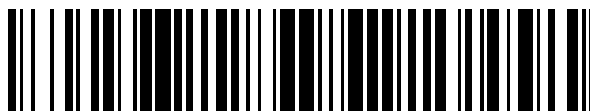


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 794 868**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2016 PCT/US2016/040364**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2017 WO17004359**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2016 E 16818780 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3316887**

54 Título: **Inhibidores de GLS1 para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

30.06.2015 US 201562187160 P
21.12.2015 US 201562270355 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

LEWIS, RICHARD, THOMAS;
JONES, PHILIP;
PETROCCHI, ALESSIA;
REYNA, NAPHTALI;
HAMILTON, MATTHEW;
SOTH, MICHAEL, J.;
HEFFERNAN, TIMOTHY;
HAN, MICHELLE y
BURKE, JASON, P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 794 868 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 el tratamiento de enfermedades

Antecedentes

5 La presente descripción se refiere a nuevos compuestos heterocíclicos y composiciones y a su aplicación como productos farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades. Los métodos de inhibición de la actividad de GLS1 en un sujeto humano o animal también se proporcionan para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer. El documento US20130157998 describe compuestos que contienen azol sustituido como inhibidores de la glutaminasa para el tratamiento del cáncer.

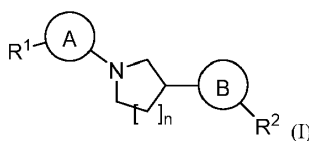
10 La desregulación metabólica es una característica distintiva del cáncer ya que los tumores muestran una mayor demanda de nutrientes y macromoléculas para impulsar su rápida proliferación. La glutamina (Gln), el aminoácido más abundante en la circulación, tiene un papel esencial en el suministro de productos intermedios biosintéticos a las células cancerosas, requeridos para apoyar 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 impulsar la síntesis de ATP y NADPH a través del ciclo TCA. Además de apoyar el crecimiento celular, el metabolismo de la glutamina tiene un papel decisivo en el mantenimiento de la homeostasis redox celular, ya que el glutamato puede convertirse en glutatión, el principal antioxidante intracelular.

20 La glutaminólisis está regulada por la glutaminasa mitocondrial (GLS), la enzima limitante de la velocidad que cataliza la conversión de Gln a glutamato y amoníaco. 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 por todo el 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 (denominada 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 mamífero, aunque al menos una publicación sugiere que la glutaminasa puede existir en el espacio intramembranal, disociada de la membrana. GLS se sobreexpresa frecuentemente en los tumores humanos y se ha mostrado que está regulada positivamente por oncogenes tales como Myc. De acuerdo con la dependencia observada de líneas celulares de cáncer del metabolismo de la glutamina, una inhibición farmacológica de GLS ofrece el potencial de tomar como diana los tumores dependientes de Gln.

30 Por lo tanto, existe una necesidad de inhibidores de la glutaminasa que sean específicos y capaces de formularse para uso *in vivo*.

En consecuencia, en el presente documento se describen nuevas composiciones y métodos para inhibir la actividad glutaminasa.

Se proporciona un compuesto de Fórmula estructural I (que no forma parte de la invención):



35 o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

R¹ se elige a partir de NR³C(O)R³, NR³C(O)OR³, NR³C(O)N(R³)₂, C(O)N(R³)₂ y N(R³)₂;

40 cada R³ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, en donde cada R³ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

R² se elige a partir de NR⁴C(O)R⁴, NR⁴C(O)OR⁴, NR⁴C(O)N(R⁴)₂, C(O)N(R⁴)₂ y N(R⁴)₂;

45 cada R⁴ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

5 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxi-
cicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheteroci-
cloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilal-
quilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilal-
quilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilha-
loalquilo, cicloalquilo, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxicic-
cloalquilo, haloalcoxicicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloal-
quilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilocicloalquilo,
10 haloalquilocicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloal-
quilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, haloarilo, halocicloalquilo, halocicloalqui-
lquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, halohetero-
ariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, halohetero-
cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloal-
quilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquilalquilo, hidroxi-
15 lo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵)₂ y C(O)R⁵;

20 cada R⁵ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, ha-
loalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, el cual puede estar opcio-
nalmente sustituido con uno a tres grupos R^z;

R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroa-
20 rilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

A es un heteroarilo monocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z;

y Z es un heteroarilo monocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z.

