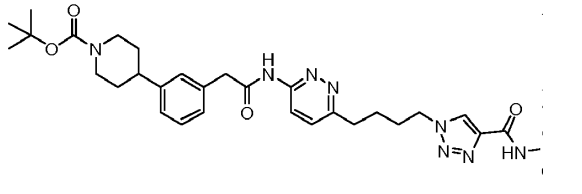
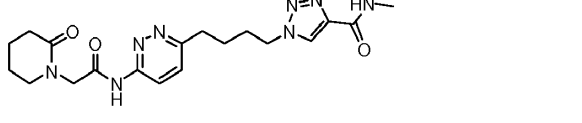
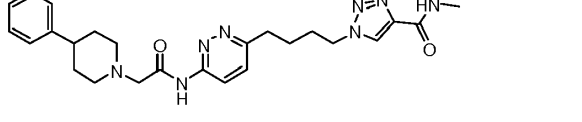
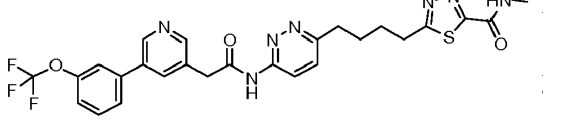
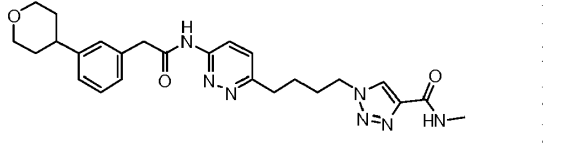
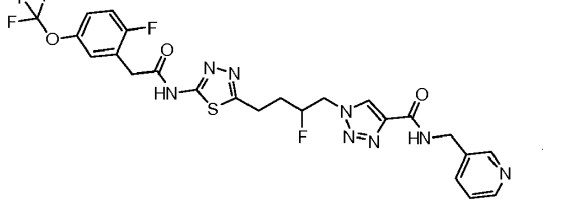
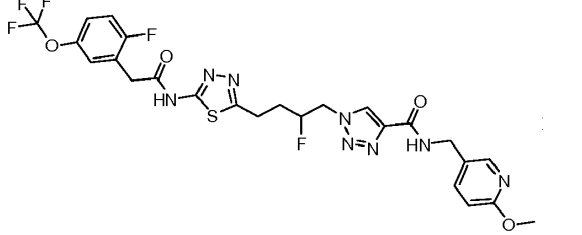
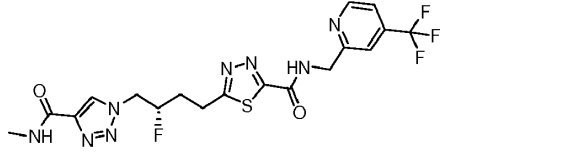
No. Ej.	Estructura	Nombre
172		N-[(3-[[6-(4-(4-(metilcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butil]piridazin-3-il)carbamoyl]metil]fenil]metil] carbamato de terc-butilo
173		1-[4-(6-[2-[3-(2-metoxietoxi)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
174		1-[4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
175		1-[4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
176		1-[4-(6-ciclopropanoamidopiridazin-3-il)butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
177		1-[4-(6-ciclopropanoamidopiridazin-3-il)butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
178		N-metil-1-[4-(6-[2-[3-(morfolin-4-il)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
179		N-metil-1-(4-(6-[(2S)-2-fenilpropanamido]piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
180		1-(4-(6-[2-(3-cloro-2-fluorofenil)acetamido]piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
181		1-[4-[4-([4-(difluorometoxi)fenil]metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
182		1-[4-(4-([3-cianofenil]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
183		1-[3-fluoro-4-(4-([3-metanosulfonilfenil]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
184		1-[3-fluoro-4-[4-([5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
185		3-[[1-(2-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]formamido]metil]benzoato de metilo
186		1-[3-fluoro-4-[4-([6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
187		1-[3-fluoro-4-(4-([6-metilpiridin-3-il]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
188		N-metil-1-[4-[6-(2-[5-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il]acetamido)piridazin-3-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
189		5-{3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
190		1-(4-{6-[2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
191		1-(4-{6-[2-(4-cloropiridin-2-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
192		N-metil-1-{4-[6-(2-{4-[3-(trifluorometoxi)fenil]piridin-2-il}acetamido)piridazin-3-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
193		(S)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
194		(S)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
195		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
196		3-((5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamido)metil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

No. Ej.	Estructura	Nombre
197		(S)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
198		(R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
199		1-(4-(6-(2-(3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
200		1-(4-(6-(2-(4-bromopiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
201		(R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
202		1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
203		1-(4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
204		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
205		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
206		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((6-metoxipiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
207		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
208		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
209		5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(3-(piperidin-1-il)bencil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
210		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
211		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
212		4-(3-(2-((6-(4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)fenil)-3,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

No. Ej.	Estructura	Nombre
213		4-(3-(2-((6-(4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridazin-3-il)amino)-2-oxoetil)fenil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo
214		N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxopiperidin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
215		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-fenilpiperidin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
216		N-metil-5-(4-(6-(2-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
217		N-metil-1-(4-(6-(2-(3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
218		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
219		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((6-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
220		(S)-5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
221		(R)-5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
222		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((5-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
223		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((2-metoxipiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
224		(6-(4-(4-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridazin-3-il)carbamato de metilo
225		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
226		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
227		N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
228		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
229		N-metil-5-(4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
230		1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
231		1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
232		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
233		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
234		5-(3-fluoro-4-(4-((piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
235		5-(3-fluoro-4-(4-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
236		1-(4-(6-(acetamidopiridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
237		1-(4-(6-(2-(3-(dimetilamino)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
238		(S)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
239		(S)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
240		(R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
241		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
242		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
243		(6-(4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)piridazin-3-il)carbamato de ciclohexilo
244		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
245		1-(4-(6-(2-(5-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

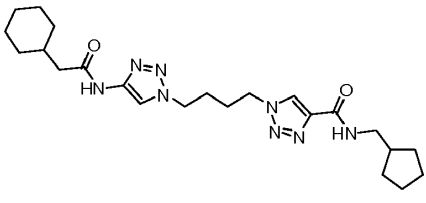
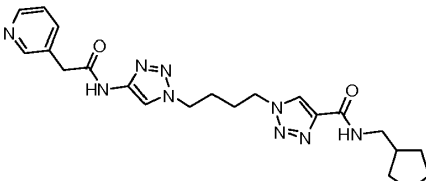
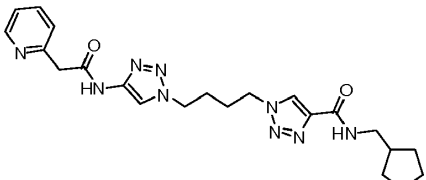
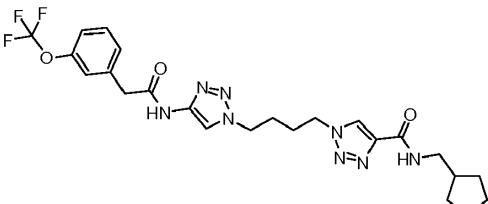
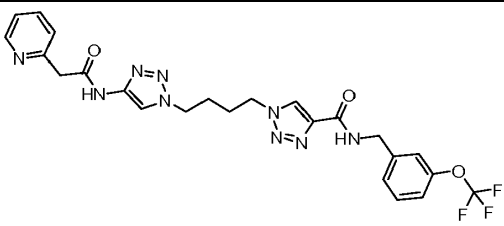
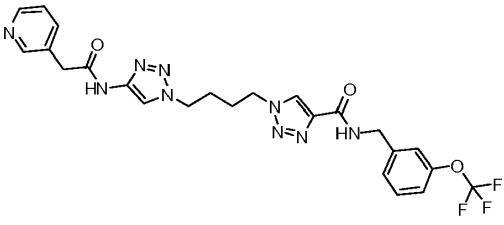
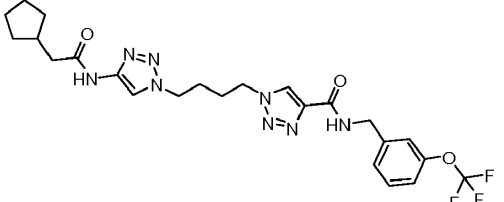
No. Ej.	Estructura	Nombre
246		N-(2-hidroxietyl)-1-(4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
247		N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxo-4-(3-(trifluorometoxi)benzil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
248		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
249		N-metil-1-(4-(6-(2-(2-oxo-4-(2-(trifluorometoxi)fenil)piperazin-1-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
250		(R)-1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
251		1-(4-(6-(2-(4-(ciclobutoxipiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
252		1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
253		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
254		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

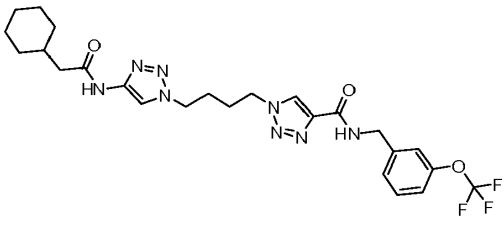
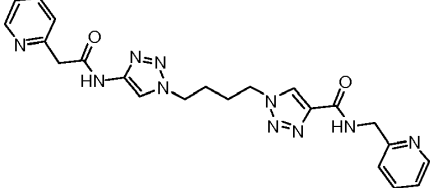
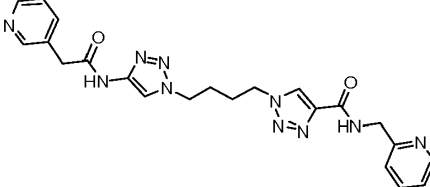
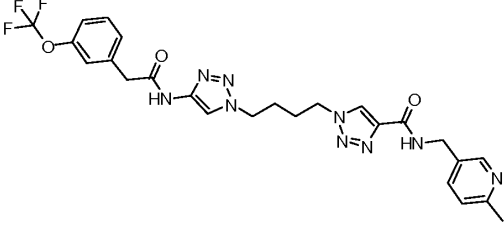
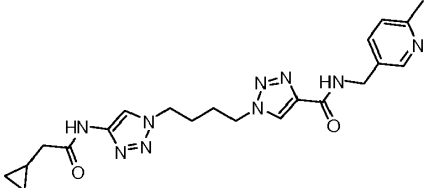
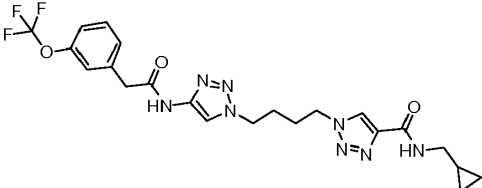
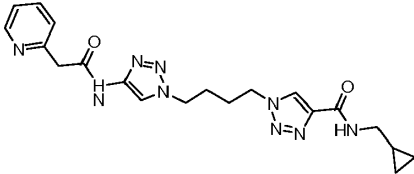
No. Ej.	Estructura	Nombre
255		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
256		(S)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
257		(S)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
258		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
259		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
260		(S)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
261		1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
262		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
263		1-(4-(6-(2-(6-ciclopropil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
264		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

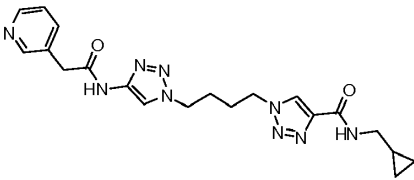
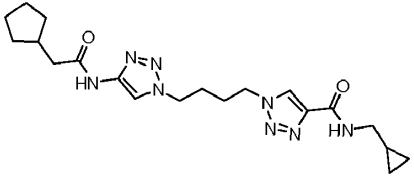
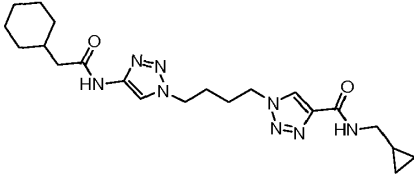
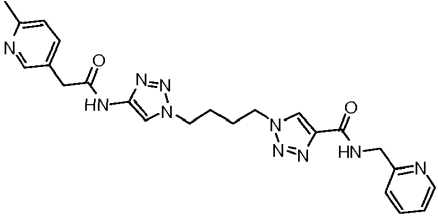
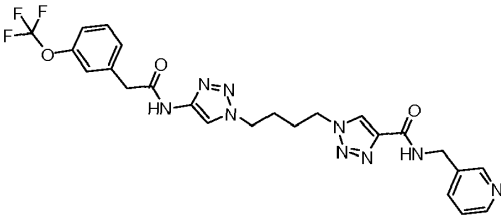
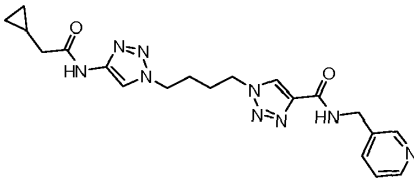
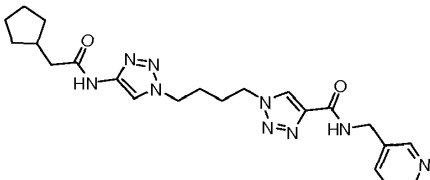
No. Ej.	Estructura	Nombre
265		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
266		1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
267		(R)-1-(4-(6-(2-(4-(ciclopropildifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
268		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
269		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)ciclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
270		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
271		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
272		(R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
273		(R)-1-(2-fluoro-4-(6-(2-(fenilacetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
274		1-(4-(6-(2-(4-(difluorometoxi)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

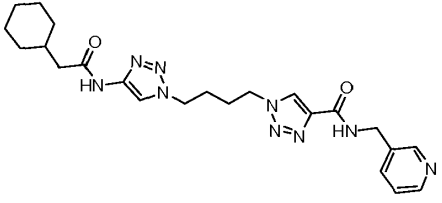
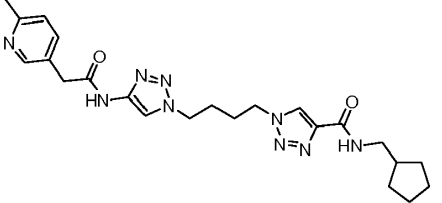
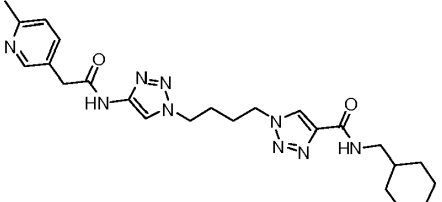
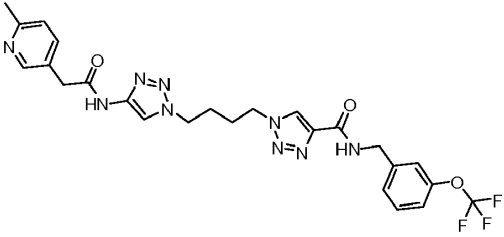
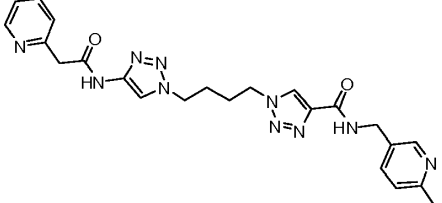
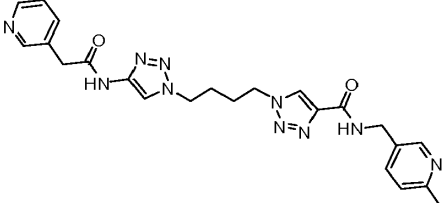
No. Ej.	Estructura	Nombre
275		(R)-1-(4-(6-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
276		1-{4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
277		1-{4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
278		1-{4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
279		N-(piridin-2-ilmetil)-1-[4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
280		1-{4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
281		N-(ciclohexilmetil)-1-{4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

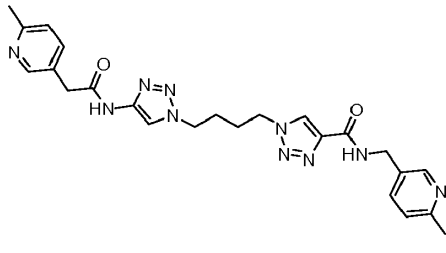
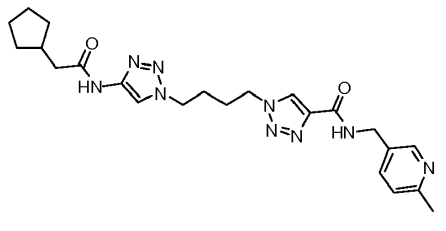
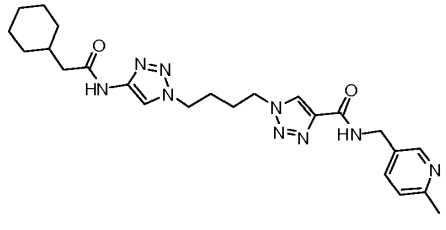
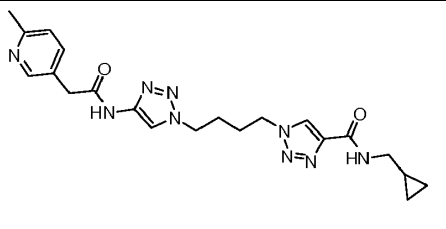
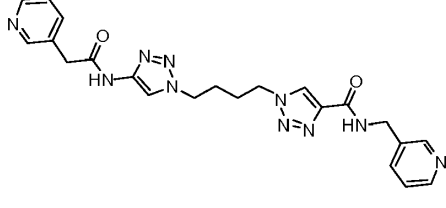
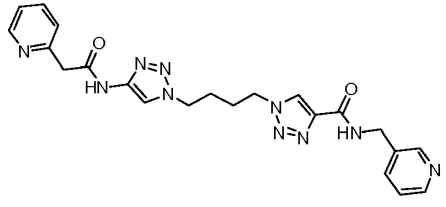
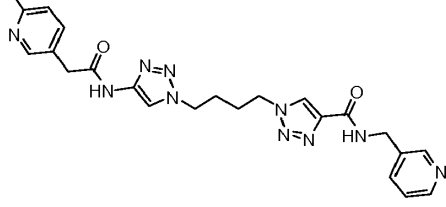
No. Ej.	Estructura	Nombre
282		N-(ciclohexilmetil)-1-{4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
283		1-{4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]butil}-N-(ciclohexilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
284		N-(ciclohexilmetil)-1-(4-14-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
285		N-(ciclohexilmetil)-1-(4-14-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
286		N-(ciclohexilmetil)-1-[4-(4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
287		N-(ciclopentilmetil)-1-{4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
288		1-{4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

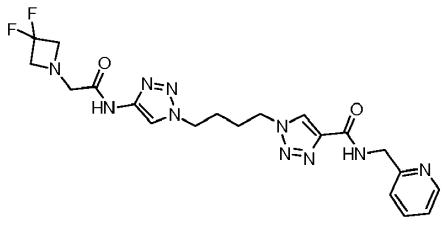
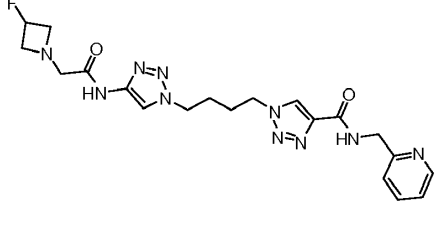
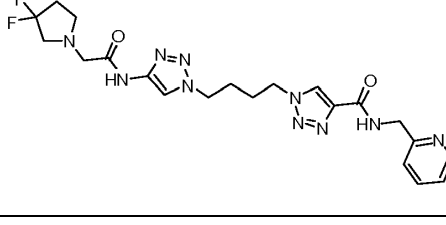
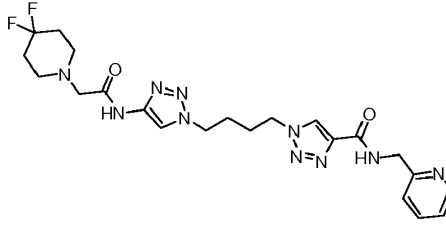
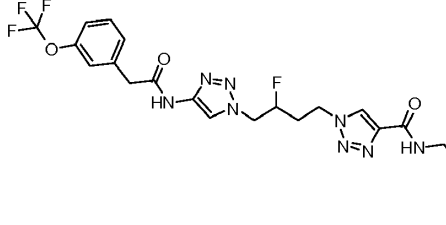
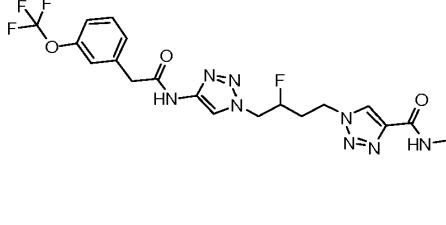
No. Ej.	Estructura	Nombre
289		1-{4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(ciclopentilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
290		N-(ciclopentilmetil)-1-(4-[4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
291		N-(ciclopentilmetil)-1-(4-[4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
292		N-(ciclopentilmetil)-1-[4-(4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
293		1-(4-[4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
294		1-(4-[4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
295		1-(4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
296		1-[4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
297		1-[4-[4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
298		N-(piridin-2-ilmetil)-1-[4-[4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
299		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1-[4-[4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
300		1-[4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
301		N-(ciclopropilmetil)-1-[4-[4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
302		N-(ciclopropilmetil)-1-[4-[4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