Se proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 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 Fórmula I.

Se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por GLS1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I.

30 Se proporciona un método para tratar un trastorno mediado por GLS1 en un sujeto que lo necesita, que comprende una administración secuencial o conjunta de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico.

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

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

35 Se proporciona un uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad mediada por GLS1.

Descripción detallada

Abreviaturas y definiciones

40 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 entiende que significan 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.

45 El término "y/o" cuando se usa en una lista de uno o más elementos, significa que uno cualquiera de los elementos listados puede emplearse por sí mismo o en combinación con uno cualquiera o más de los elementos 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.

50 Cuando se describen intervalos de valores y se usa la notación "de n₁... a n₂" o "entre n₁... y n₂", en donde n₁ y n₂ son los números, entonces, a no ser que se especifique otra cosa, esta notación se entiende que incluye los números en sí mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores

de los extremos. Como ejemplo, el intervalo "de 2 a 6 carbonos" se entiende que incluye dos, tres, cuatro, cinco y seis carbonos, ya que los carbonos se expresan en unidades enteras. Compárese, como ejemplo, el intervalo "de 1 a 3 μM (micromolar)", que se entiende que incluye 1 μM , 3 μM y todo entre cualquier número de cantidades significativas (p. ej., 1,255 μM , 2,1 μM , 2,9999 μM , etc.).

5 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 intervalo que englobaría el valor recitado y también el intervalo que estaría incluido redondeando al alza o a la baja ese número, teniendo en cuenta números significati-
10 vos.

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 original 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.
15

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 alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-
20 metilpropenilo, 1,4-butadienilo y semejantes. A no ser que se especifique otra cosa, el término "alqueno" puede incluir grupos "alquenoileno".

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.
25

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 "alquilo" puede incluir grupos "alquilenilo".
30

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 original 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.
35

El término "alquideno", tal y como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alqueno en el que un átomo de carbono del enlace doble carbono-carbono pertenece al resto al que está unido el grupo alqueno.
40

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.
45

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".
50

Los términos "amido" y "carbamoílo", 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 original 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 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{RR}')$ 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,
55

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 original a través de un grupo amino. Un ejemplo de un grupo "acilamino" es acetilamino ($CH_3C(O)NH-$).

5 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.

10 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.

El término "arilalquenilo" o "aralquenilo", 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 original a través de un grupo alquenilo.

15 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 original a través de un grupo alcoxi.

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 original a través de un grupo alquilo.

20 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 original a través de un grupo alquinilo.

El término "arilalcanoílo" o "aralcanoílo" o "aroílo", 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 benzoílo, naftoílo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinaoílo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinaoílo y semejantes.

25 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 original a través de un oxo.

Los términos "benzo" y "benc", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno. Los ejemplos incluyen benzotiofeno y bencimidazol.

30 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 original 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.

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.

35 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 $-C(O)-$.

40 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 $-CN$.

45 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 entiende que incluyen tanto sistemas de anillos fusionados, tales como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, así como el tipo multicíclico (multicéntrico) saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general por, biciclo[1,1,1]pentano, alcanfor, adamantano y biciclo[3,2,1]octano.

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.

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.

- 5 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 original a través de un átomo de oxígeno.

- 10 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. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y semejantes.

- 20 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, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, coumarinilo, benzopiranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolopiridinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y semejantes. Los grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.

- 40 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 entiende que incluyen 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, azetidino, 1,3-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.

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 original a través de un grupo alquilo.

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

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

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.

- 10 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.

- 15 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.

- 20 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.

- 25 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.

- 30 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.

- 35 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.

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

- 40 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.

- 45 Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", tal y como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión como el ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

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.
- 5 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.
- 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 $-C(S)-$.
- 10 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.
- 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.
- 15 El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $X_3CS(O)_2-$, en donde X es un halógeno.
- El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X_3CO- , en donde X es un halógeno.
- 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.
- 20 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 original. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula original a través de un grupo amido y el término alcoialquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula original a través de un grupo alquilo.
- 25 Cuando se define que un grupo es "nulo", lo que se quiere decir es que ese grupo está ausente.
- 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, alcanilo 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 califica 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 opcionalmente con".
- 30
- 35
- 40
- 45 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 $n = (1, 2, 3, \dots, n)$, 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
- 50

molécula original 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 original bien en el carbono o el nitrógeno.

5 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.

25 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.

30 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.

40 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.

50 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.

55 Tal y como se usa en la presente memoria, la referencia al "tratamiento" de un paciente se entiende que incluye 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 pre-

vención 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.

5 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, 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.

10 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 original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral, mientras el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas respecto al fármaco original. 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.

25 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 and Wermuth, Camile G. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, 2002).

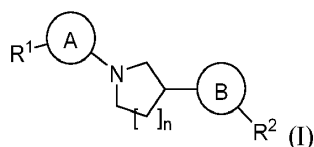
35 El término "sal terapéuticamente aceptable", tal y como se usa en la presente memoria, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en la presente memoria que son solubles o dispersables en agua o aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente memoria. Las 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, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromidrato, yodhidrato, 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.

45 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'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición a base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

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

Compuestos

La presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula estructural I (que no forma parte de la invención):



o una sal del mismo, en donde:

5 n se elige a partir de 1 y 2;

R¹ se elige a partir de NR³C(O)R³, NR³C(O)OR³, NR³C(O)N(R³)₂, C(O)N(R³)₂ y N(R³)₂;

10 cada R³ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, en donde cada R³ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

R² se elige a partir de NR⁴C(O)R⁴, NR⁴C(O)OR⁴, NR⁴C(O)N(R⁴)₂, C(O)N(R⁴)₂ y N(R⁴)₂;

15 cada R⁴ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

20 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxicicloalquilo, haloalcoxicicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquilalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroarilalquiloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquilalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵)₂ y C(O)R⁵;

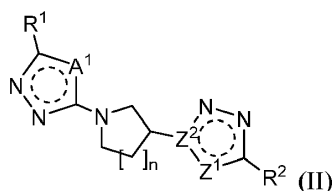
35 cada R⁵ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z;

R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

A es un heteroarilo monocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z; y

Z es un heteroarilo monocíclico, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z.

40 Las realizaciones de la invención se refieren a compuestos incluidos en la Fórmula estructural II:



o una sal de los mismos, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

A¹ se elige a partir de S y HC=CH;

Z¹ se elige a partir de S, CH y HC=CH;

Z² es N cuando Z¹ es CH y Z² es C cuando Z¹ es S o HC=CH;

5 R¹ se elige a partir de NR³C(O)R³, NR³C(O)OR³, NR³C(O)N(R³)₂, C(O)N(R³)₂ y N(R³)₂;

10 cada R³ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, en donde cada R³ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

R² se elige a partir de NR⁴C(O)R⁴, NR⁴C(O)OR⁴, NR⁴C(O)N(R⁴)₂, C(O)N(R⁴)₂ y N(R⁴)₂;

15 cada R⁴ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

20 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxicicloalquilo, haloalcoxicicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheteroariloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquilalquiloxi, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵)₂ y C(O)R⁵;

25 cada R⁵ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R²; y

35 R² se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo. En donde el compuesto no puede ser: N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida; 2-(2-clorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida; o 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida.

40 En ciertas realizaciones A¹ es S.

En ciertas realizaciones A¹ es HC=CH.

En ciertas realizaciones Z¹ es S; y Z² es C.