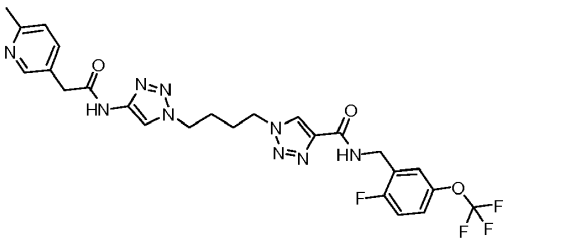
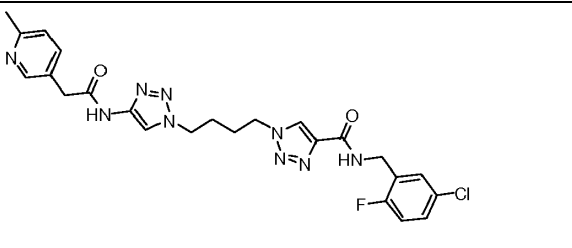
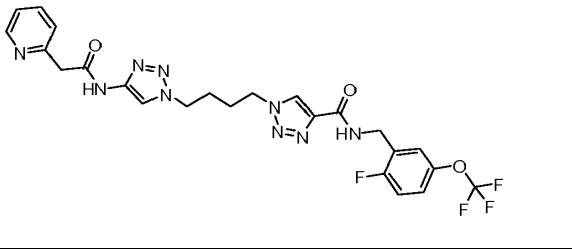
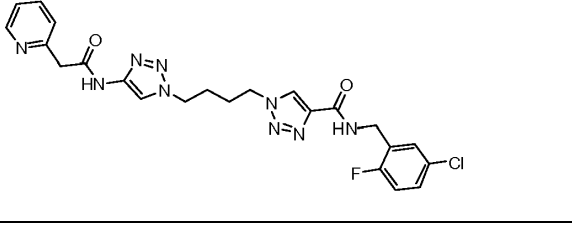
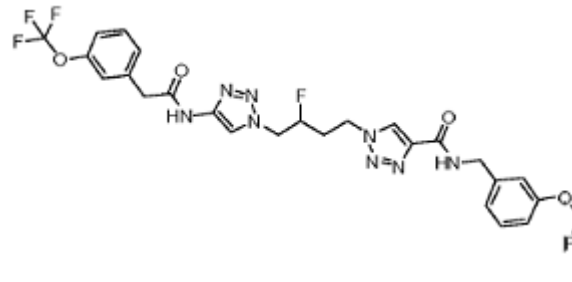
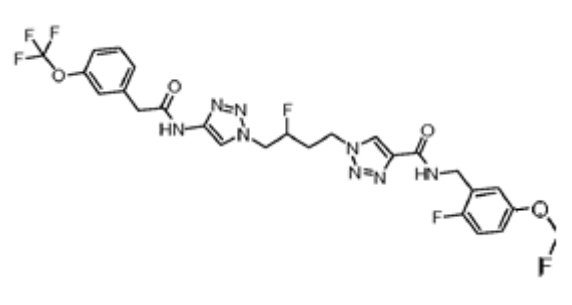
No. Ej.	Estructura	Nombre
303		N-(ciclopropilmetil)-1-[4-[4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
304		1-[4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
305		1-[4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(ciclopropilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
306		1-[4-[4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
307		N-(piridin-3-ilmetil)-1-[4-[4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
308		1-[4-[4-(2-ciclopropilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
309		1-[4-[4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

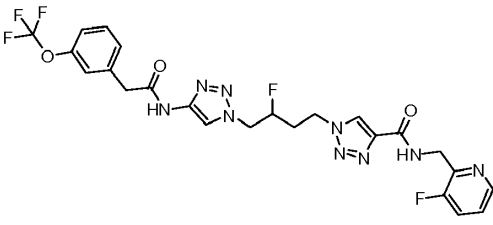
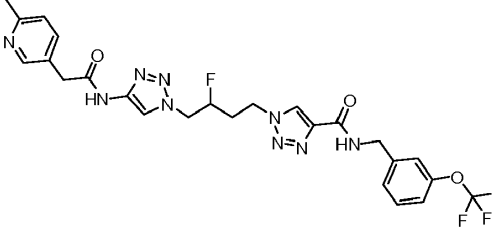
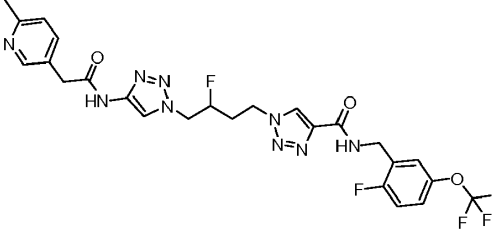
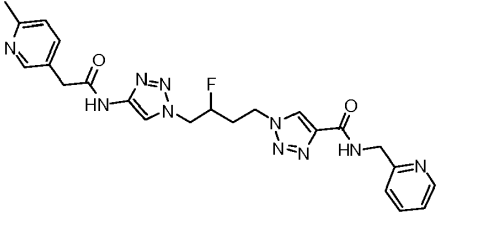
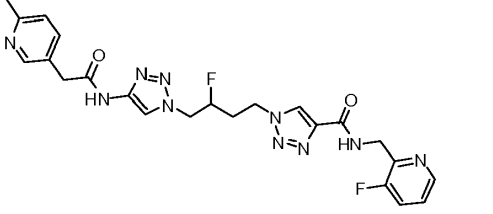
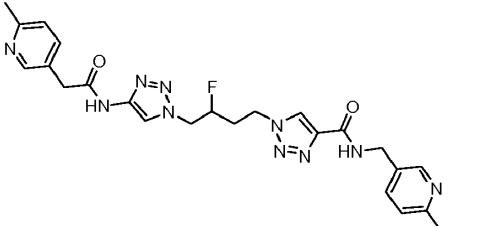
No. Ej.	Estructura	Nombre
310		1-{4-[4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
311		N-(ciclopentilmetil)-1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
312		N-(ciclohexilmetil)-1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
313		1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
314		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1-(4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
315		N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1-(4-{4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

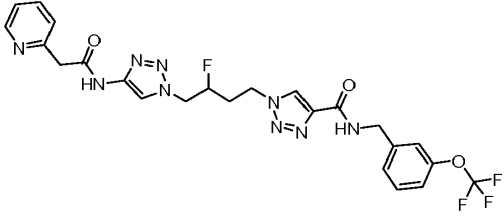
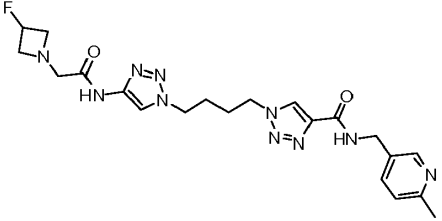
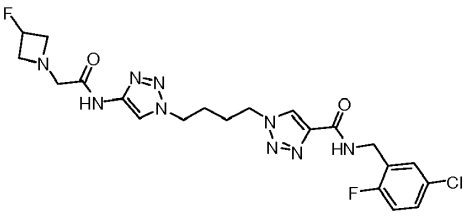
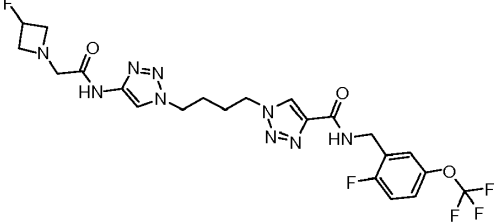
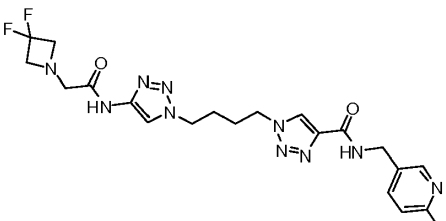
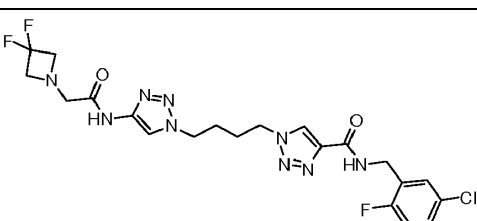
No. Ej.	Estructura	Nombre
316		1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
317		1-(4-{4-(2-ciclopentilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
318		1-(4-{4-(2-ciclohexilacetamido)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
319		N-(ciclopropilmetil)-1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
320		1-(4-{4-[2-(piridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
321		1-(4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
322		1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

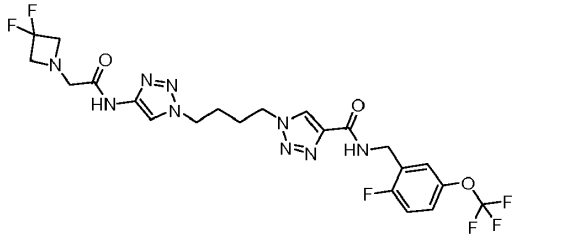
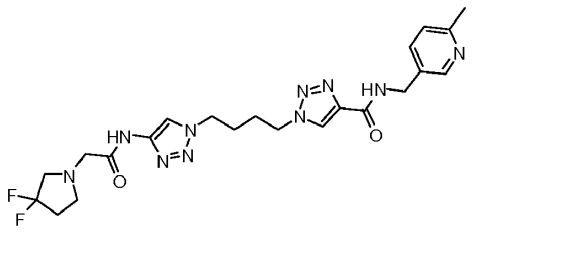
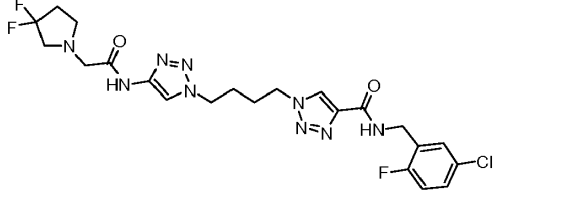
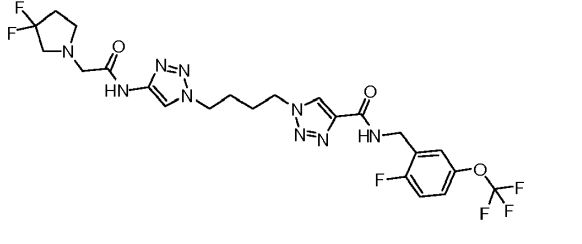
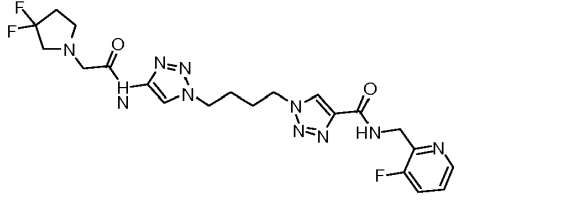
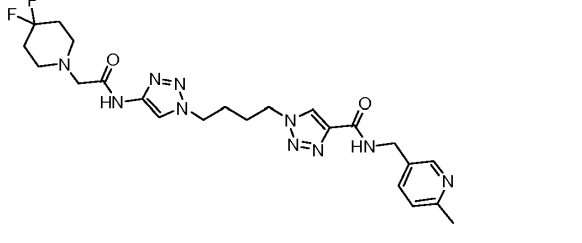
No. Ej.	Estructura	Nombre
323		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
324		1-(4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
325		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
326		1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
327		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
328		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
329		1-(4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
330		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
331		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
332		1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
333		N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1-[4-(4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
334		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-[4-(4-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

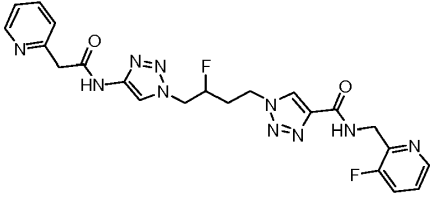
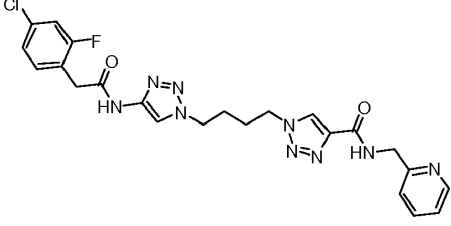
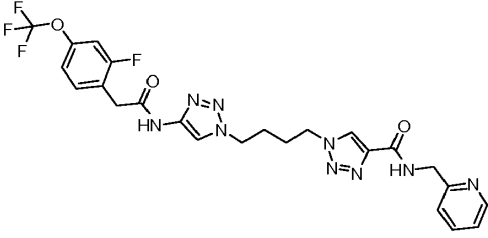
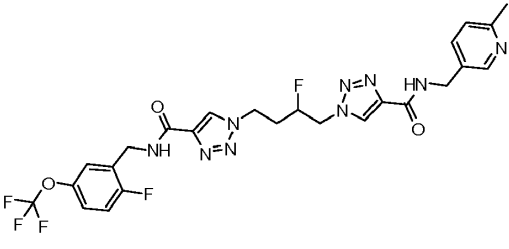
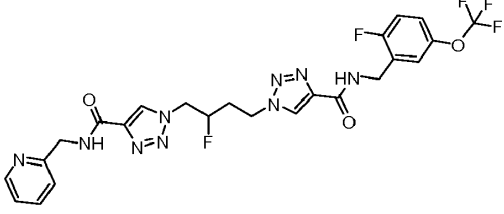
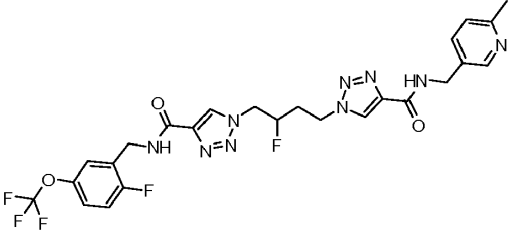
No. Ej.	Estructura	Nombre
335		N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
336		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
337		N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1-(4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
338		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
339		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
340		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
341		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
342		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(3-(trifluorometoxi)fenil)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
343		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
344		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
345		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
346		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

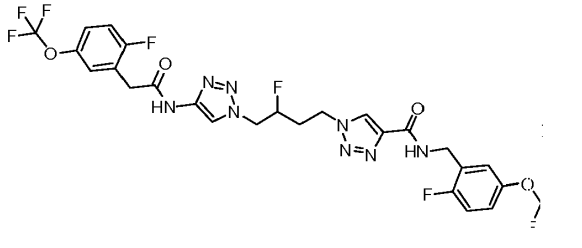
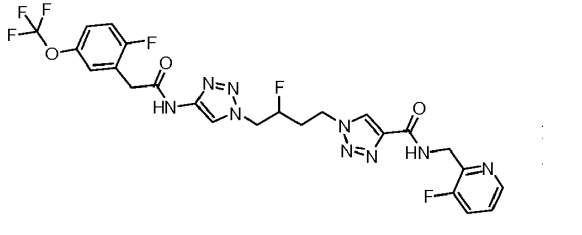
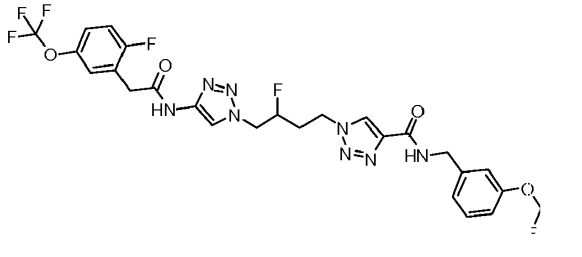
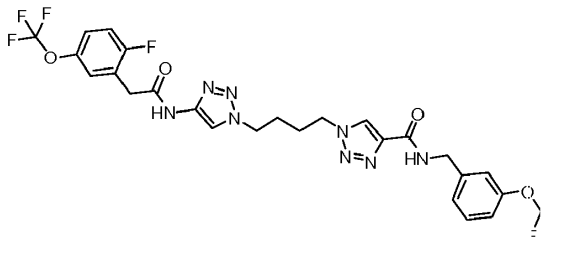
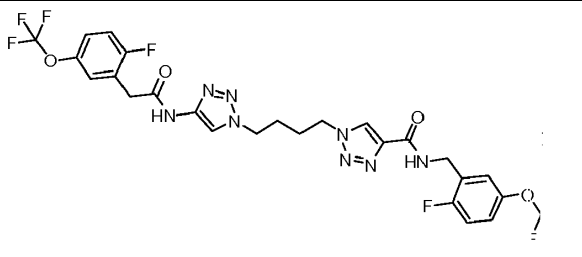
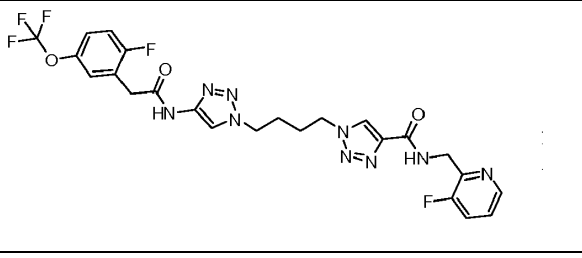
No. Ej.	Estructura	Nombre
347		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
348		1-(4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
349		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
350		N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1-(4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
351		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
352		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

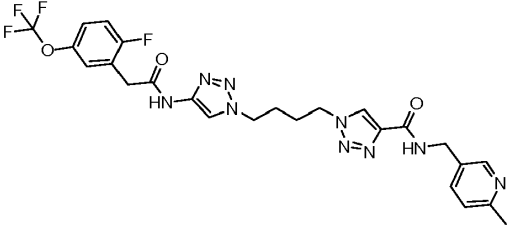
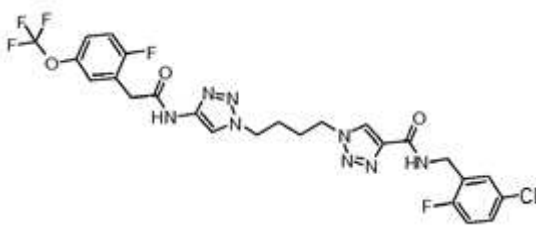
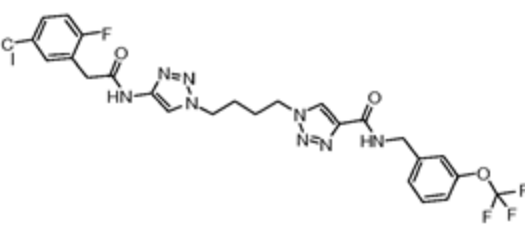
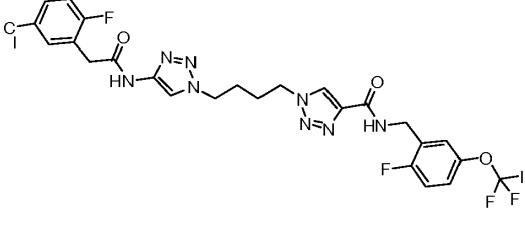
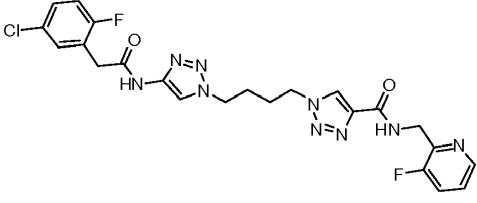
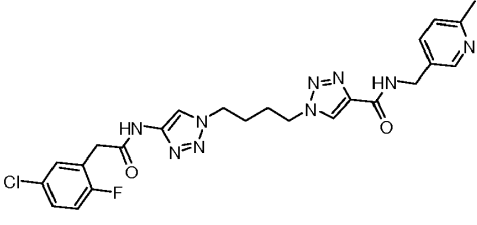
No. Ej.	Estructura	Nombre
353		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
354		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridín-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
355		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
356		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
357		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoropirrolidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(3-fluoropiridín-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
358		1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridín-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
359		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
360		1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
361		1-(4-{4-[2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
362		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
363		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
364		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

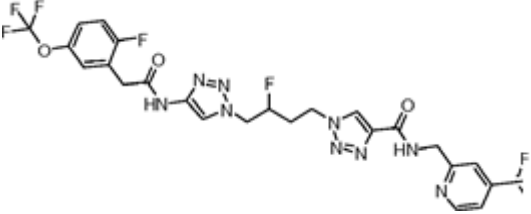
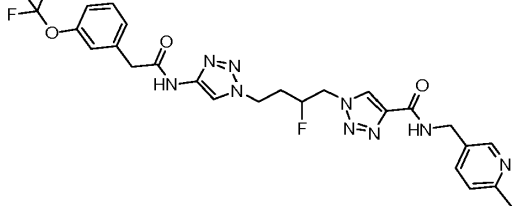
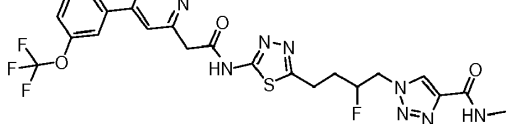
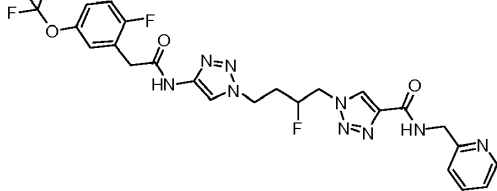
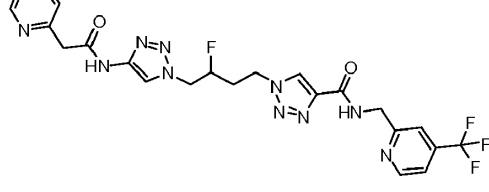
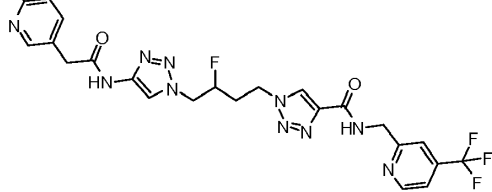
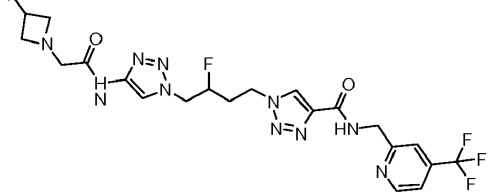
No. Ej.	Estructura	Nombre
365		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
366		1-(4-{4-[2-(4-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
367		1-[4-(4-{2-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
368		1-[2-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
369		1-[2-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
370		1-[3-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