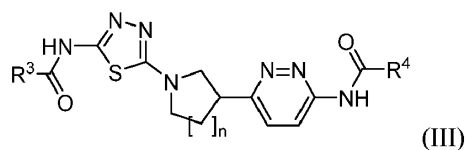
En ciertas realizaciones Z¹ es CH; y Z² es N.

45 En ciertas realizaciones Z¹ es HC=CH; y Z² es C.

En ciertas realizaciones R¹ se elige a partir de NR³C(O)R³ y C(O)N(R³)₂.

En ciertas realizaciones R² se elige a partir de NR⁴C(O)R⁴ y C(O)N(R⁴)₂.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula estructural III:



o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

5 R^3 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

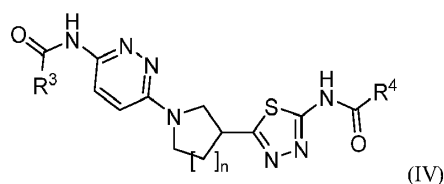
R^4 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

10 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, 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, heterocicloalquilalquiloxi, hidroxilo, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)R^5$;

25 cada R^5 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z ; y

R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

30 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la Fórmula estructural IV:



o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

35 R^3 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

R^4 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

40 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, 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, heterocicloalquilalquiloxi, hidroxilo, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)R^5$;

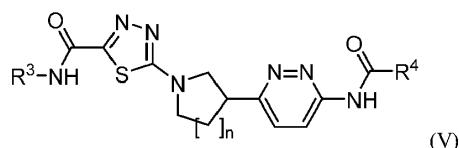
45

cloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, 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, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)R^5$;

10 cada R^5 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^2 ;

y R^2 se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

15 El compuesto en el que el compuesto tiene la Fórmula estructural V:



o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

20 R^3 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

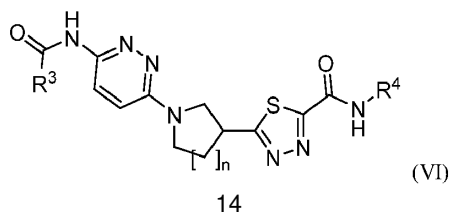
R^4 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

25 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxialquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilcicloalquilo, alquilcicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxícicloalquilo, haloalcoxícicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, 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, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)R^5$;

40 cada R^5 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^2 ; y

R^2 se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

45 El compuesto en el que el compuesto tiene la Fórmula estructural VI:



o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

R³ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R³ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

R⁴ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxicicloalquilo, haloalcoxicicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilocicloalquilo, haloalquilocicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquiloxi, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquiloxi, halocicloalquiloxi, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquiloxi, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquilalquiloxi, haloheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquiloxi, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquiloxi, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵)₂ y C(O)R⁵;

cada R⁵ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z; y

R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

En realizaciones particulares, el compuesto o una sal del mismo, se elige a partir de los Ejemplos 1-53 tal y como se describe en este documento.

También se proporcionan realizaciones en las que cualquiera de las realizaciones anteriores en los párrafos [0006] y [00107] - [0120] anteriores se puede combinar con una o más de esas realizaciones, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente.

Composiciones farmacéuticas

Aunque puede ser posible administrar los compuestos de la descripción objeto como el producto químico crudo, 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.

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.

10 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.

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.

20 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.

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.

25 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.

30 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.

Administración tópica

- 10 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, polietileno 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 polietileno 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.

Administración por inhalación

- 30 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 administrarse el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador.

- 40 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 consideraciones anteriores que conciernen a formulaciones efectivas y procedimientos de administración son muy conocidos en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. 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 (3^a Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

- 55 Métodos de tratamiento

La presente descripción proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que inhiben la actividad glutamínica, 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 intervalo 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 linfocitos T y la producción de citoquinas inducidas por mitógenos requieren 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 los linfocitos 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 los linfocitos 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). Una realización de la invención es el uso de los compuestos descritos en esta memoria para el tratamiento del cáncer.

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/Rabdoide 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/Rabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Craneofaringioma, 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 Sistema Nervioso Central Primario Desconocido (tal como Tumor Teratoide/Rabdoide 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, Craneofaringioma, Linfoma de Linfocitos T Cutáneos (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, Células 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 Cavity 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 Linfocitos T Cutáneos (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 Endocrinos Múltiples, Mieloma Múltiple/Neoplasma de Células Plasmáticas, Micosis Fungoides, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, Mieloma y Mieloma Múltiple, Trastornos Mieloproliferativos (Crónicos), Cáncer de la Cavity Nasal y del Seno Paranasal, Cáncer Nasofaríngeo, Neuroblastoma, Linfoma no de Hodgkin, Cáncer de Pulmón de Células no Pequeñas, Cáncer Oral, Cáncer de la Cavity 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 Cavity Nasal, Cáncer Paratiroideo, Cáncer de Pene, Cáncer Faríngeo, Feocromocitoma, Tumores del Parénquima Pineal de Diferenciación Intermedia, Pineoblastoma y Tumores Neuroectodérmicos Supraten 5 toriales 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 Linfocitos T (Cutáneo, Micosis Fungoide 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.

5 En determinadas realizaciones, el cáncer que se va a tratar es uno específico de los linfocitos T tal como el linfoma de linfocitos T y la leucemia linfoblástica de linfocitos T.

En algunas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria se usan para tratar una afección de enfermedad que comprenden 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.

10

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.

15

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.

20

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.

25

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.

30

35

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).

40

45

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.

50

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.

55

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 (CAMPOTOSAR), 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), meclufenamato (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.

55 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 fines 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.

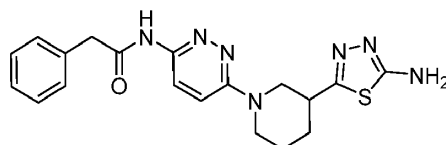
Lista de abreviaturas

Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; AcOH = ácido acético; AIBN = azobisisobutironitrilo; ac. = acuoso; Bu₃SnH = hidruro de tributilestaño; CD₃OD = metanol deuterado; CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-Carbonildiimidazol; 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; EDC.HCl = EDCI.HCl = hidrocloreuro 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-hidroxibenzotriazol; i-PrOH = isopropanol; LAH = hidruro de litio y aluminio; 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 = tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0); Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0); PdCl₂(PPh₃)₂ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II); PG = grupo protector; prep-HPLC = cromatografía líquida de alta resolución preparativa; 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; X-Phos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo.

Métodos generales para preparar compuestos

Los siguientes esquemas se pueden usar para poner en práctica la presente invención.

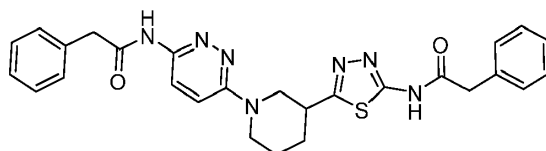
EJEMPLO 1: N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida



25

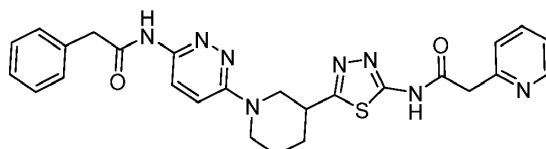
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 13. MS (ES⁺) C₁₉H₂₁N₇O₂S requerido: 395, encontrado: 396 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2: 2-Fenil-N-(6-(3-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida



30 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₇H₂₇N₇O₂S requerido: 513, encontrado: 514 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOD-d₄) δ: 8,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 8H), 7,22-7,29 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,75-3,83 (m, 5H), 3,47-3,57 (m, 2H), 2,26-2,35 (m, 1H), 1,98-2,08 (m, 1H), 1,88-1,97 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H).