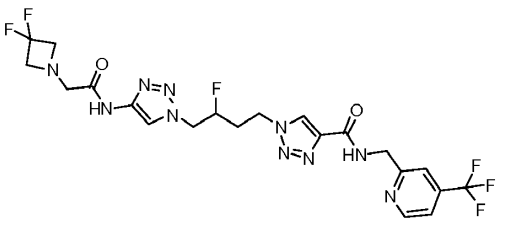
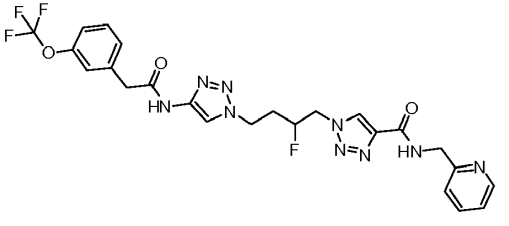
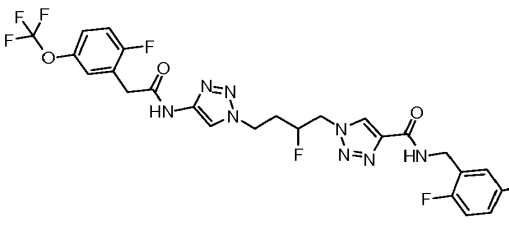
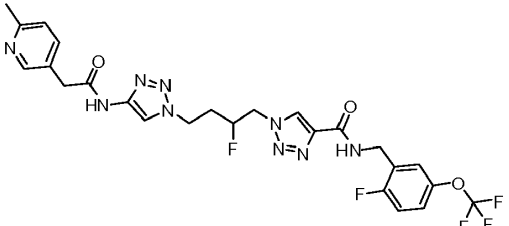
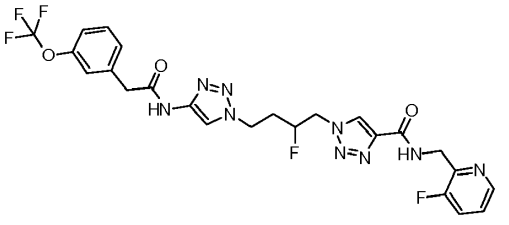
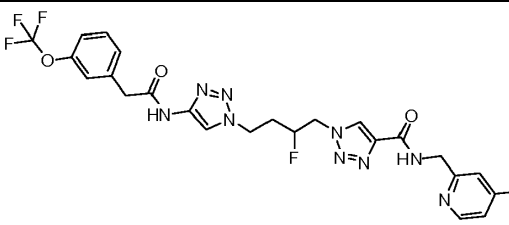
No. Ej.	Estructura	Nombre
371		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
372		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
373		1-(3-fluoro-4-{4-([2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
374		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
375		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
376		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

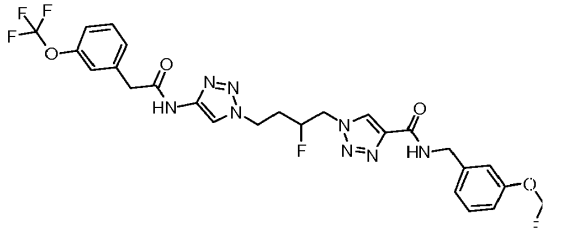
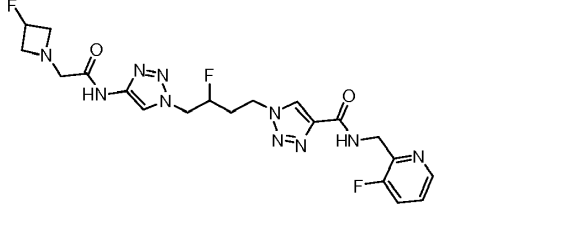
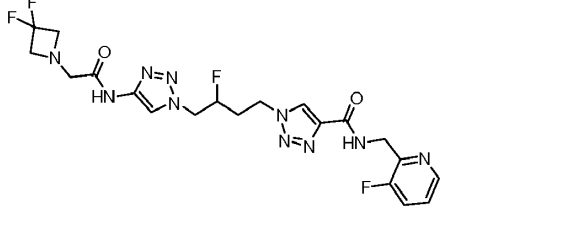
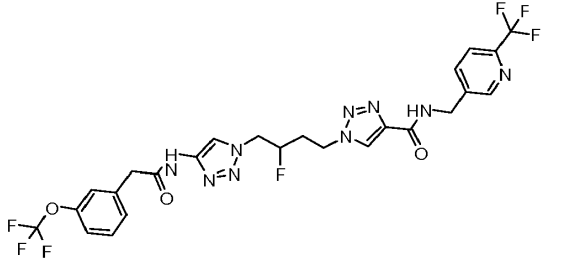
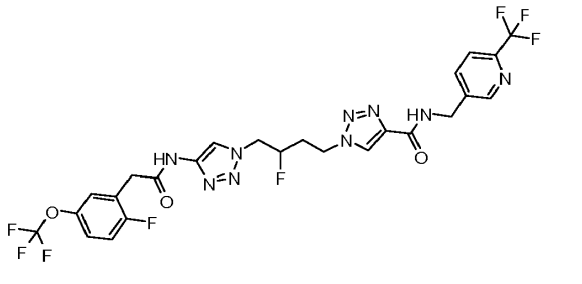
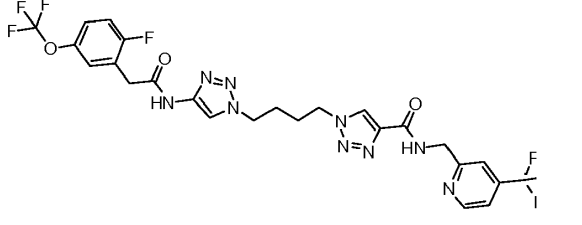
No. Ej.	Estructura	Nombre
377		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
378		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
379		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
380		1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
381		1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
382		1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

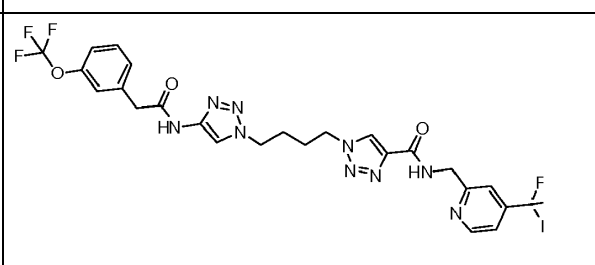
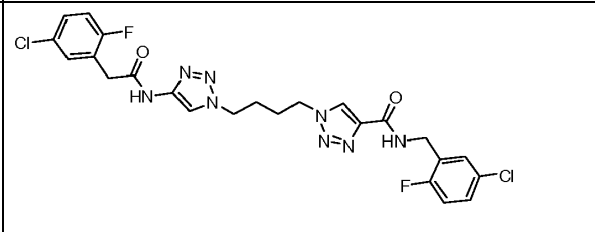
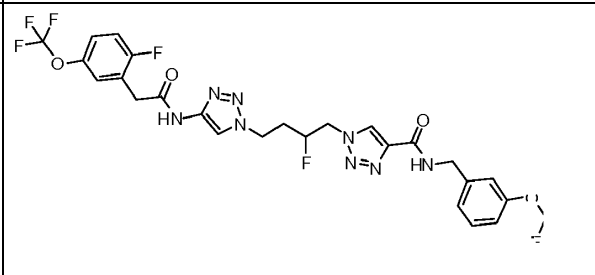
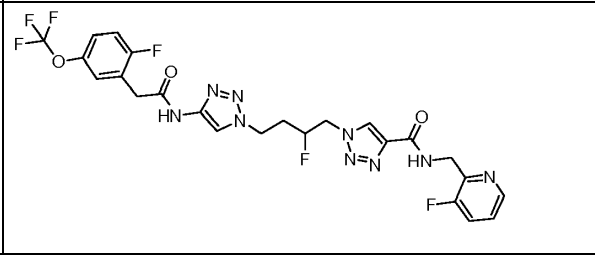
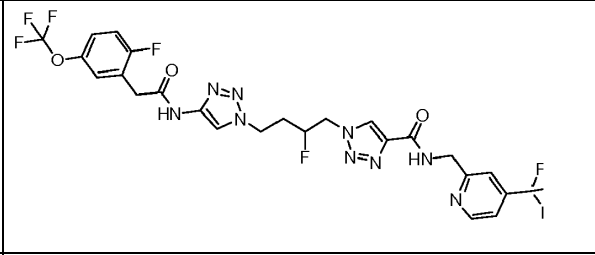
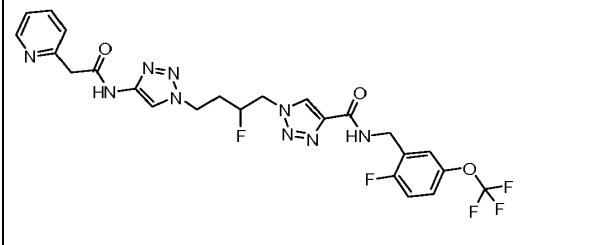
No. Ej.	Estructura	Nombre
383		1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
384		N-[(5-cloro-2-fluorofenil)metil]-1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
385		1-(4-{4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
386		1-(4-{4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
387		1-(4-{4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[3-fluoropiridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
388		1-(4-{4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

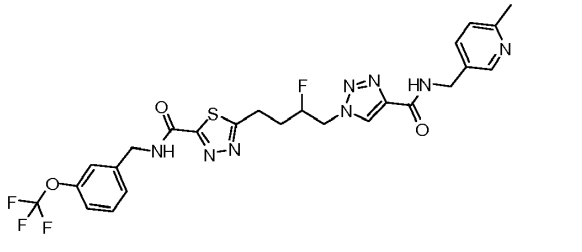
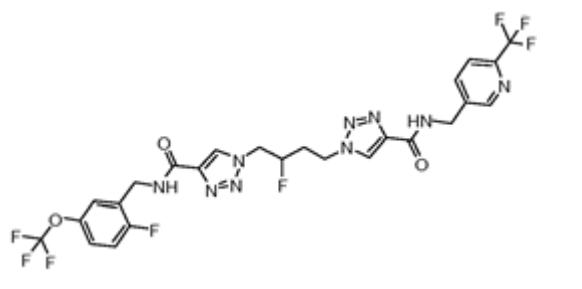
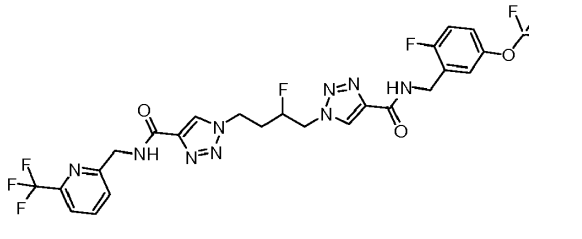
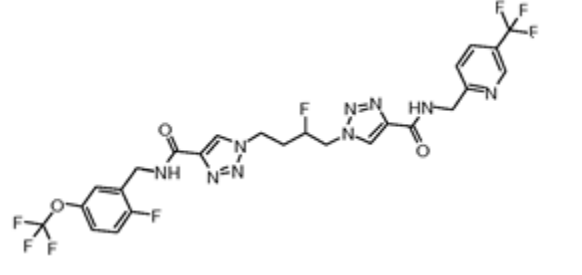
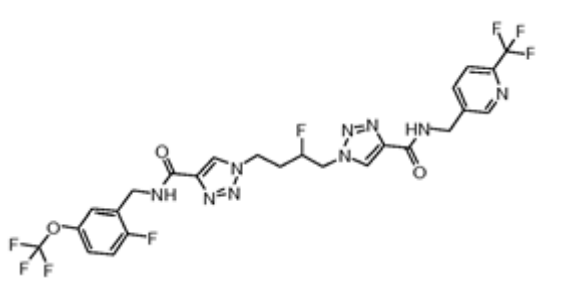
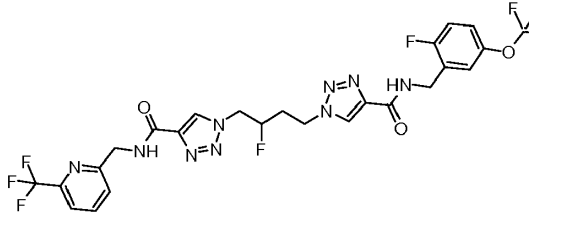
No. Ej.	Estructura	Nombre
389		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
390		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
391		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil)-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
392		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
393		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil)-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
394		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
395		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
396		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[6-metilpiridin-3-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
397		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(4-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
398		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
399		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
400		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
401		1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

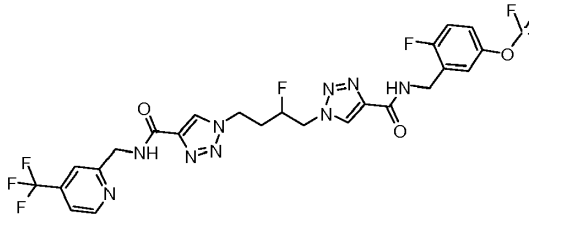
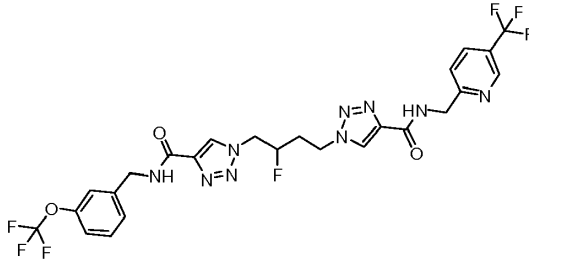
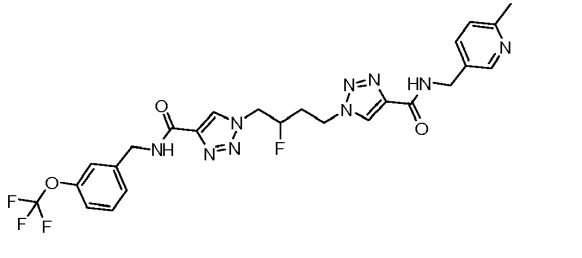
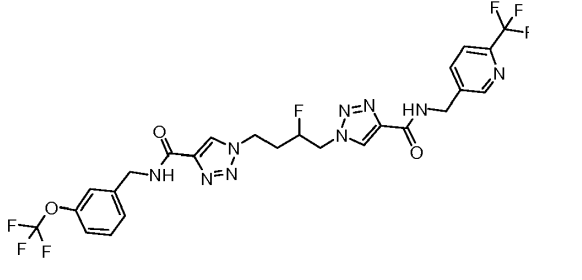
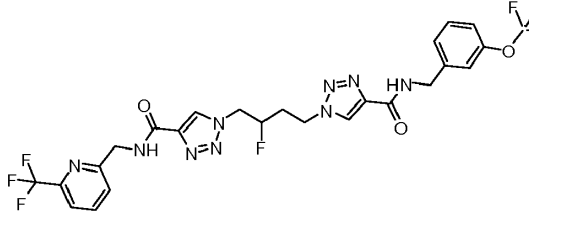
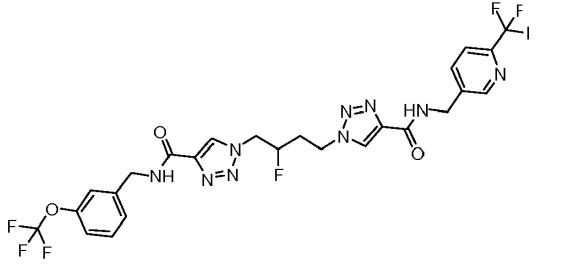
No. Ej.	Estructura	Nombre
402		1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidin-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
403		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
404		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
405		1-(2-fluoro-4-{4-[2-(6-metilpiridin-3-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
406		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[3-fluoropiridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
407		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

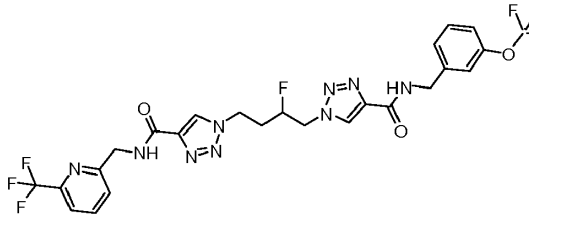
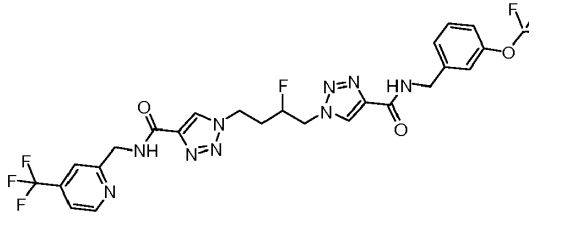
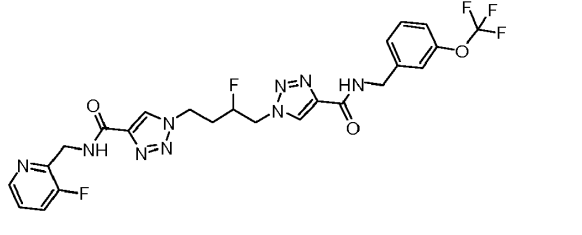
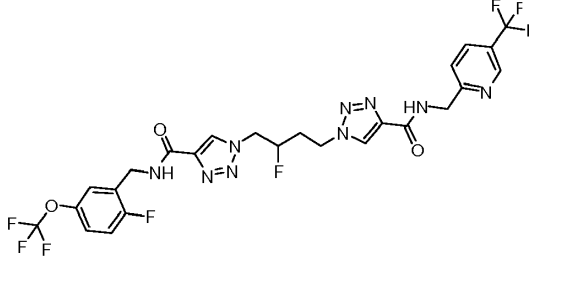
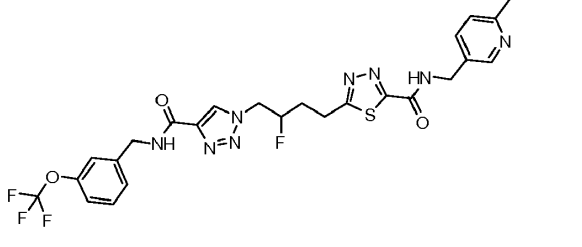
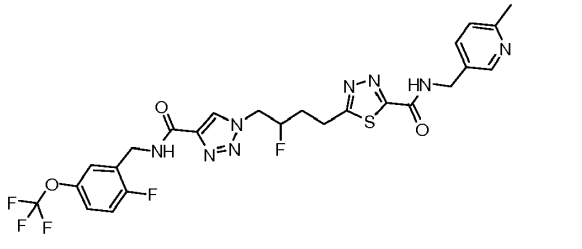
No. Ej.	Estructura	Nombre
408		<p>1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
409		<p>1-(3-fluoro-4-{4-[2-(3-fluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(3-fluoropiridín-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
410		<p>1-(4-{4-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil}-N-[(3-fluoropiridín-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
411		<p>1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
412		<p>1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[6-(trifluorometil)piridín-3-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>
413		<p>1-[4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[4-(trifluorometil)piridín-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida</p>

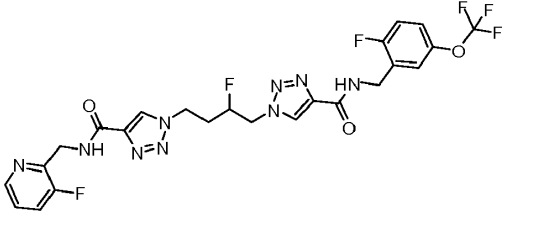
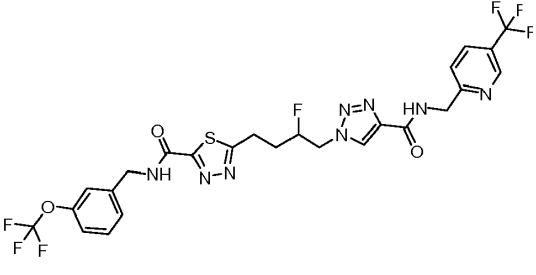
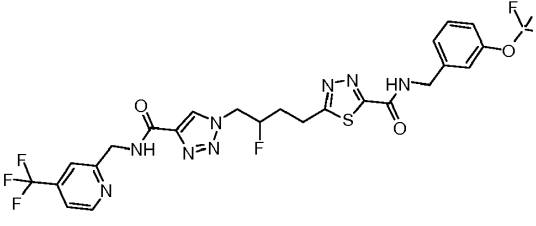
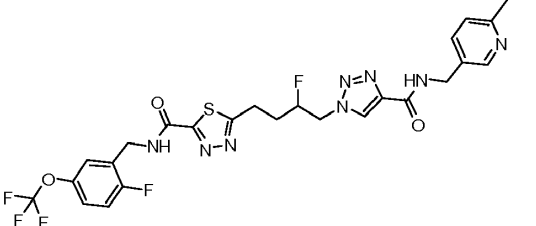
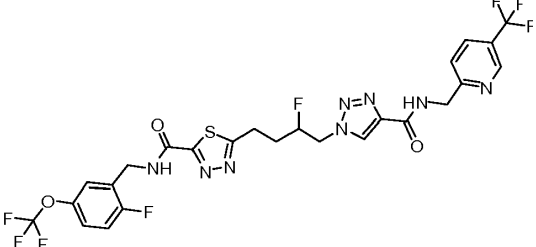
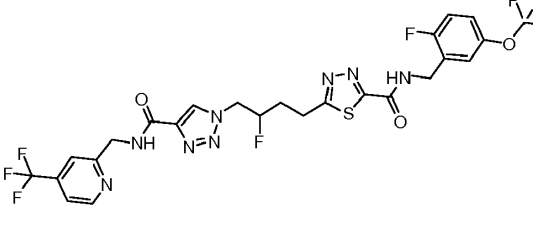
No. Ej.	Estructura	Nombre
414		1-[4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
415		1-(4-{4-[2-(5-cloro-2-fluorofenil)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-{[5-cloro-2-fluorofenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
416		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
417		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{[3-fluoropiridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
418		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
419		1-(2-fluoro-4-{4-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-{[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
420		5-[3-fluoro-4-(4-{{(6-metilpiridin-3-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{3-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
421		1-{2-fluoro-4-[4-{{(6-(trifluorometil)piridin-3-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
422		1-{2-fluoro-4-[4-{{(6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
423		1-{2-fluoro-4-[4-{{(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
424		1-{2-fluoro-4-[4-{{(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{6-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
425		1-{2-fluoro-4-[4-{{(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil]-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