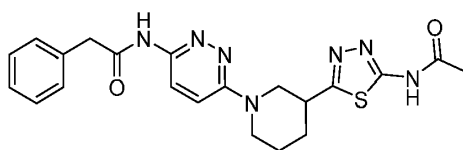
EJEMPLO 3: 2-Fenil-N-(6-(3-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida



35

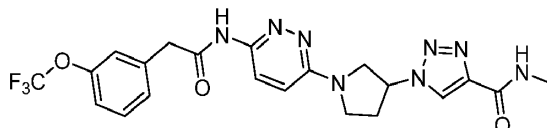
40 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₆H₂₆N₈O₂S requerido: 514, encontrado: 515 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,80 (br s, 1H), 11,03 (br s, 1H), 8,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 1H), 4,41 (br d, 1H), 3,99-4,13 (m, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,25 (br t, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,76-1,93 (m, 2H), 1,58-1,72 (m, 1H).

EJEMPLO 4: N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida



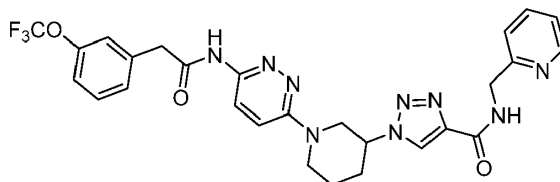
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₁H₂₃N₇O₂S requerido: 437, encontrado: 438 [M+H]⁺.

5 EJEMPLO 6: N-Metil-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



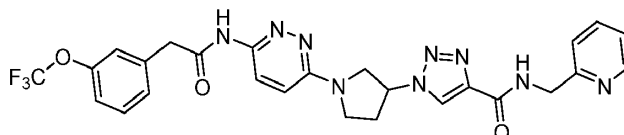
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, etapa 9. MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₃N₈O₃ requerido: 490, encontrado: 491 [M+H]⁺.