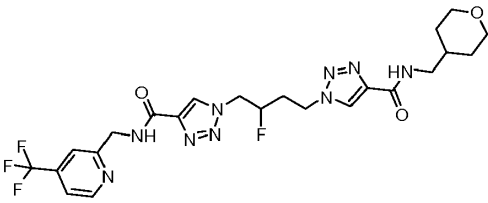
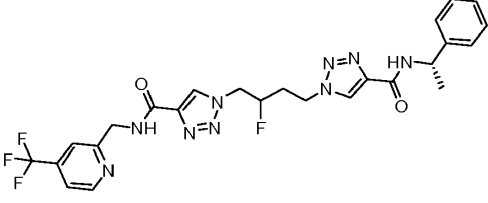
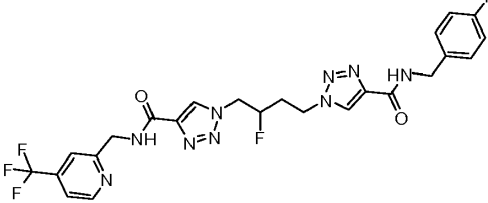
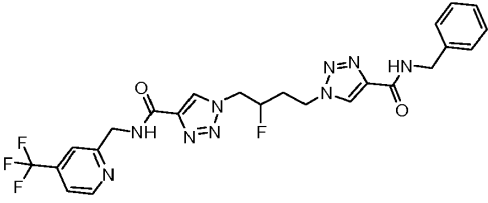
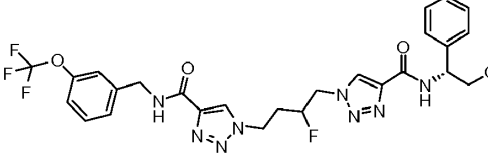
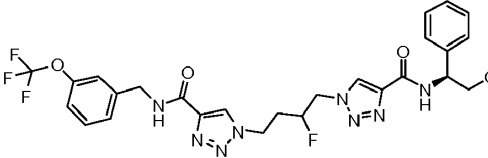
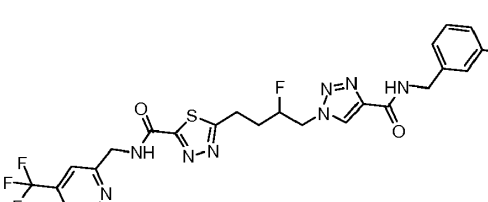
No. Ej.	Estructura	Nombre
426		1-{2-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
427		1-{2-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{3-fluoropiridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
428		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
429		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{3-fluoropiridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
430		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-metilpiridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
431		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

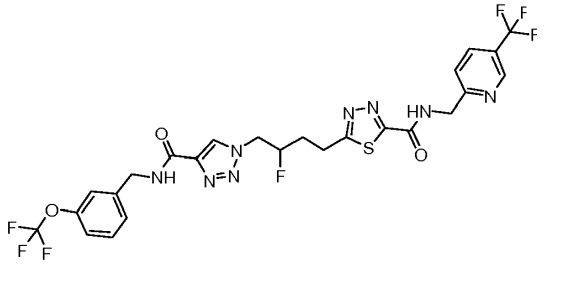
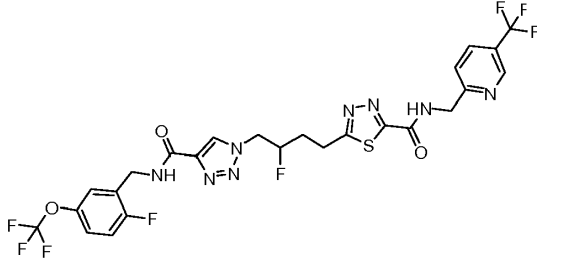
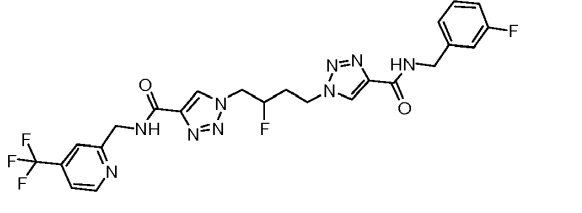
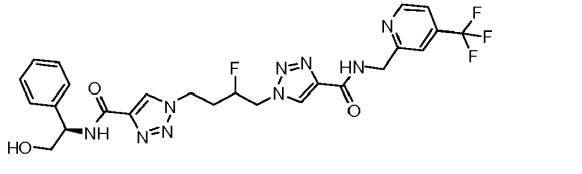
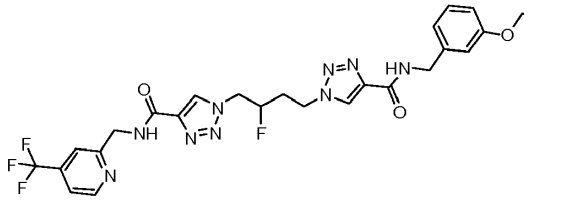
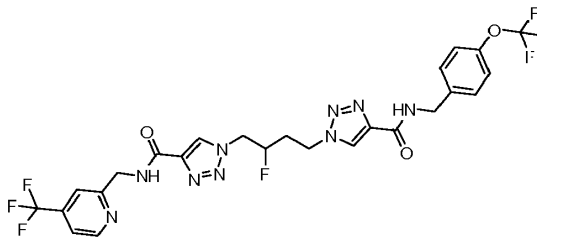
No. Ej.	Estructura	Nombre
432		1-{2-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
433		1-{2-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
434		1-{2-fluoro-4-[4-({[6-metilpiridin-3-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
435		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
436		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
437		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

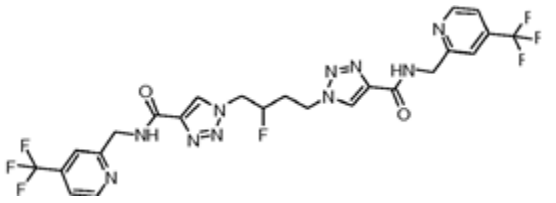
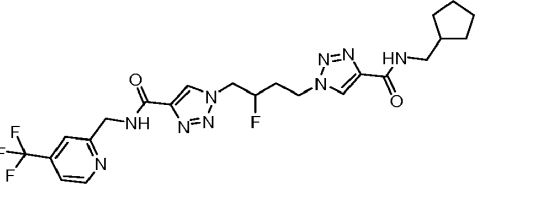
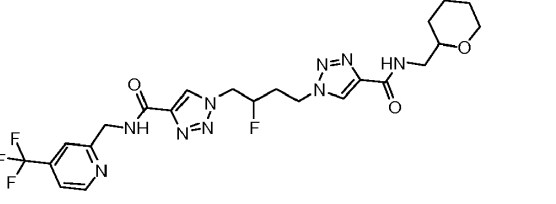
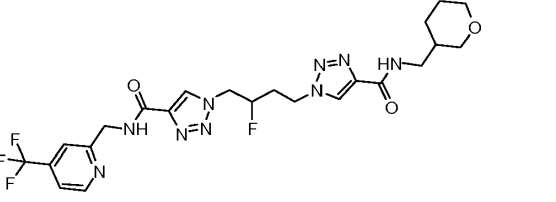
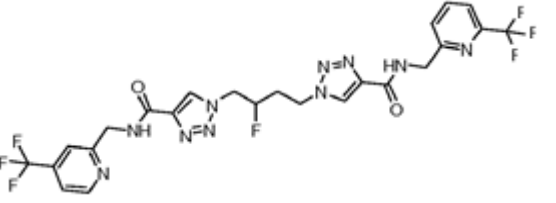
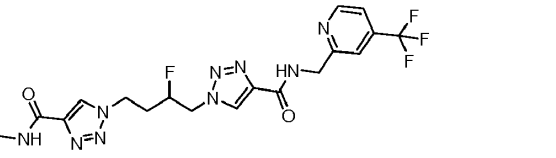
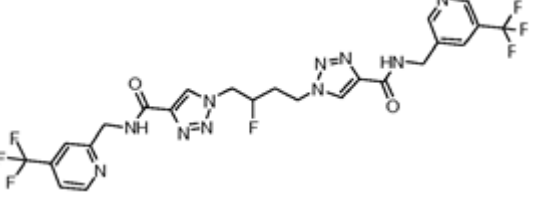
No. Ej.	Estructura	Nombre
438		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
439		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
440		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{3-fluoropiridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
441		1-{2-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
442		5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-metilpiridin-3-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
443		5-{3-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-metilpiridin-3-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

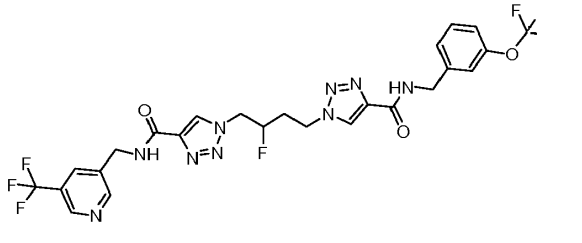
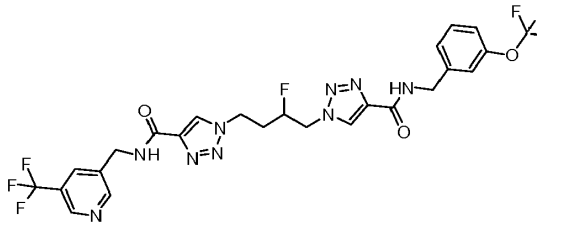
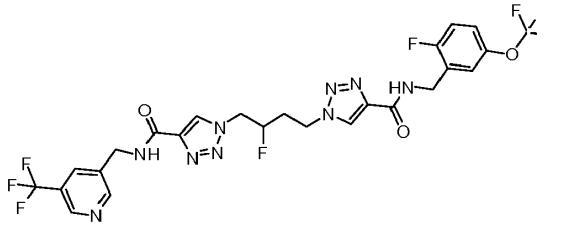
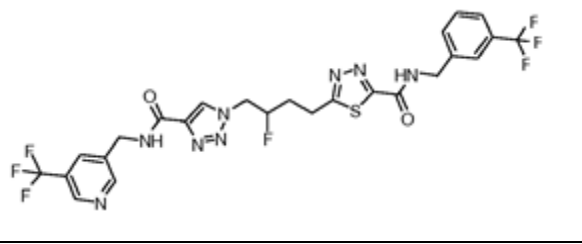
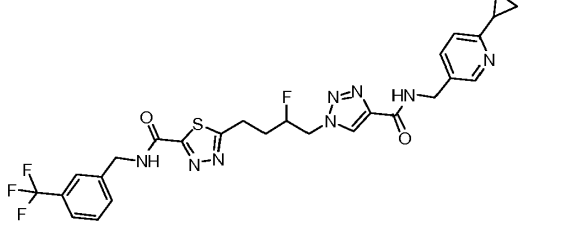
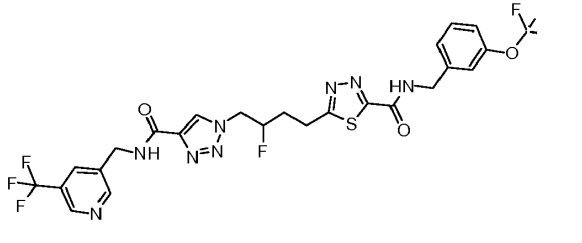
No. Ej.	Estructura	Nombre
444		1-{3-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
445		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(3-(trifluorometoxi)fenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
446		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[(3-(trifluorometoxi)fenil)metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
447		5-[3-fluoro-4-(4-({[6-metilpiridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
448		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
449		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
450		N-bencil-1-(2-fluoro-4-[4-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
451		5-(3-fluoro-4-[4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
452		1-(2-fluoro-4-[4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
453		1-(2-fluoro-4-[4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
454		1-(2-fluoro-4-[4-((2-fluorofenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
455		1-(2-fluoro-4-[4-((3-(trifluorometil)fenil)metil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
456		1-(4-[4-((ciclohexilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorobutil)-N-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

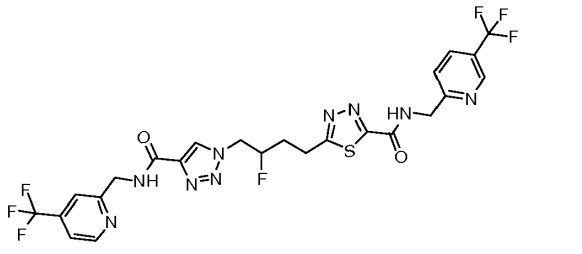
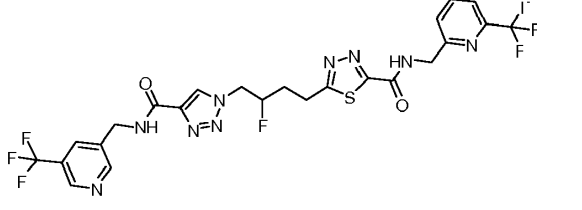
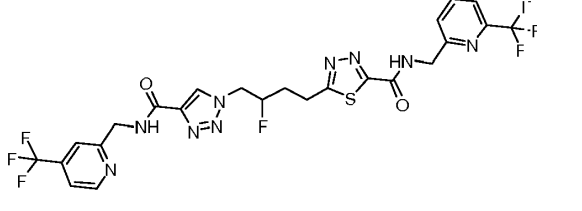
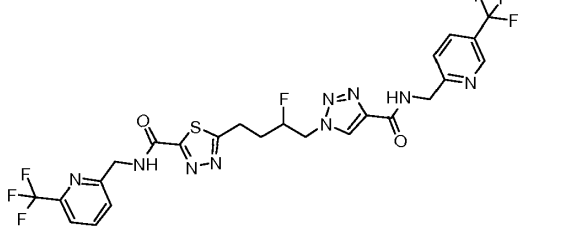
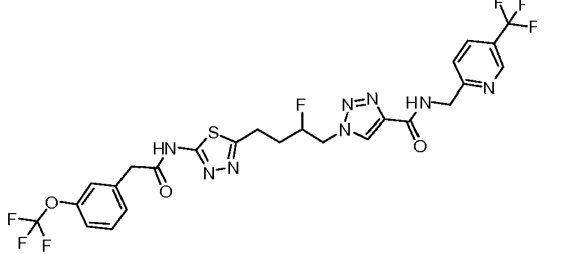
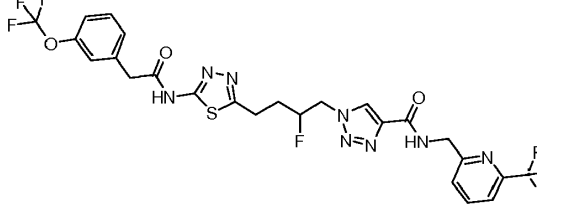
No. Ej.	Estructura	Nombre
457		1-(2-fluoro-4-{4-[(oxan-4-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
458		1-[2-fluoro-4-(4-[(1S)-1-feniletil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
459		1-[2-fluoro-4-(4-[(4-fluorofenil)metil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
460		1-[4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-2-fluorobutil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
461		1-[2-fluoro-4-[4-([(3-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
462		1-[2-fluoro-4-[4-([(3-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
463		5-[3-fluoro-4-[4-([(3-(trifluorometoxi)fenil]metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

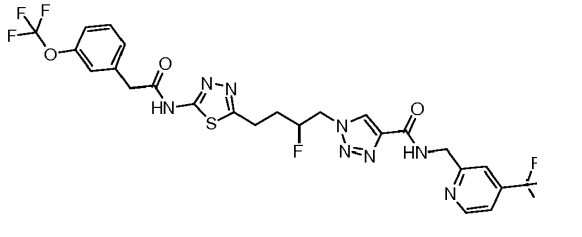
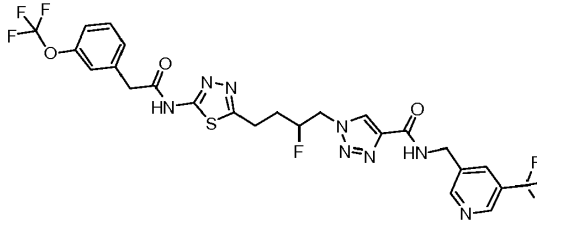
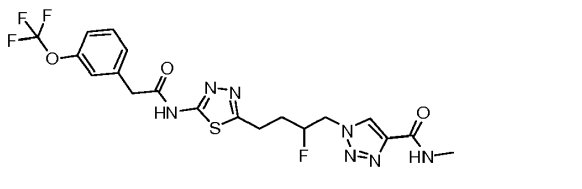
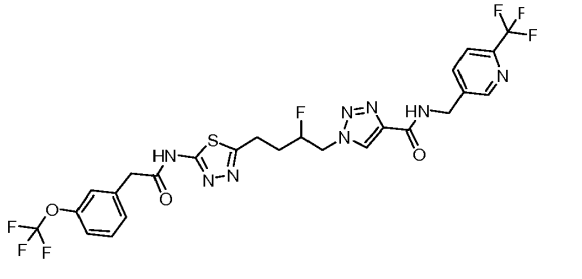
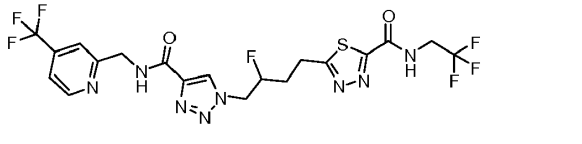
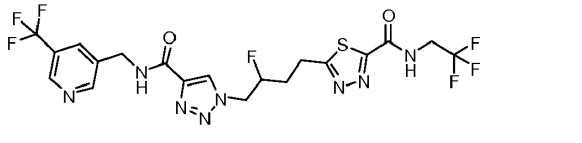
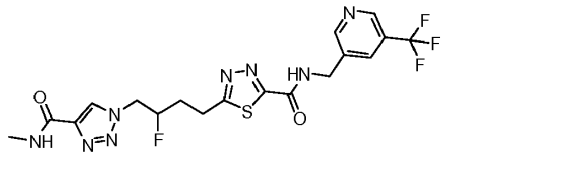
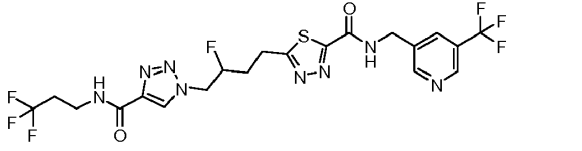
No. Ej.	Estructura	Nombre
464		5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
465		5-{3-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
466		1-[2-fluoro-4-(4-({[3-fluorofenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
467		1-[2-fluoro-4-(4-({[1R]-2-hidroxi-1-feniletil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
468		1-[2-fluoro-4-(4-({[3-metoxifenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
469		1-[2-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

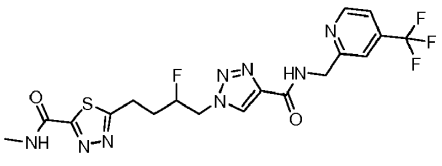
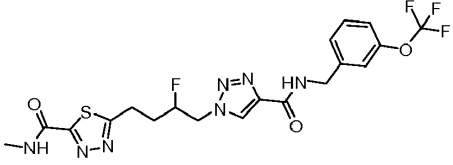
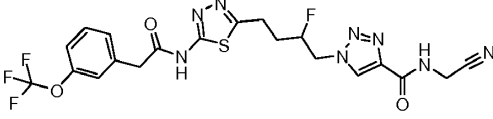
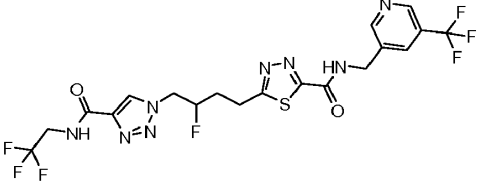
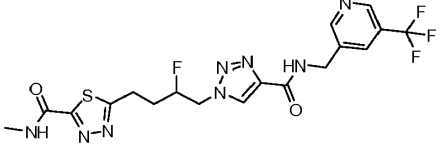
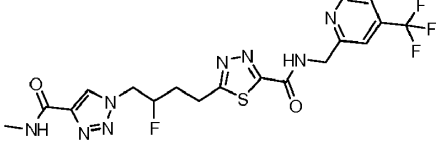
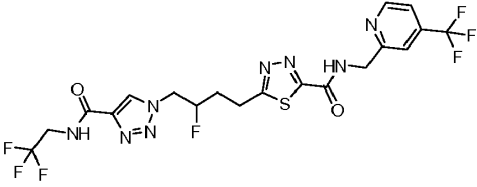
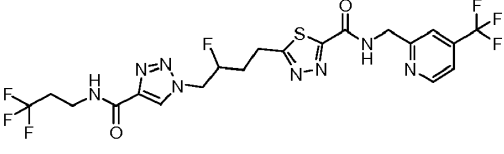
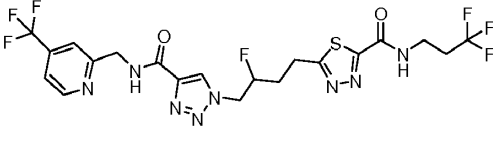
No. Ej.	Estructura	Nombre
470		1-{2-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
471		1-(4-{4-[(ciclopentilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-2-fluorobutil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
472		1-(2-fluoro-4-{4-[(oxan-2-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
473		1-(2-fluoro-4-{4-[(oxan-3-ilmetil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}butil)-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
474		1-{2-fluoro-4-[4-({[6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
475		1-{2-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
476		1-{2-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
477		1-{2-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
478		1-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
479		1-{2-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
480		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
481		5-[4-(4-{{[6-ciclopropilpiridin-3-il]metil}carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il}-3-fluorobutil]-N-{{3-(trifluorometil)fenil}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
482		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{3-(trifluorometoxi)fenil}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

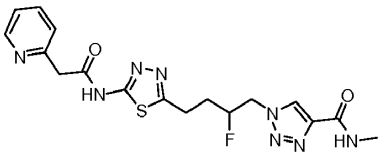
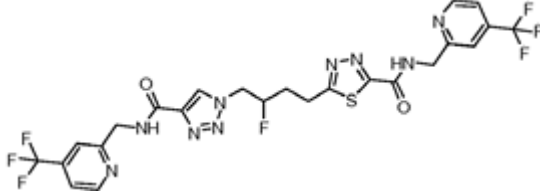
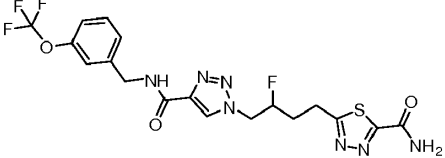
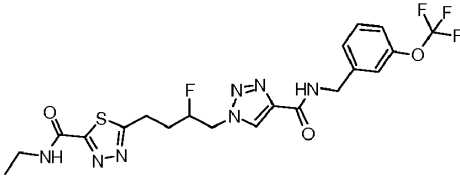
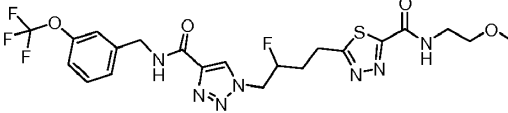
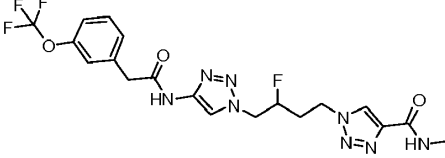
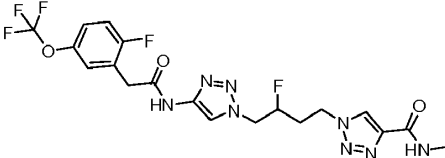
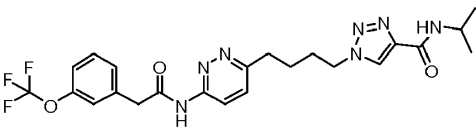
No. Ej.	Estructura	Nombre
483		5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
484		5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometil)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-3-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
485		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
486		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
487		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
488		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

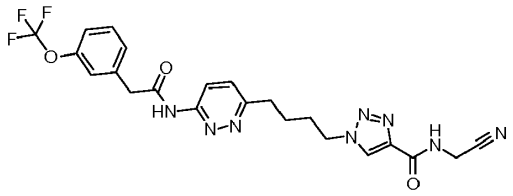
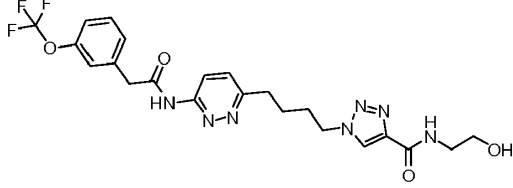
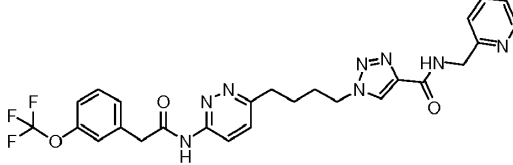
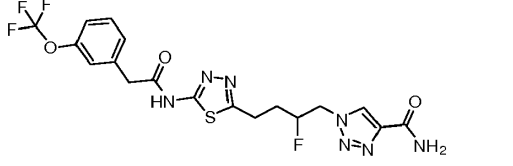
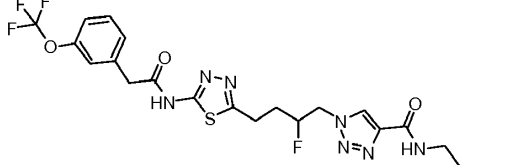
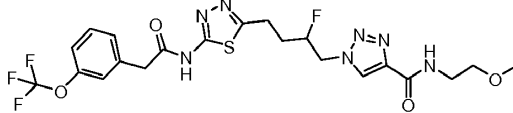
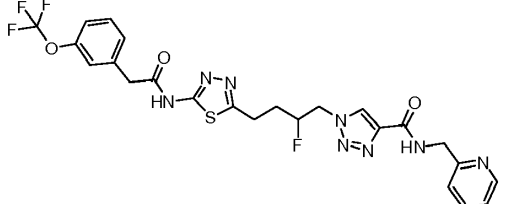
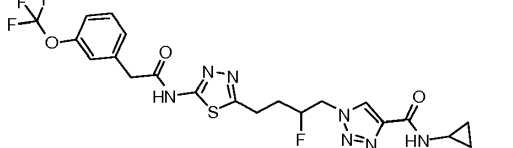
No. Ej.	Estructura	Nombre
489		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
490		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
491		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
492		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
493		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
494		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{{6-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
495		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
496		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
497		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
498		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
499		5-(3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
500		5-(3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
501		5-(3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
502		5-(3-fluoro-4-[4-[(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil]-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-[[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
503		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
504		5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
505		N-(cianometil)-1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
506		5-(3-fluoro-4-[4-({(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
507		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
508		5-{3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
509		5-(3-fluoro-4-[4-({(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
510		5-(3-fluoro-4-[4-({(3,3,3-trifluoropropil)carbamoil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
511		5-{3-fluoro-4-[4-({[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
512		5-{3-fluoro-4-[4-({[5-(trifluorometil)piridin-3-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(3,3,3-trifluoropropil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
513		1-(2-fluoro-4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil}-N-{{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
514		1-(2-fluoro-4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil}-N-{{[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
515		N-(cianometil)-5-{3-fluoro-4-[4-({[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
516		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
517		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-{{[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
518		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

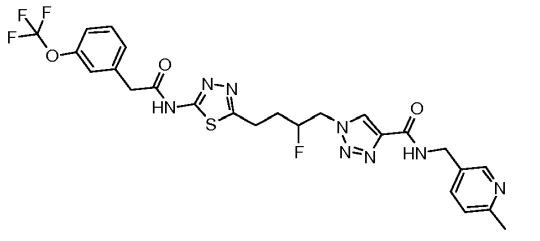
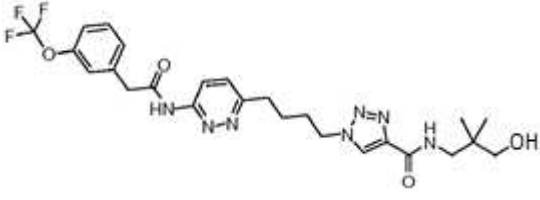
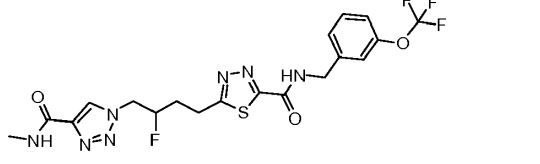
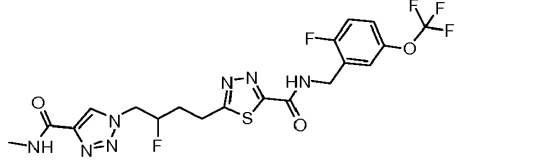
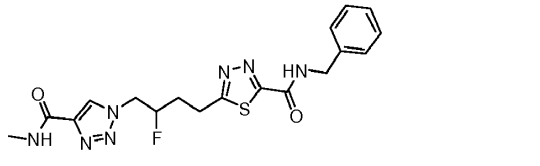
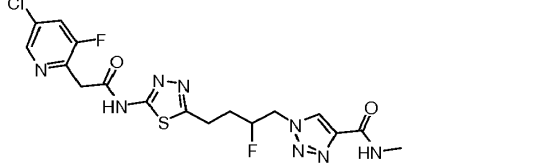
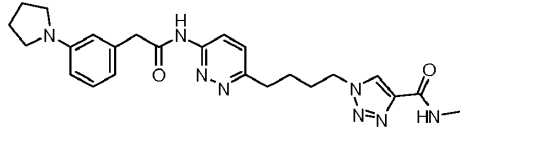
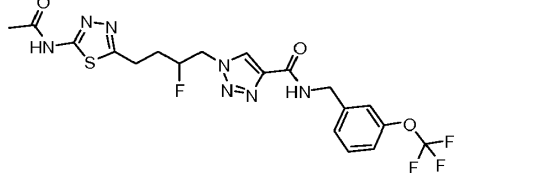
No. Ej.	Estructura	Nombre
519		1-(2-fluoro-4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
520		5-{3-fluoro-4-[4-({4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-{{4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
521		5-{3-fluoro-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
522		N-etil-5-{3-fluoro-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
523		5-{3-fluoro-4-[4-({3-(trifluorometoxi)fenil]metil} carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-(2-metoxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
524		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
525		1-[3-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
526		N-(propan-2-il)-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il]butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
527		N-(cianometil)-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
528		N-(2-hidroxiel)-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
529		N-(piridin-2-ilmetil)-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
530		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
531		N-etil-1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil] acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
532		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-(2-metoxiel)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
533		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
534		N-ciclopropil-1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

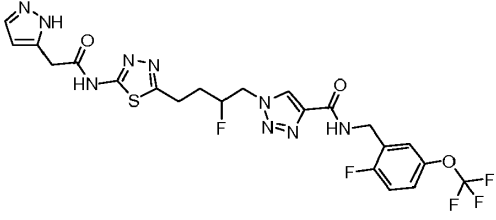
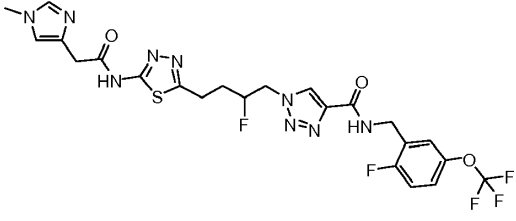
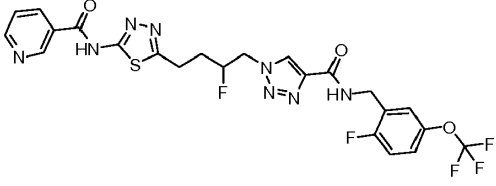
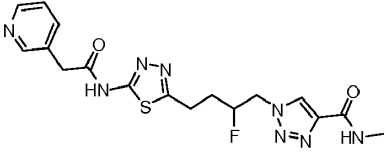
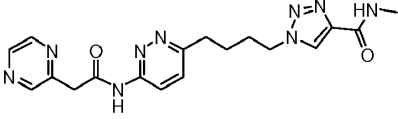
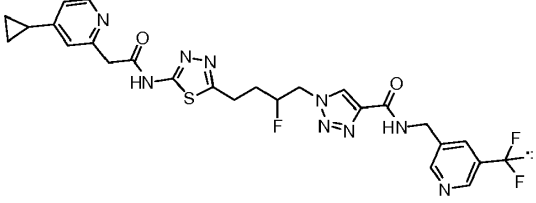
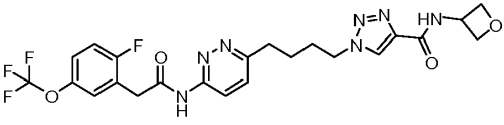
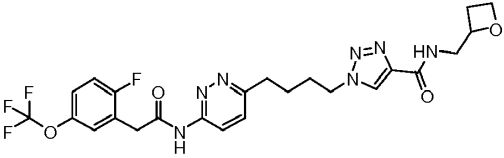
No. Ej.	Estructura	Nombre
535		N-(ciclopropilmetil)-1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
536		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
537		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
538		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
539		1-[2-fluoro-4-(4-{2-[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
540		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
541		N-metil-1-(4-(6-[2-(piridin-3-il)acetamido]piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
542		1-(4-(6-[2-(3-bromofenil)acetamido]piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

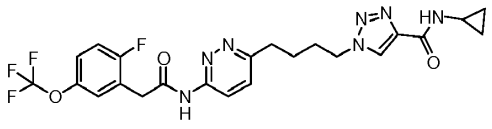
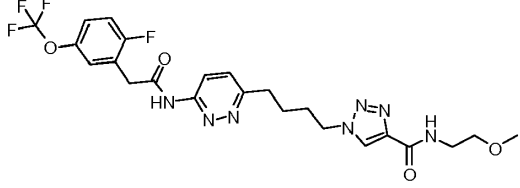
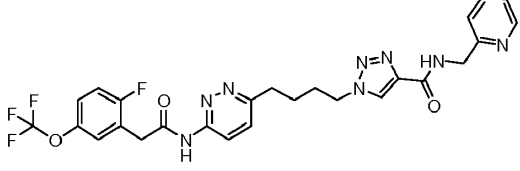
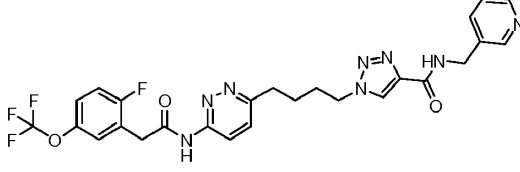
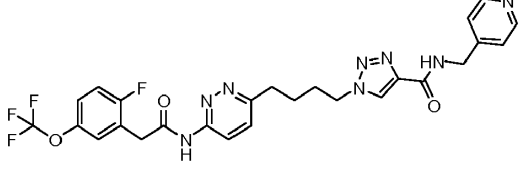
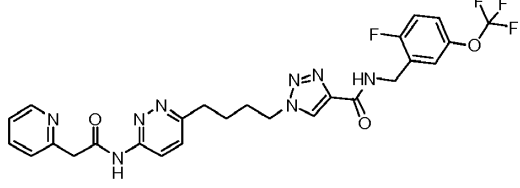
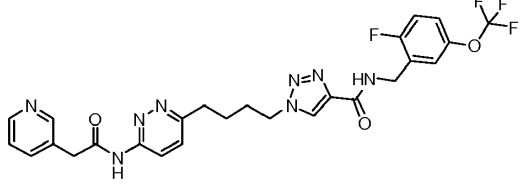
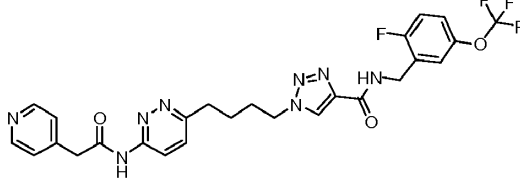
No. Ej.	Estructura	Nombre
543		1-(4-{6-[2-(3-metanosulfonilfenil)acetamido]piridazin-3-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
544		1-(4-{6-[2-(6-cloropiridin-3-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
545		N-metil-1-[4-(6-[2-[3-(piridin-2-il)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
546		1-(4-{6-[2-(5-bromopiridin-3-il)acetamido]piridazin-3-il}butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
547		N-metil-1-[4-(6-[2-(oxan-4-il)acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
548		1-[4-(6-(2-ciclopentilacetamido)piridazin-3-il)butil]-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
549		N-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1-[4-(6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
550		N-(oxetan-3-ilmetil)-1-[4-(6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
551		N-(2-metoxietil)-1-[4-(6-[2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido]piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

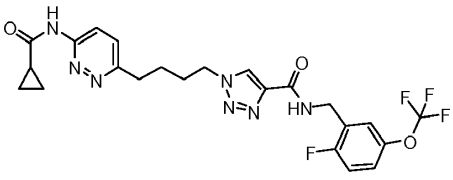
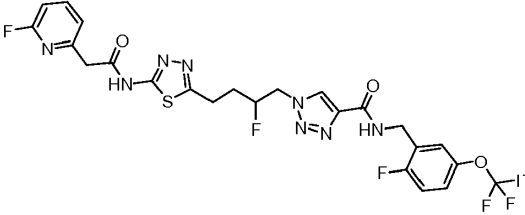
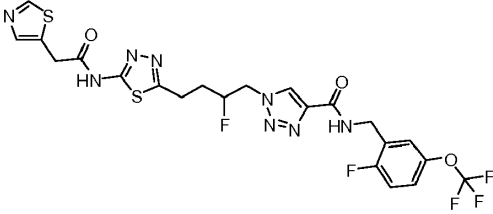
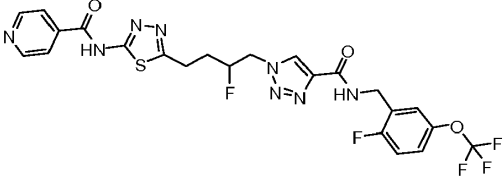
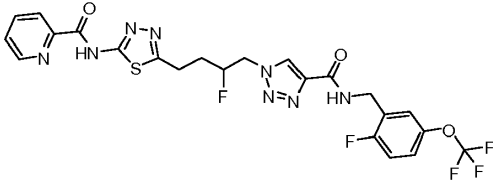
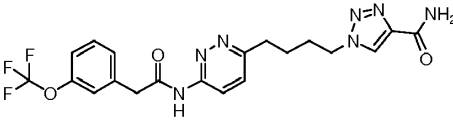
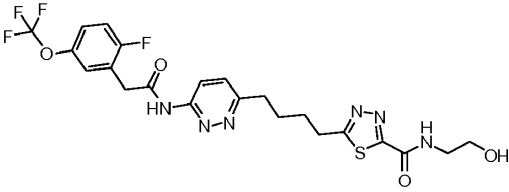
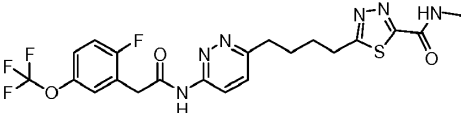
No. Ej.	Estructura	Nombre
552		N-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)propil]-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
553		1-(4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil}-N-{[3-(trifluorometoxi)fenil]metil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
554		N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1-(4-{5-[2-(piridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]butil}-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
555		5-(3-fluoro-4-[4-({[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil}carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
556		5-(4-[4-(bencilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]-3-fluorobutil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
557		5-(3-fluoro-4-[4-([piridin-2-ilmetil]carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
558		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-(oxetan-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

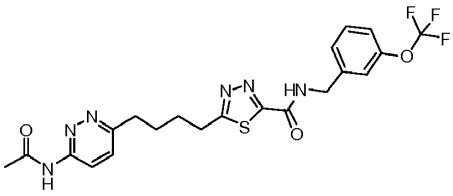
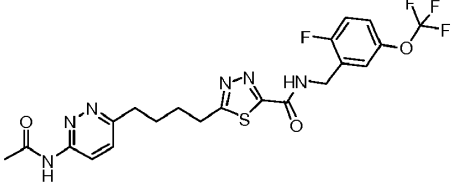
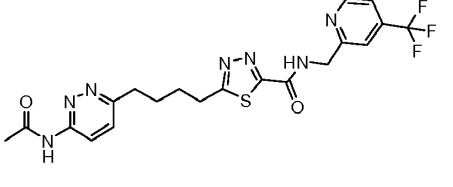
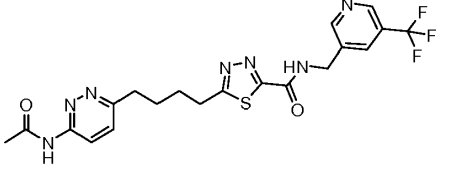
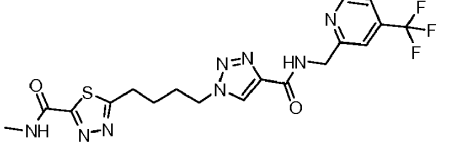
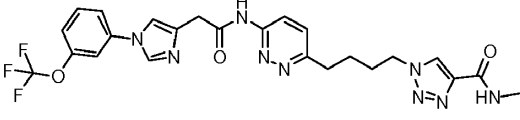
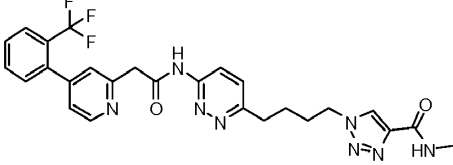
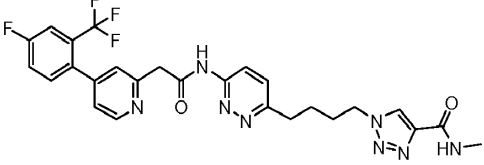
No. Ej.	Estructura	Nombre
559		1-[2-fluoro-4-(5-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil]-N-[(6-metilpiridin-3-il)metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
560		N-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-1-[4-(6-{2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamido}piridazin-3-il)butil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
561		5-{3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[3-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
562		5-{3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-N-[[2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil]metil]-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
563		N-bencil-5-{3-fluoro-4-[4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il]butil}-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
564		1-(4-{5-[2-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)acetamido]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
565		N-metil-1-(4-(6-(2-(3-(pirrolidin-1-il)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
566		1-(4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

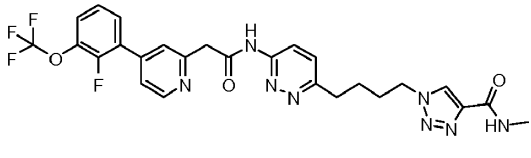
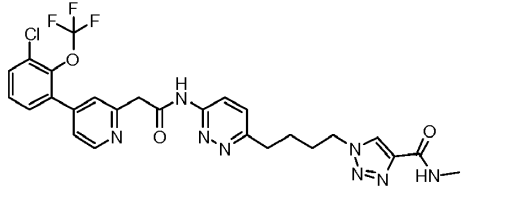
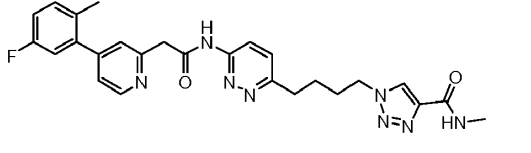
No. Ej.	Estructura	Nombre
567		1-(4-(5-acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
568		1-(4-(5-(ciclopropanocarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
569		1-(4-(5-(ciclopropanocarboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
570		5-(3-fluoro-4-(4-(metilcarbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
571		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
572		N-metil-5-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
573		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(tiazol-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
574		1-(2-fluoro-4-(5-(tetrahidro-2H-piran-2-carboxamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
575		1-(4-(5-(2-(1H-pirazol-5-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
576		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
577		N-(5-(3-fluoro-4-(4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)bencil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)nicotinamida
578		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(piridin-3-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
579		N-metil-1-(4-(6-(2-(pirazin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
580		1-(4-(5-(2-(4-ciclopropilpiridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-fluorobutil)-N-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
581		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(oxetan-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
582		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(oxetan-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
583		N-ciclopropil-1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
584		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(2-metoxietil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
585		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
586		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
587		1-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
588		N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzil)-1-(4-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
589		N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzil)-1-(4-(6-(2-(piridin-3-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
590		N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)benzil)-1-(4-(6-(2-(piridin-4-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
591		1-(4-(6-(ciclopropanocarboxamido)piridazin-3-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
592		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(6-fluoropiridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
593		1-(2-fluoro-4-(5-(2-(tiazol-5-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
594		N-(5-(3-fluoro-4-(4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)isonicotinamida
595		N-(5-(3-fluoro-4-(4-((2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)picolinamida
596		1-(4-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
597		5-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-(2-hidroxietil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
598		5-(4-(6-(2-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
599		5-(4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil)-N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
600		5-(4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil)-N-(2-fluoro-5-(trifluorometoxi)encil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
601		5-(4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
602		5-(4-(6-acetamidopiridazin-3-il)butil)-N-((5-(trifluorometil)piridin-3-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
603		N-metil-5-(4-(4-(((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)butil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
604		N-metil-1-(4-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
605		N-metil-1-(4-(6-(2-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
606		1-(4-(6-(2-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

No. Ej.	Estructura	Nombre
607		1-(4-(6-(2-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
608		1-(4-(6-(2-(4-(3-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
609		1-(4-(6-(2-(4-(5-fluoro-2-metilfenil)piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)butil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

La Tabla 2 siguiente reporta el peso molecular calculado observado de cada Ejemplo, así como el método por el cual puede prepararse cada compuesto por referencia a cada Ejemplo cuya síntesis es sustancialmente similar de manera que un experto en la técnica podría producir el compuesto usando, si es necesario, variaciones conocidas en la técnica.

5 Tabla 2: Peso molecular observado y síntesis para los ejemplos

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
10	511	512	1
11	523	524	1
12	553	554	1
13	489	490	1
14	512	513	1
15	475	476	1
16	559	560	1
17	513	514	1
18	587	588	1
19	560	561	1
20	643	644	1
21	589	590	1
22	619	620	1
23	589	590	1
24	435	435	5
25	516	517	6
26	500	501	6
27	501	502	6
28	486	487	6
29	502	503	6
30	487	488	6
31	536	537	6
32	571	572	6
33	550	551	6
34	552	553	6
34	577	578	6
36	570	571	6

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
37	524	525	6
38	427	428	7
39	559	560	7
40	476	477	7
41	429	430	7
42	441	442	7
43	511	512	7
44	525	526	7
45	513	514	7
46	643	644	7
47	560	561	7
48	541	542	7
49	566	567	7
50	539	540	7
51	525	526	7
52	443	444	7
53	606	607	8
54	510	511	9
55	522	523	9
56	538	539	9
57	508	509	9
58	494	495	9
59	523	524	7
60	574	575	7
61	574	575	7
62	491	492	7
63	454	455	7

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
64	505	506	7
65	560	561,5	7
66	477	478	7
67	491	491	7
68	440	441	7
69	440	441	7
70	454	455	7
71	460	461	80
72	557	558	80
73	638	639	7
74	569	570	7
75	628	629	7
76	628	629	7
77	628	629	7
78	628	629	7
79	621	622	80
80	611	612	80
81	611	612	80
82	611	612	80
83	611	612	80
84	519	520	80
85	505	506	80
86	521	522	80
87	507	508	80
88	451	452	80
89	491	492	80
90	533	534	80

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
91	507	508	80
92	521	522	80
93	505	506	80
94	550	551	80
95	466	467	80
96	527	528	80
97	595	596	80
98	541	542	80
99	541	542	80
100	557	558	80
101	557	558	80
102	547	548	80
103	547	548	80
104	505	506	80
105	567	568	80
106	583	584	80
107	579	580	80
108	557	558	80
109	625	626	80
110	656	657	80
111	561	562	80
112	545	546	80
113	557	558	80
114	535	536	80
115	562	563	80
116	562	563	80
117	550	551	80

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
118	550	551	80
119	534	535	80
120	534	535	80
121	534	535	80
122	611	612	80
123	557	558	80
124	596	597	80
125	601	602	80
126	544	545	80
127	544	545	80
128	539	540	80
129	557	558	475
130	575	576	475
131	559	560	475
132	593	594	80
133	567	568	80
134	557	558	475
135	568	569	80
136	599	600	80
137	599	600	80
138	572	573	80
139	572	573	80
140	596	597	80
141	596	597	80
142	596	597	80
143	596	597	80
144	596	597	80

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
145	614	615	475
146	634	635	80
147	601	602	475
148	601	602	475
149	469	470	475
150	502	503	475
151	469	470	475
152	586	587	475
153	502	503	475
154	483	484	475
155	591	592	475
156	614	615	475
157	477	478	157
158	596	597	80
159	560	561	475
160	495	496	157
161	393	394	157
162	484	485	475
163	401	402	475
164	441	442	475
165	400	401	475
166	529	530	475
167	394	395	157
168	527	528	475
169	554	555	157
170	451	452	475
171	451	452	475

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
172	522	523	157
173	467	468	157
174	477	478	157
175	462	463	157
176	503	504	157
177	488	489	157
178	478	479	157
179	407	408	157
180	445	446	157
181	466	467	475
182	425	426	475
183	478	479	475
184	469	470	475
185	458	459	475
186	469	470	475
187	415	416	475
188	554	555	188
189	486	487	508
190	434	435	192
191	428	429	192
192	554	555	192
193	501	502	250
194	501	502	250
195	578	579	195
196	524	525	540
197	596	597	250
198	596	597	250

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
199	475	476	192
200	472	473/475	192
201	563	564	250
202	500	501	192
203	539	540	157
204	596	597	540
205	626	627	540
206	626	627	540
207	554	555	192
208	478	479	192
209	500	501	540
210	462	463	192
211	557	558	211
212	574	575	192
213	576	577	192
214	414	415	192
215	476	477	192
216	571	572	229
217	477	478	192
218	596	597	540
219	626	627	540
220	486	487	508 + separación
221	486	487	508 + separación
222	626	627	540
223	626	627	540
224	478	479	157
225	492	493	192

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
226	486	487	540
227	575	576	211
228	561	562	228
229	479	480	229
230	645	646	157
231	577	578	157
232	561	562	228
233	464	465	233
234	563	564	508
235	563	564	508
236	480	481	259
237	436	437	192
238	563	564	250
239	501	502	250
240	501	502	250
241	593	594	259
242	572	573	242
243	401	402	243
244	411	412	259
245	518	519	259
246	584	585	157
247	589	612 (M+Na+)	211
248	480	481	259
249	575	576	211
250	563	564	250
251	482	483	251
252	518	519	272

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
253	496	497	253
254	412	413	259
255	572	573	242
256	412	413	259
257	572	573	242
258	490	491	258
259	480	481	259
260	480	481	259
261	500	501	261
262	510	511	262
263	520	521	268
264	494	495	268
265	502	503	540
266	524	525	262
267	502	503	267
268	494	495	268
269	580	581	269
270	561	562	270
271	512	513	271
272	518	519	272
273	411	412	259
274	478	479	274
275	452	453	275
276	506	507	297
277	451	452	297
278	423	424	297
279	543	544	297

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
280	465	466	297
281	428	429	297
282	456	457	297
283	470	471	297
284	465	466	297
285	465	466	297
286	548	549	297
287	414	415	297
288	442	443	297
289	456	457	297
290	451	452	297
291	451	452	297
292	534	535	297
293	543	544	297
294	543	544	297
295	534	535	297
296	548	549	297
297	460	461	297
298	460	461	297
299	557	558	297
300	437	438	297
301	506	507	297
302	423	424	297
303	423	424	297
304	414	415	297
305	428	429	297
306	474	475	297

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
307	543	544	297
308	423	424	297
309	451	452	297
310	465	466	297
311	465	466	297
312	479	480	297
313	557	558	297
314	474	475	297
315	474	475	297
316	488	489	297
317	465	466	297
318	479	480	297
319	437	438	297
320	460	461	297
321	460	461	297
322	474	475	297
323	474	475	332
324	456	457	332
325	488	489	332
326	502	503	332
327	561	562	347
328	575	576	347
329	539	540	332
330	557	558	332
331	571	572	332
332	585	586	332
333	644	645	297

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
334	594	595	297
335	575	576	297
336	525	526	297
337	561	562	297
338	511	512	297
339	644	645	347
340	662	663	347
341	579	580	347
342	575	576	347
343	593	594	347
344	492	493	347
345	510	511	347
346	506	507	347
347	561	562	347
348	470	471	332
349	507	508	332
350	557	558	332
351	488	489	332
352	525	526	332
353	575	576	332
354	502	503	332
355	539	540	332
356	589	590	332
357	506	507	332
358	516	517	332
359	553	554	332
360	603	604	332

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
361	520	521	332
362	478	479	347
363	579	580	347
364	492	493	347
365	496	497	347
366	511	512	347
367	561	562	347
368	593	594	475
369	579	580	475
370	593	594	475
371	557	558	372
372	575	576	372
373	579	580	347
374	488	489	372
375	579	580	347
376	593	594	347
377	680	681	347
378	597	598	347
379	662	663	347
380	644	645	297
381	662	663	297
382	579	580	297
383	575	576	297
384	612	613	297
385	594	595	297
386	612	613	297
387	529	530	297

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
388	525	526	297
389	474	475	372
390	593	594	372
391	575	576	372
392	492	493	372
393	506	507	372
394	629	630	347
395	647	648	347
396	575	576	347
397	578	579	397
398	579	580	347
399	546	547	347
400	560	561	347
401	542	543	372
402	560	561	372
403	561	562	372
404	680	681	347
405	593	594	347
406	579	580	347
407	629	630	347
408	644	645	347
409	492	493	372
410	510	511	372
411	629	630	347
412	647	648	347
413	629	630	297
414	611	612	297

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
415	562	563	297
416	662	663	347
417	597	598	347
418	647	648	347
419	579	580	347
420	592	593	508
421	647	648	475
422	647	648	475
423	647	648	475
424	647	648	475
425	647	648	475
426	647	648	475
427	597	598	475
428	629	630	475
429	579	580	475
430	575	576	
431	629	630	475
432	647	648	475
433	629	630	475
434	575	576	475
435	629	630	475
436	629	630	475
437	629	630	475
438	629	630	475
439	629	630	475
440	579	580	475
441	647	648	475

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
442	592	593	508
443	610	611	508
444	597	598	475
445	646	647	508
446	646	647	508
447	610	611	508
448	664	665	508
449	664	665	508
450	545	546	475
451	664	665	508
452	608	609	475
453	608	609	475
454	563	564	475
455	613	614	475
456	551	552	475
457	553	554	475
458	559	560	475
459	563	564	475
460	545	546	475
461	590	591	475
462	590	591	475
463	646	647	508
464	646	647	508
465	664	665	508
466	563	564	475
467	575	576	475
468	575	576	475

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
469	629	630	475
470	614	615	475
471	537	538	475
472	553	554	475
473	553	554	475
474	614	615	475
475	469	470	475
476	614	615	475
477	629	630	475
478	629	630	475
479	647	648	475
480	630	631	508
481	602	603	508
482	646	647	508
483	646	647	508
484	630	631	508
485	631	632	508
486	629	630	347
487	629	630	347
488	631	632	508
489	631	632	508
490	631	632	508
491	631	632	508
492	631	632	508
493	646	647	540
494	646	647	540
495	646	647	540

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
496	646	647	540
497	501	502	540
498	646	647	540
499	554	555	508
500	554	555	508
501	486	487	508
502	568	569	508
503	486	487	508
504	501	502	508
505	526	527	508
506	554	555	508
507	486	487	508
508	486	487	508
509	554	555	508
510	568	569	508
511	568	569	508
512	568	569	508
513	578	579	540
514	596	597	540
515	526	527	540
516	664	665	540
517	664	665	540
518	519	520	540
519	418	419	540
520	631	632	508
521	487	488	508
522	515	516	508

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
523	545	546	508
524	484	485	347
525	502	503	347
526	505	506	157
527	502	503	157
528	507	508	157
529	554	555	157
530	487	488	540
531	515	516	540
532	545	546	540
533	578	579	540
534	527	528	540
535	541	542	540
536	569	570	540
537	596	597	540
538	484	485	347
539	502	503	347
540	563	564	540
541	394	395	192
542	471	472	192
543	471	472	192
544	428	429	192
545	470	471	192
546	472	473	192
547	401	402	192
548	385	386	192
549	535	536	157

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
550	533	534	157
551	521	522	157
552	551	552	157
553	560	561	540
554	578	579	540
555	519	520	508
556	417	418	508
557	418	419	508
558	557	558	540
559	592	593	540
560	549	550	157
561	501	502	508
562	519	520	508
563	417	418	508
564	470	471	540
565	462	463	192
566	501	502	540
567	486	487	540
568	527	528	540
569	512	513	540
570	418	419	508
571	563	564	540
572	494	495	6
573	602	603	540
574	589	590	540
575	585	586	540
576	599	600	540

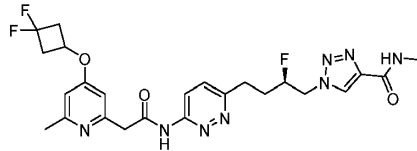
No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
577	582	583	540
578	418	419	540
579	395	396	192
580	603	604	540
581	537	538	157
582	551	552	157
583	521	522	157
584	539	540	157
585	572	573,1907	157
586	572	573	157
587	572	573	157
588	572	573	192
589	572	573	192
590	572	573	192
591	521	522	192
592	614	615	540
593	602	603	540
594	582	583	540
595	582	583	540
596	463	464	157
597	542	543	6
598	512	513	6
599	494	495	229
600	512	513	229
601	479	480	229
602	479	480	229
603	468	469	7

No. Ej.	Masa Calc.	Masa Obs.	Método como en el Ej.
604	543	544	192
605	538	539	605
606	556	557	605
607	572	573	605
608	588	589	605
609	502	503	605

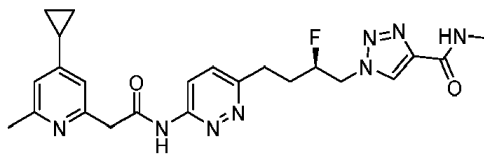
Ejemplos proféticos

Los ejemplos proféticos mostrados más adelante ilustran adicionalmente el alcance de esta descripción. Los ejemplos proféticos no limitativos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

- 5 Ejemplo 610: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

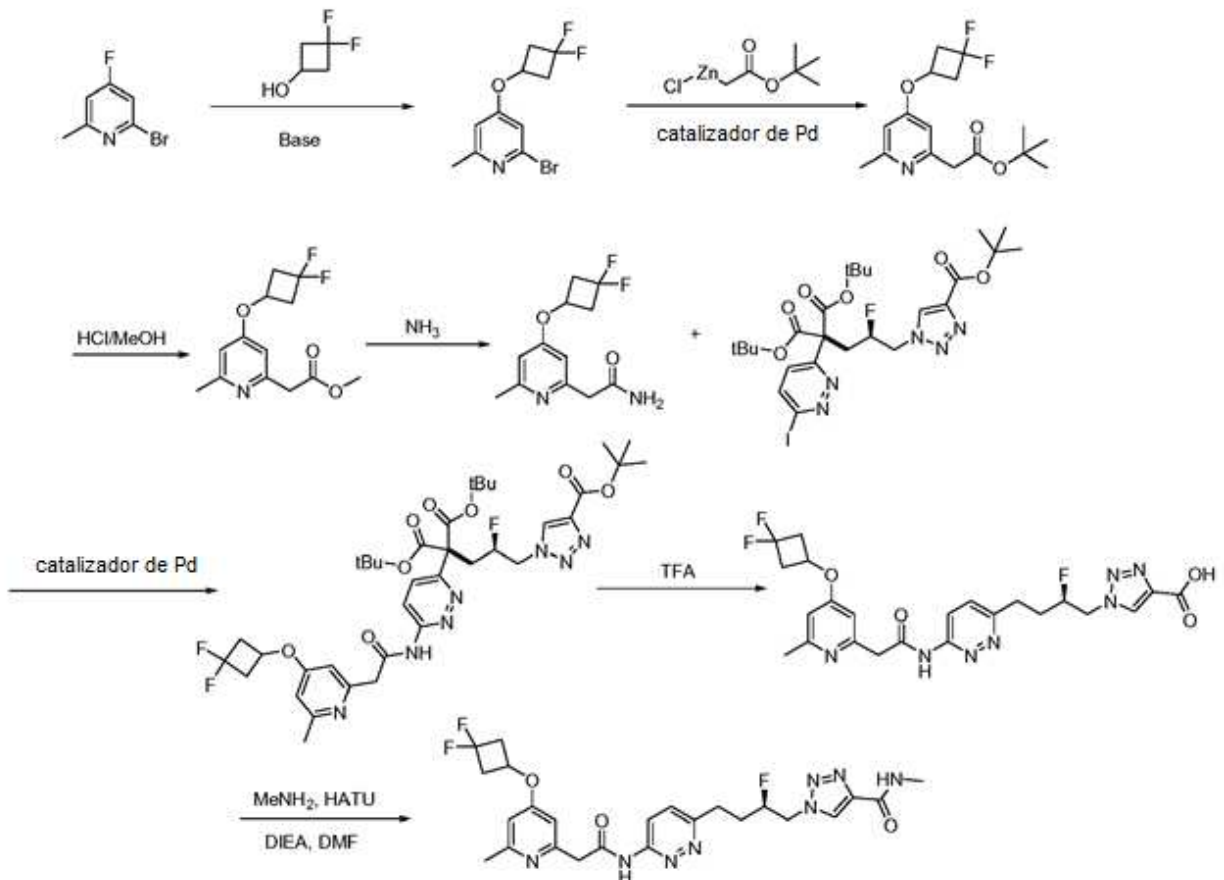


- Ejemplo 611: (R)-1-(4-(6-(2-(4-(ciclopropil-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2-fluorobutil)-N-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

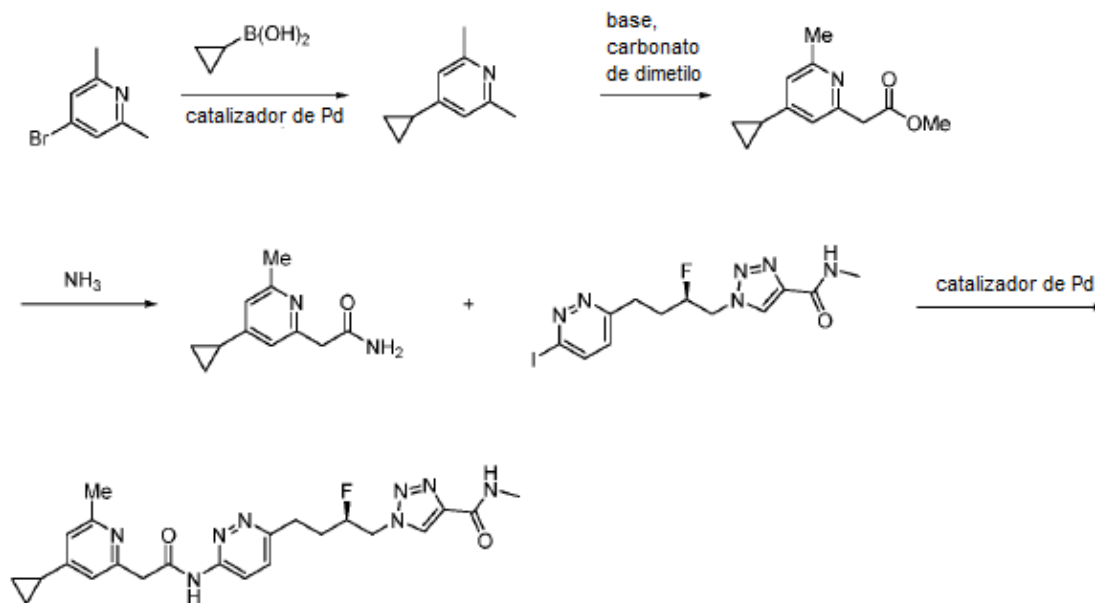


- 10 Se cree que un experto en la técnica sabría cómo sintetizar los compuestos reivindicados sobre la base, en parte, de los Esquemas 6 y 7 proporcionados.

ESQUEMA 6:



ESQUEMA 7:



Ensayos de actividad biológica

Lo siguiente son ensayos que pueden usarse para evaluar la eficacia biológica de los compuestos de Fórmula (I).

Ensayo de actividad enzimática de GLS1

- 5 La inhibición de GAC recombinante humana purificada por concentraciones variadas de inhibidores se evalúa mediante un ensayo enzimático acoplado dual. El glutamato producido por la reacción de la glutaminasa se usa por la glutamato oxidasa para producir α -cetoglutarato, amoníaco, y peróxido de hidrógeno, usando este peróxido de hidrógeno posteriormente la peroxidasa de rábano para producir resorufina en presencia de Amplex UltraRed. El tampón del ensayo consistió en Hepes 50 mM (pH 7,4), EDTA 0,25mM y Tritón X-100 0,1mM. Se incubó GAC con fosfato de potasio (10 minutos a temperatura ambiente) antes de la incubación con inhibidor (10 minutos a temperatura ambiente). Las condiciones finales de la reacción fueron las siguientes: GAC 2nM, fosfato de potasio 50 mM, 100 mU/mL de glutamato oxidasa (Sigma), glutamina 1mM (Sigma), 100 mU/mL de peroxidasa de rábano (Sigma), Amplex UltraRed 75 μ M (Life Technologies), y DMSO al 1 % (v/v). La producción de resorufina se monitorizó en un lector de placas Perkin Elmer Envision (excitación 530nm, emisión 590nm) bien en modo de cinética o de punto final (a los 20 minutos). Los valores de CI_{50} se calcularon usando un ajuste de curva logístico de cuatro parámetros.

Ensayo de proliferación

- 15 Las células A549 se mantuvieron rutinariamente en medio RPMI 1640 (Gibco, número de catálogo 11875-093) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10 % usando un incubador humidificado (37 °C, CO₂ al 5 % y O₂ ambiental). En la preparación para el ensayo de viabilidad, las células se inocularon en CulturPlates negras de 384 pocillos (Perkin Elmer) a una densidad de 1.000 células/pocillo en un volumen de 40 μ L. Después de una incubación de 24 horas a 37 °C, CO₂ al 5 % y O₂ ambiental, las células se trataron con compuesto (10 μ L) en una concentración final de DMSO del 0,5 % (v/v). Las microplacas se incubaron entonces durante 72 horas (37 °C, CO₂ al 5 % y O₂ ambiental). Se añadió posteriormente Cell Titer Fluor (Promega) (10 μ L de reactivo 6x) y se mezcló durante 15 minutos a temperatura ambiente. Las placas se incubaron entonces durante 30 minutos (37 °C, CO₂ al 5 % y O₂ ambiental) y posteriormente se leyó la fluorescencia en el lector de placas Perkin Elmer Envision. Los valores de CI_{50} se calcularon usando un ajuste de curva logístico de cuatro parámetros.

- 20 Los ejemplos no limitativos incluyen los siguientes compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La Tabla 3 a continuación reporta la CI_{50} frente a GLS1 y la CE_{50} frente a la proliferación de las células A549, ambas en nanomolar, y ambas en donde A < 100 nM, B = 100-500 nM, C > 500 - 5.000 nM, y D >5.000 nM. "ND" indica ausencia de datos. Se espera que los compuestos descritos en la presente memoria y todavía no ensayados también demuestren actividad en estos ensayos.

Tabla 3: datos biológicos

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
1	A	A
2	A	A
3	B	B
4	B	B
5	A	A
6	A	A
7	B	B
8	B	N.D.
9	C	N.D.
10	B	N.D.
11	A	B
12	A	A
13	A	C
14	C	N.D.
15	A	B
16	A	A
17	B	B
18	B	B
19	A	A
20	A	A
21	A	B
22	A	B
23	A	B
24	A	A
25	A	B
26	A	A
27	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
28	A	B
29	A	A
30	A	A
31	A	A
32	A	A
33	A	A
34	A	B
34	B	B
36	A	A
37	A	A
38	C	N.D.
39	N.D.	B
40	B	N.D.
41	C	C
42	N.D.	N.D.
43	N.D.	B
44	N.D.	B
45	B	C
46	A	A
47	A	B
48	C	C
49	C	D
50	B	C
51	B	C
52	C	D
53	C	N.D.
54	B	BN.D.

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
55	B	C
56	A	A
57	C	N.D.
58	C	N.D.
59	B	C
60	A	A
61	A	A
62	B	C
63	B	C
64	A	C
65	A	B
66	c	N.D.
67	B	N.D.
68	C	N.D.
69	C	N.D.
70	C	N.D.
71	C	N.D.
72	A	A
73	A	A
74	B	N.D.
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	A	A
79	A	A
80	A	A
81	A	A

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
82	A	A
83	A	A
84	B	B
85	C	C
86	C	D
87	C	D
88	C	C
89	C	C
90	B	B
91	C	D
92	C	C
93	B	C
94	B	B
95	B	B
96	B	B
97	A	A
98	C	C
99	C	C
100	C	D
101	C	C
102	C	C
103	B	C
104	C	C
105	A	A
106	A	A
107	A	A
108	A	B

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
109	A	B
110	A	A
111	A	A
112	B	B
113	A	C
114	C	C
115	C	C
116	A	B
117	B	B
118	B	B
119	B	B
120	B	c
121	B	B
122	A	A
123	A	B
124	A	A
125	A	B
126	B	B
127	B	C
128	A	A
129	A	A
130	B	B
131	B	B
132	A	A
133	A	A
134	A	A
135	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
136	A	A
137	A	A
138	B	B
139	B	B
140	A	A
141	A	A
142	A	A
143	A	A
144	A	A
145	A	A
146	A	A
147	A	A
148	A	A
149	B	C
150	B	B
151	B	C
152	A	A
153	A	B
154	C	C
155	A	C
156	A	A
157	A	B
158	A	A
159	A	B
160	A	A
161	A	A
162	B	B

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
163	C	C
164	A	B
165	B	C
166	A	B
167	A	B
168	A	B
169	A	A
170	B	C
171	B	C
172	A	A
173	B	B
174	A	B
175	A	B
176	A	B
177	A	B
178	A	B
179	A	C
180	A	B
181	B	C
182	B	D
183	B	D
184	C	D
185	B	C
186	B	C
187	B	D
188	A	A
189	C	D

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
190	A	B
191	A	B
192	A	A
193	A	C
194	A	A
195	A	A
196	C	C
197	A	A
198	A	A
199	A	B
200	A	B
201	A	B
202	A	B
203	A	A
204	A	A
205	A	A
206	A	A
207	A	A
208	A	B
209	B	B
210	A	B
211	A	A
212	A	A
213	A	A
214	B	D
215	B	C
216	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
217	A	B
218	A	A
219	A	A
220	B	C
221	B	B
222	A	A
223	A	A
224	B	B
225	A	B
226	A	A
227	A	A
228	A	A
229	A	A
230	A	A
231	A	A
232	A	A
233	A	A
234	A	B
235	A	B
236	A	A
237	A	B
238	A	B
239	A	B
240	A	A
241	A	A
242	A	A
243	B	B

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
244	A	A
245	A	A
246	A	A
247	A	A
248	A	A
249	A	A
250	A	A
251	A	A
252	A	A
253	A	A
254	A	B
255	A	A
256	A	B
257	A	A
258	A	A
259	A	A
260	A	A
261	A	A
262	A	A
263	A	A
264	A	A
265	A	A
266	A	A
267	A	A
268	A	A
269	A	A
270	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
271	A	A
272	A	A
273	A	A
274	A	A
275	A	A
276	B	B
277	B	C
278	C	N.D.
279	A	B
280	B	C
281	C	N.D.
282	C	N.D.
283	C	N.D.
284	B	C
285	C	C
286	A	B
287	C	N.D.
288	B	C
289	C	N.D.
290	C	N.D.
291	C	N.D.
292	B	C
293	A	B
294	A	B
295	A	A
296	A	A
297	C	N.D.

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
298	C	N.D.
299	A	A
300	C	D
301	B	C
302	C	N.D.
303	C	N.D.
304	C	N.D.
305	C	C
306	B	C
307	A	B
308	C	N.D.
309	B	B
310	A	B
311	B	C
312	B	C
313	A	A
314	B	C
315	B	C
316	A	C
317	B	B
318	A	A
319	C	D
320	B	C
321	C	C
322	B	C
323	C	N.D.
324	C	N.D.

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
325	C	N.D.
326	C	N.D.
327	A	A
328	A	A
329	B	C
330	A	B
331	A	B
332	A	B
333	C	N.D.
334	A	A
335	A	A
336	A	B
337	A	A
338	A	B
339	A	A
340	A	A
341	A	B
342	A	A
343	A	A
344	B	D
345	B	D
346	A	C
347	A	A
348	C	N.D.
349	B	N.D.
350	B	B
351	C	N.D.

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
352	B	C
353	A	B
354	C	N.D.
355	B	B
356	A	A
357	C	N.D.
358	C	N.D.
359	B	B
360	A	A
361	C	N.D.
362	C	N.D.
363	A	A
364	B	C
365	C	N.D.
366	B	C
367	A	B
368	A	A
369	A	A
370	A	A
371	A	B
372	A	B
373	A	A
374	B	N.D.
375	A	A
376	A	A
377	A	A
378	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
379	A	A
380	A	A
381	A	A
382	A	B
383	A	A
384	A	A
385	A	A
386	A	A
387	B	C
388	A	B
389	C	D
390	A	A
391	A	B
392	C	D
393	C	C
394	A	A
395	A	A
396	A	A
397	A	A
398	A	A
399	A	B
400	A	B
401	B	C
402	B	C
403	A	A
404	A	A
405	A	A

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
406	A	A
407	A	A
408	A	A
409	C	D
410	C	C
411	A	A
412	A	A
413	A	A
414	A	A
415	A	A
416	A	A
417	A	A
418	A	A
419	A	A
420	A	B
421	A	A
422	A	A
423	A	A
424	A	A
425	A	A
426	A	A
427	A	A
428	A	A
429	A	B
430	A	A
431	A	A
432	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
433	A	A
434	A	A
435	A	A
436	A	A
437	A	A
438	A	A
439	A	A
440	A	B
441	A	A
442	A	A
443	A	A
444	A	A
445	A	A
446	A	A
447	A	A
448	A	A
449	A	A
450	A	B
451	A	A
452	A	B
453	A	B
454	A	B
455	A	A
456	A	A
457	C	C
458	B	B
459	A	B

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
460	B	B
461	B	C
462	A	B
463	A	A
464	A	A
465	A	A
466	A	A
467	B	B
468	A	A
469	A	A
470	A	A
471	A	B
472	B	B
473	B	B
474	A	A
475	B	B
476	A	A
477	A	A
478	A	A
479	A	A
480	A	A
481	A	A
482	A	A
483	A	A
484	A	A
485	A	A
486	A	A

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
487	A	A
488	A	A
489	A	A
490	A	A
491	A	A
492	A	B
493	A	A
494	A	A
495	A	A
496	A	A
497	A	B
498	A	A
499	B	B
500	B	B
501	B	B
502	B	B
503	B	C
504	A	B
505	A	B
506	B	B
507	B	B
508	B	B
509	B	B
510	B	C
511	B	C
512	B	B
513	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
514	A	A
515	A	B
516	A	A
517	A	A
518	A	A
519	B	C
520	A	A
521	B	B
522	A	B
523	B	C
524	A	B
525	A	B
526	B	C
527	A	A
528	A	C
529	A	A
530	A	C
531	A	B
532	A	B
533	A	A
534	A	B
535	A	B
536	A	B
537	A	B
538	A	B
539	A	B
540	A	A

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
541	A	C
542	A	B
543	A	C
544	A	B
545	A	B
546	A	B
547	B	C
548	B	C
549	B	C
550	A	B
551	A	B
552	C	D
553	A	A
554	A	A
555	A	B
556	B	C
557	C	C
558	A	C
559	A	B
560	A	B
561	A	B
562	A	B
563	C	C
564	A	C
565	A	B
566	A	B
567	A	B

ES 2 788 449 T3

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
568	A	B
569	A	B
570	B	C
571	A	A
572	A	B
573	A	A
574	A	A
575	A	B
576	A	A
577	A	C
578	A	C
579	B	C
580	A	A
581	A	B
582	A	B
583	A	A
584	A	B
585	A	A
586	A	A
587	A	A
588	A	A
589	A	A
590	A	A
591	A	B
592	A	A
593	A	A
594	A	C

No. Ej.	GLS1 Cl ₅₀	A549 CE ₅₀
595	A	A
596	A	B
597	A	B
598	A	A
599	A	A
600	A	A
601	A	A
602	A	A
603	C	D
604	A	A
605	A	A
606	A	A
607	A	A
608	A	A
609	A	A

Otras realizaciones

La descripción detallada mostrada anteriormente se proporciona para asistir a los expertos en la técnica en la puesta en práctica de la presente descripción. Sin embargo, la descripción descrita y reivindicada en la presente memoria no debe estar limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en la presente memoria, ya que se pretende que estas realizaciones sean una ilustración de varios aspectos de la descripción.

5

R^x se elige de flúor y H;

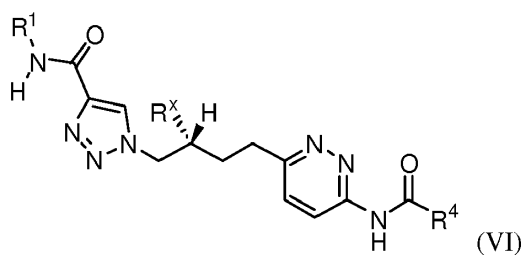
R¹ se elige de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, y heterocicloalquilalquilo, en donde R¹ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^z;

cada R⁴ se elige independientemente de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicloalquilalquilo, e hidroxilo, en donde R⁴ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^z;

cada grupo R^z se elige independientemente de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquícicloalquilo, alquícicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquilo, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquícicloalquilo, haloalquícicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroariloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, NR⁵S(O)R⁵, NR⁵S(O)₂R⁵, C(O)N(R⁵)₂, S(O)N(R⁵)₂, S(O)₂N(R⁵)₂, C(O)R⁵, C(O)OR⁵, SR⁵, S(O)R⁵, y S(O)₂R⁵; y

cada R⁵ se elige independientemente de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, y heterocicloalquilalquilo, en donde dos grupos R⁵ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo arilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heteroarilo, o heterocicloalquilo, que puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^x.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la Fórmula estructural VI:



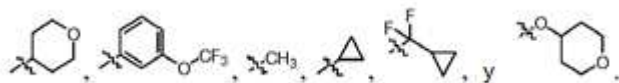
o una sal del mismo, en donde:

R^x se elige de flúor y H;

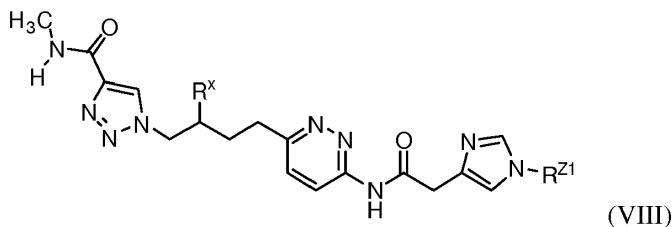
R¹ se elige de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, y heterocicloalquilalquilo, en donde R¹ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^z;

cada R⁴ se elige independientemente de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicloalquilalquilo, e hidroxilo, en donde R⁴ puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^z;

cada grupo R^z se elige independientemente de alqueno que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquícicloalquilo, alquícicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquilo, H, halo, haloalcoxi,



8. Un compuesto de Fórmula estructural VIII:

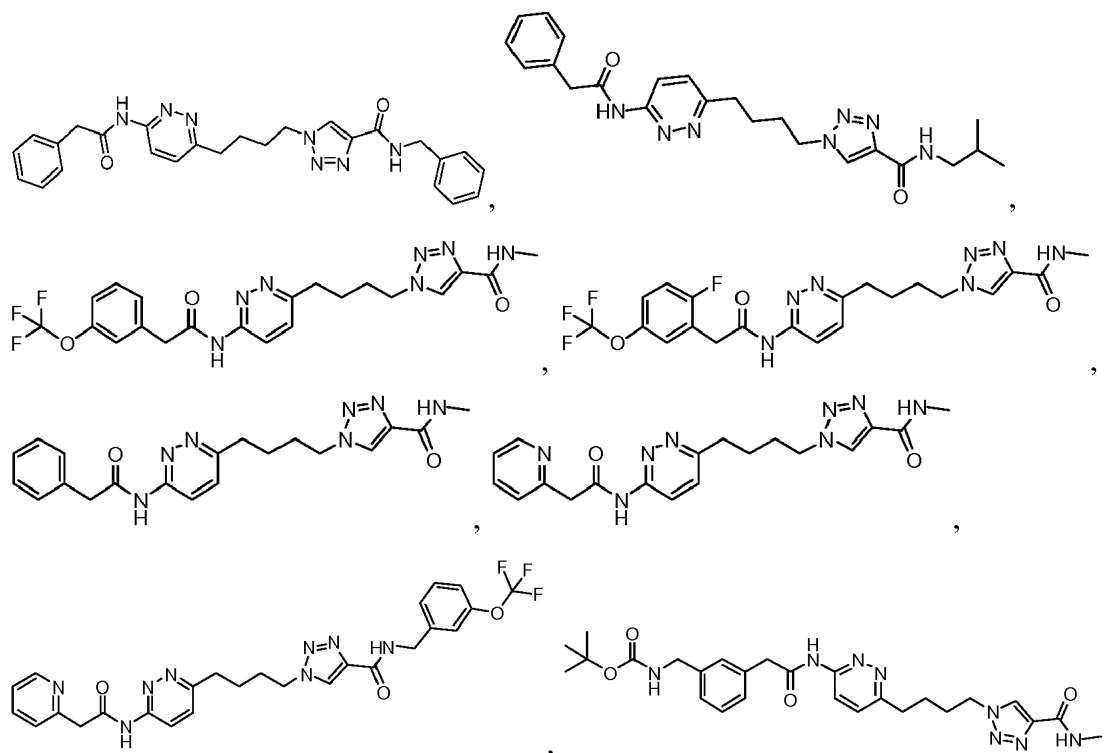


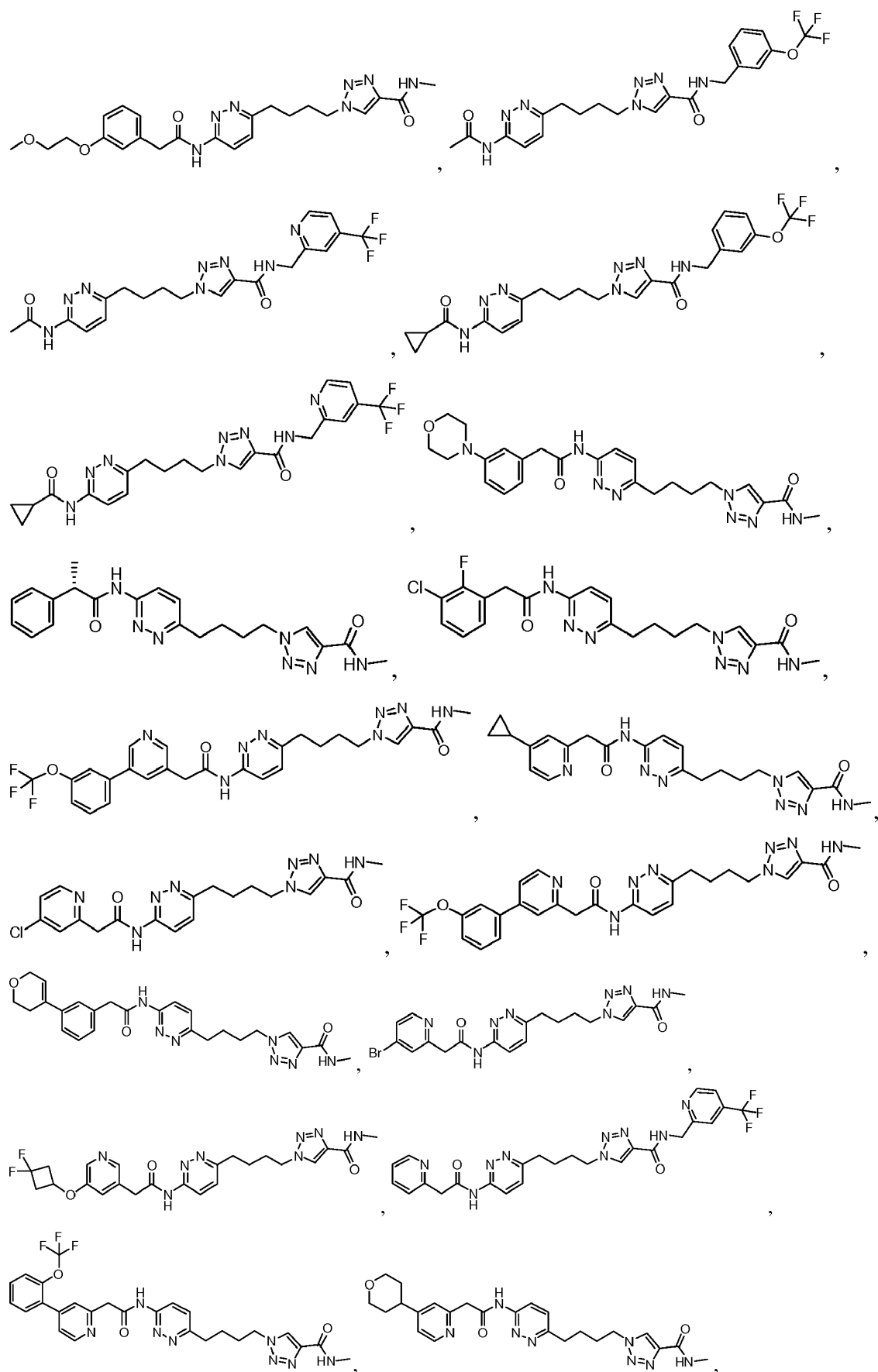
o una sal del mismo, en donde:

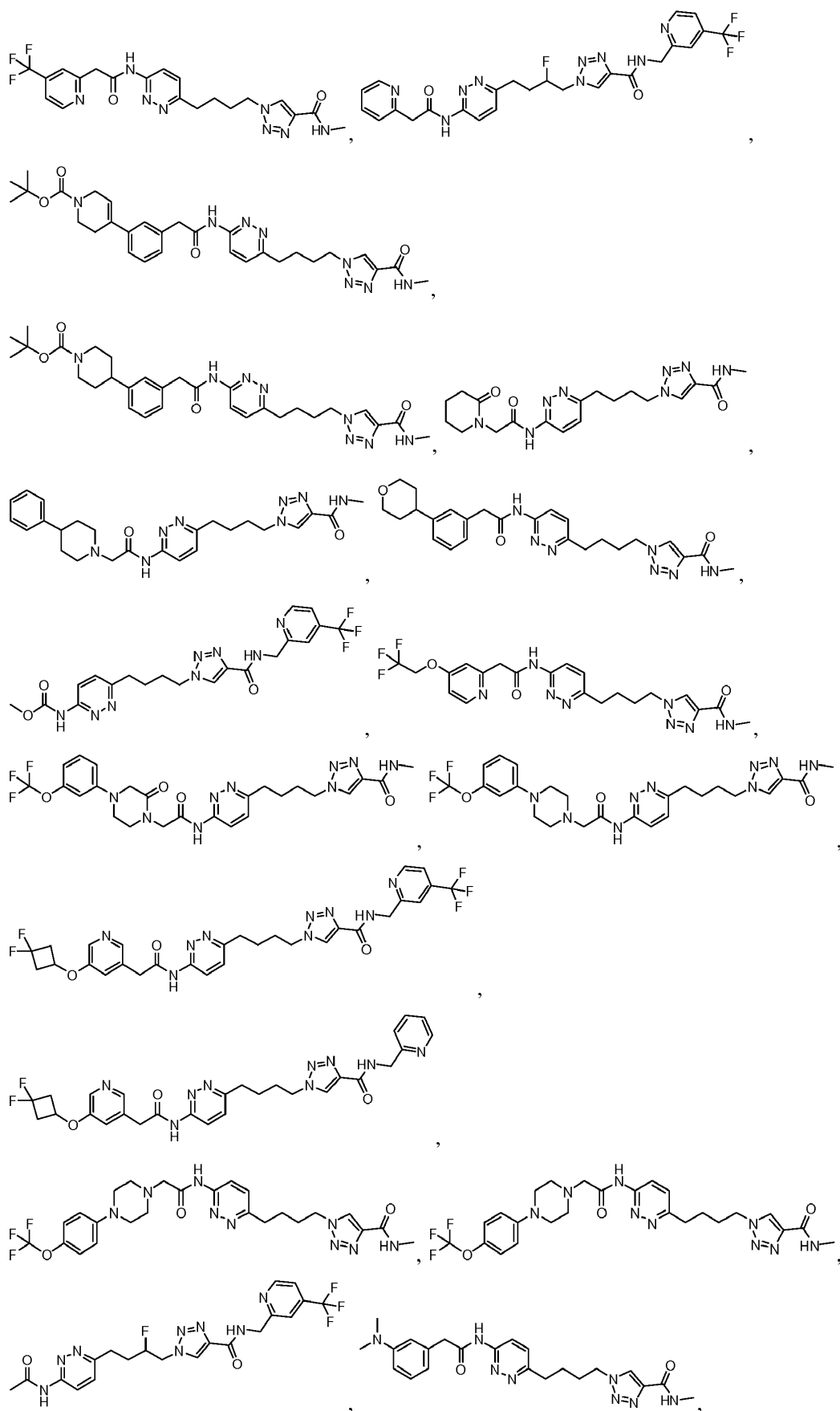
5 R^X se elige de flúor y H;

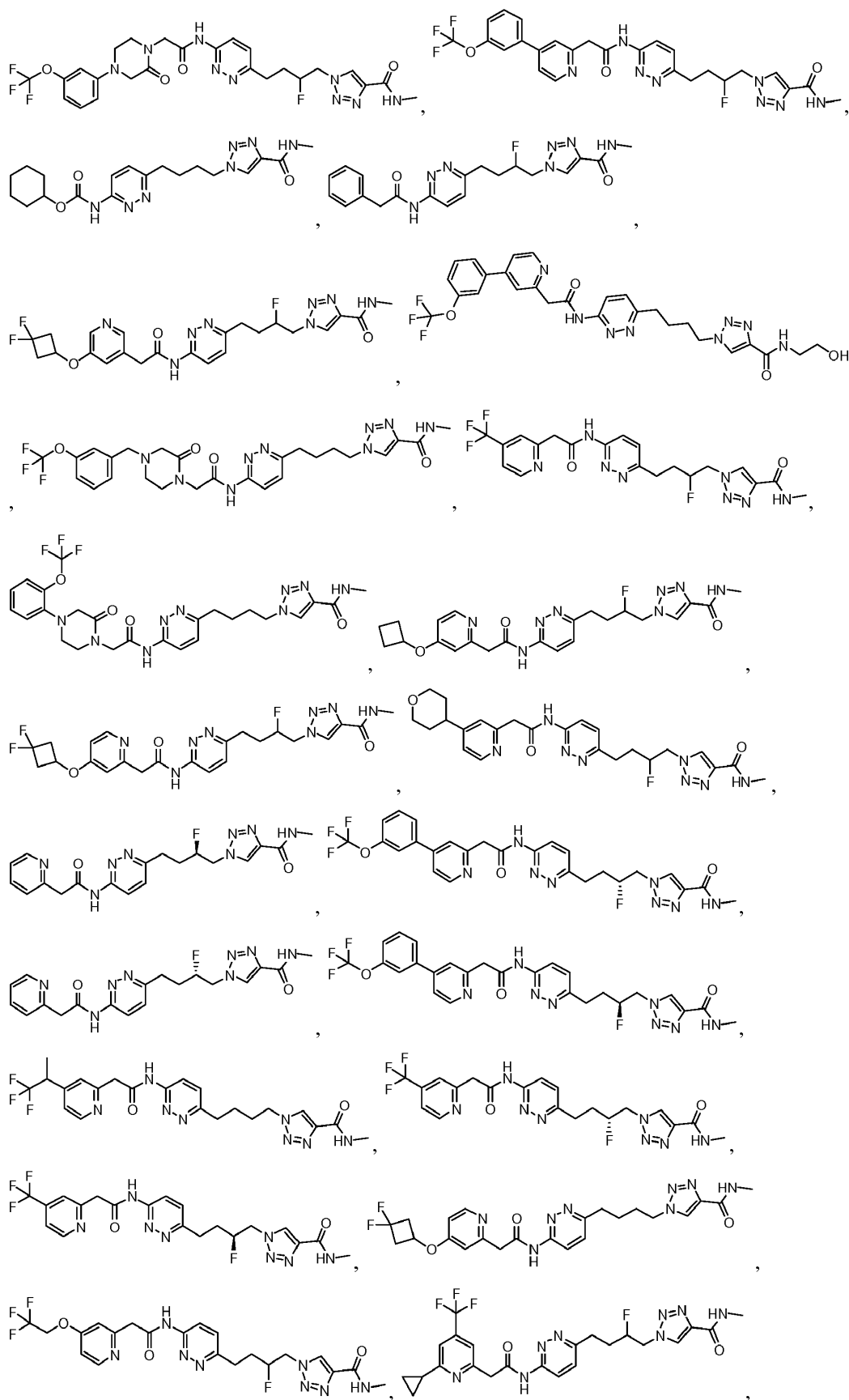
R^{Z1} se elige de alquenoilo que tiene uno o más enlaces dobles, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxícicloalquilo, alcoxícicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, H, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, y oxo.

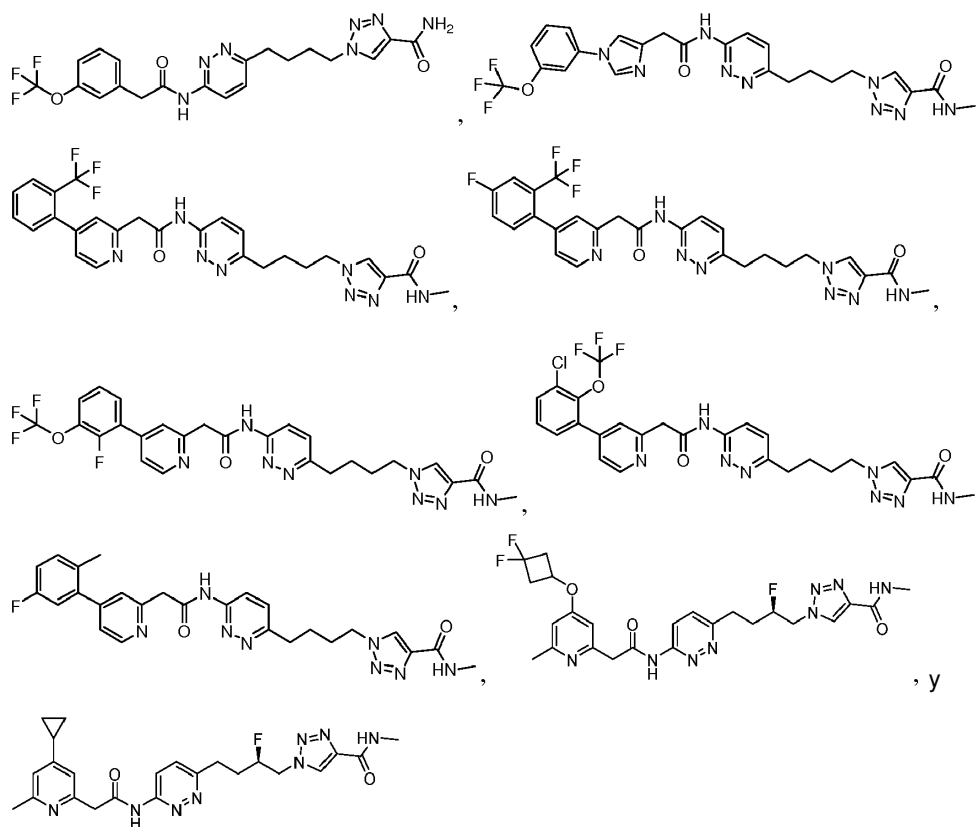
9. El compuesto de la reivindicación 1, elegido de:



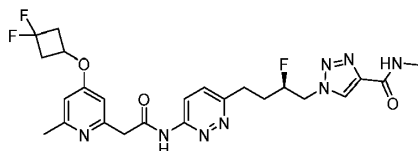






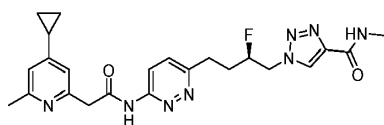


10. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula:



, o una sal del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 9 que tiene la fórmula:



, o una sal del mismo.

5

12. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un transportador, adyuvante, o vehículo farmacéuticamente aceptable.

13. Un método para inhibir la actividad de GLS1 en una muestra biológica que comprende poner en contacto la muestra biológica con un compuesto de la reivindicación 1.

10 14. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar un trastorno mediado por GLS1 en un sujeto que lo necesita, en donde el método comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de la reivindicación 1.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 14, en donde el sujeto es un ser humano.

15 16. El compuesto para uso según la reivindicación 14, en donde el trastorno mediado por GLS1 se elige de cáncer, trastornos inmunológicos, y trastornos neurológicos.

20 17. El compuesto para uso según la reivindicación 16, en donde el cáncer se elige de Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML), Carcinoma Adrenocortical, Cánceres Relacionados con el SIDA (Sarcoma de Kaposi y Linfoma), Cancer Anal, Cáncer de Apéndice, Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico, Carcinoma de Células Basales, Cáncer del Conducto Biliar (incluyendo Extrahepático), Cáncer de Vejiga, Cáncer de Huesos (incluyendo Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno), Tumor Cerebral (tal como Astrocitomas, Tumores Cerebrales y de la

Médula Espinal, Glioma del Tallo Cerebral, Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Craniofaringioma, Ependimoblastoma, Ependimoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos y Pineoblastoma), Cáncer de Mama, Tumores Bronquiales, Linfoma de Burkitt, Carcinoma de Células Basales, Cáncer del Conducto Biliar (incluyendo Extrahepático), Cáncer de Vejiga, Cáncer de Huesos (incluyendo Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno), Tumor Carcinoide, Carcinoma de Primario Desconocido, Sistema Nervioso Central (tal como Tumor Teratoide/Rhabdoide Atípico, Tumores Embrionarios y Linfoma), Cáncer de Cuello Uterino, Cánceres Infantiles, Cordoma, Leucemia Linfocítica Crónica (CLL), Leucemia Mielógena Crónica (CML), Trastornos Mieloproliferativos Crónicos, Cáncer de Colon, Cáncer Colorrectal, Craniofaringioma, Linfoma de Células T Cutáneas (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Conducto Biliar (Extrahepático), Carcinoma Ductal In Situ (DCIS), Tumores Embrionarios (Sistema Nervioso Central), Cáncer Endometrial, Ependimoblastoma, Ependimoma, Cáncer Esofágico, Estesioneuroblastoma, Familia de Tumores del Sarcoma de Ewing, Tumor de Células Germinales Extracraneal, Tumor de Células Germinales Extragenadal, Cáncer del Conducto Biliar Extrahepático, Cáncer de Ojos (como Melanoma Intraocular, Retinoblastoma), Histiocitoma Fibroso del Hueso (incluyendo Maligno y Osteosarcoma), Cáncer de la Vesícula Biliar, Cáncer Gástrico (Estómago), Tumor Carcinoide Gastrointestinal, Tumores Estromales Gastrointestinales (GIST), Tumor de Células Germinales (Extracraneal, Extragenadal, Ovárico), Tumor Trofoblástico Gestacional, Glioma, Leucemia de Células Pilosas, Cáncer de Cabeza y Cuello, Cáncer de Corazón, Cáncer Hepatocelular (Hígado), Histiocitosis, Célula de Langerhans, Linfoma de Hodgkin, Cáncer Hipofaríngeo, Melanoma Intraocular, Tumores de Células del Islote (Endocrino, Páncreas), Sarcoma de Kaposi, Riñón (incluyendo Células Renales), Histiocitosis de Células de Langerhans, Cáncer Laríngeo, Leucemia (incluyendo Linfoblástica Aguda (ALL), Mieloides Aguda (AML), Linfocítica Crónica (CLL), Mielógena Crónica (CML), Células Pilosas), Cáncer de Labio y de la Cavidad Oral, Cáncer de Hígado (Primario), Carcinoma Lobular In Situ (LCIS), Cáncer de Pulmón (de Células no Pequeñas y de Células Pequeñas), Linfoma (Relacionado con SIDA, Burkitt, de Células T Cutáneas (Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Hodgkin, No de Hodgkin, Sistema Nervioso Central (SNC) Primario, Macroglobulinemia de Waldenström, Cáncer de Mama Masculino, Histiocitoma Fibroso Maligno del Hueso y Osteosarcoma, Meduloblastoma, Meduloepitelioma, Melanoma (incluyendo Intraocular (Ojo)), Carcinoma de Células de Merkel, Mesotelioma (Maligno), Cáncer de Cuello Escamoso Metastásico con Primario Oculto, Carcinoma del Tracto de la Línea Media que implica el Gen NUT, Cáncer de Boca, Síndromes de Neoplasia Endocrinas Múltiples, Mieloma Múltiple/Neoplasma de Células Plasmáticas, Micosis Fungoides, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, Leucemia Mielógena Crónica (CML), Leucemia Mieloides Aguda (AML), Mieloma y Mieloma Múltiple, Trastornos Mieloproliferativos (Crónicos), Cáncer de la Cavidad Nasal y del Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma no de Hodgkin, Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas, Cáncer Oral, Cáncer de la Cavidad Oral, Cáncer de Labio y Orofaringeo, Osteosarcoma e Histiocitoma Fibroso Maligno del Hueso, Cáncer de Ovario (tal como Epitelial, Tumor de Células Germinales, y Tumor con Bajo Potencial Maligno), Cáncer Pancreático (incluyendo Tumores de Células del Islote), Papilomatosis, Paraganglioma, Cáncer del Seno Paranasal y de la Cavidad Nasal, Cáncer Paratiroideo, Cáncer de Pene, Cáncer Faríngeo, Feocromocitoma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma y Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos, Tumor de la Pituitaria, Neoplasma de Células Plasmáticas/Mieloma Múltiple, Blastoma Pleuropulmonar, Cáncer del Embarazo y de Mama, Linfoma Primario del Sistema Nervioso Central (SNC), Cáncer de Próstata, Cáncer Rectal, Cáncer de Células Renales (Riñón), Pelvis Renal y Uréter, Cáncer de Células Transicionales, Retinoblastoma, Rhabdomiosarcoma, Cáncer de las Glándulas Salivares, Sarcoma (como Familia de Tumores del Sarcoma de Ewing, Kaposi, Tejido Blando, Uterino), Síndrome de Sézary, Cáncer de Piel (tal como Melanoma, Carcinoma de Células de Merkel, No melanoma), Cáncer de Pulmón de Células Pequeñas, Cáncer del Intestino Delgado, Sarcoma de Tejido Blando, Carcinoma de Células Escamosas, Cáncer Escamoso de Cuello con Primario Oculto, Metastásico, Cáncer de Estómago (Gástrico), Tumores Neuroectodérmicos Supratentoriales Primitivos, Linfoma de Células T (Cutáneo, Micosis Fungoides y Síndrome de Sézary), Cáncer Testicular, Cáncer de Garganta, Timoma y Carcinoma Tímico, Cáncer de Toroides, Cáncer de Células Transicionales de la Pelvis Renal y Uréter, Tumor Trofoblástico (Gestacional), Primario Desconocido, Cánceres no Habituales de la Infancia, Uréter y Pelvis Renal, Cáncer de Células Transicionales, Cáncer Uretral, Cáncer Uterino, Endometrial, Sarcoma Uterino, Macroglobulinemia de Waldenström o Tumor de Wilms, o una variante de los mismos.

18. El compuesto para uso según la reivindicación 14, en donde el método comprende la administración secuencial o coadministración de un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y otro agente terapéutico.

19. El compuesto para uso según la reivindicación 18, en donde el agente terapéutico se elige de un taxano, inhibidor de bcr-abl, inhibidor de EGFR, agente dañino para el ADN, y antimetabolito.

20. El compuesto para uso según la reivindicación 18 o 19, en donde el agente terapéutico se elige de aminoglutetimida, amsacrina, anastrozol, asparaginasa, axitinib, bcg, bicalutamida, bleomicina, buserelina, busulfán, campotecina, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cloroquina, cisplatino, cladribina, clodronato, colchicina, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, demetoxiviridina, dicloroacetato, dienestrol, dietilstilbestrol, docetaxel, doxorubicina, epirubicina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, filgrastim, fludarabina, fludrocortisona, fluorouracilo, fluoximesterona, flutamida, gemcitabina, genisteína, goserelina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, interferón, irinotecán, ironotecán, letrozol, leucovorina, leuprólida, levamisol, lomustina, lonidamina, mecloretamina, medroxioprogesterona, megestrol,

melfalán, mercaptopurina, mesna, metformina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, nocodazol, octreótido, oxaliplatino, paclitaxel, pamidronato, pentostatina, perifosina, plicamicina, porfimer, procarbazona, raltitrexed, rituximab, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, suramina, tamoxifeno, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tioguanina, tiotepa, dicloruro de titanoceno, topotecán, trastuzumab, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina, y vinorelbina.

5