10 EJEMPLO 7: N-(Piridin-2-ilmetil)-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

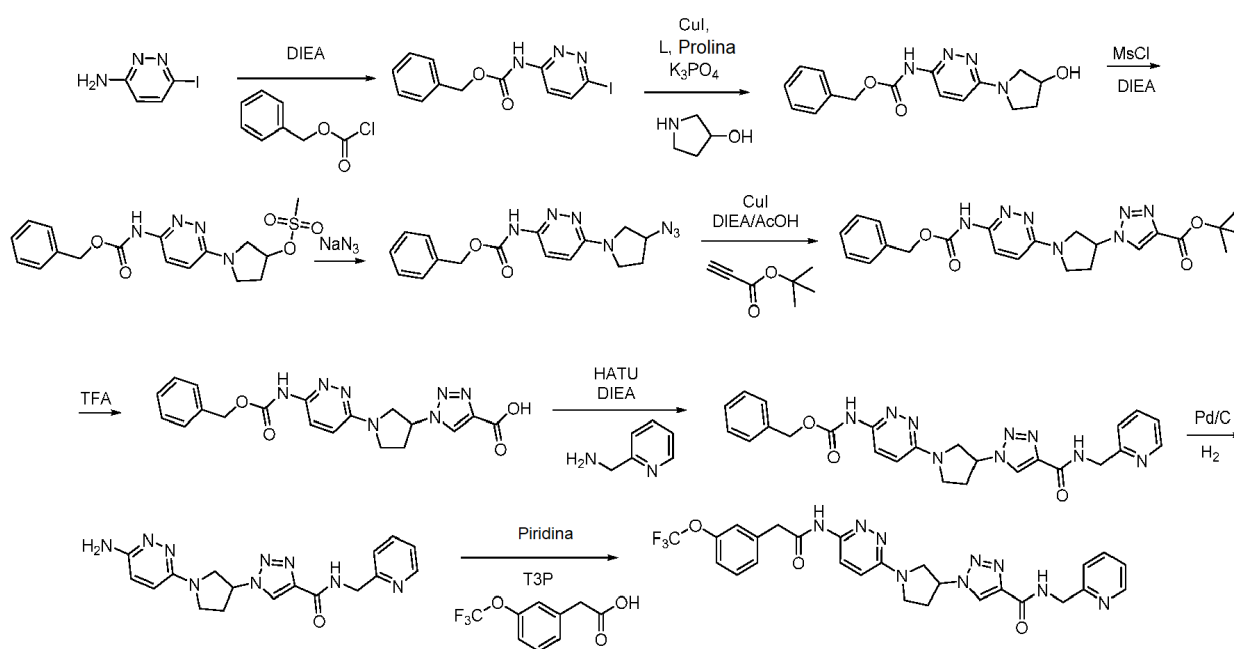


El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, etapa 9. MS (ES⁺) C₂₇H₂₆F₃N₉O₃ requerido: 581, encontrado: 582 [M+H]⁺.

15 EJEMPLO 8: N-(piridin-2-ilmetil)-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



Etapas 1-9



Etapa 1: (6-Yodopiridazin-3-il)carbamato de bencilo

5 A una mezcla de 6-yodopiridazin-3-amina (3 g, 13,57 mmol) y DIEA (2,85 ml, 16,29 mmol) en cloroformo (8 ml) bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo, se añadió un cloroformiato de bencilo (2,78 g, 16,29 mmol) gota a gota y la reacción se agitó en el baño de hielo durante 10 minutos, luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido resultante se lavó con DCM mínimo. Se formó más sólido en el material filtrado y se recuperó por filtración. El sólido blanquecino se lavó con DCM mínimo para proporcionar el producto (2,46 g). El producto adicional se aisló a partir del material filtrado después de una purificación mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% de hexanos en EtOAc; 0,5 g como un sólido blanco) para proporcionar el compuesto del título (total combinado, 3 g, 62%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₂H₁₀N₃O₂ requerido: 355, encontrado: 356 [M+H]⁺.

Etapa 2: (6-(3-Hidroxipirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo

15 A un vial que contenía (6-yodopiridazin-3-il)carbamato de bencilo (1 g, 2,82 mmol), pirrolidin-3-ol (0,294 g, 3,38 mmol), L-prolina (65 mg, 0,563 mmol), K₃PO₄ (1,793 g, 8,45 mmol) y yoduro de cobre (I) (0,054 g, 0,282 mmol), se añadió DMSO (5 ml) (previamente desgasificado con nitrógeno) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 horas. A la mezcla se añadió yoduro de cobre (I) (0,108 g, 0,564 mmol) y K₃PO₄ (0,161 g, 1,69 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,058 g, 0,563 mmol) y la reacción se calentó a 50°C durante 2 días. La reacción se vertió en agua (200 ml) y se diluyó con DCM (100 ml) y la mezcla resultante se filtró y el sólido negro resultante se lavó con DCM. La mezcla de material filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron a través de un embudo de vidrio sinterizado, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (225 mg, 25%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₆H₁₈N₄O₃ requerido: 314, encontrado: 315 [M+H]⁺.

Etapa 3: Metanosulfonato de 1-(6-(((benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-ilo

25 Una suspensión de (6-(3-hidroxipirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo (61 mg, 0,194 mmol) y DIEA (0,051 ml, 0,291 mmol) en DCM (2 ml) se enfrió bajo atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,023 ml, 0,291 mmol) y la mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 3 minutos, luego se retiró y se calentó a temperatura ambiente. A la reacción se añadió DIEA (47 µl, 0,269 mmol), se enfrió en el baño de hielo, se añadió cloruro de metanosulfonilo (14 µL, 0,180 mmol) y la reacción se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió DIEA (47 µL, 0,269 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (14 µL, 0,180 mmol) y la reacción se agitó y se dejó calentar durante más de 1 hora. La reacción finalizada se diluyó con DCM, se lavó con agua y NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 88%). MS (ES⁺) C₁₇H₂₀N₄O₄S requerido: 392, encontrado: 393 [M+H]⁺.

35 Etapa 4: (6-(3-Azidopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo

A una solución de metanosulfonato de 1-(6-(((benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il (76 mg, 0,194 mmol) en DMF (1 ml), se añadió azida de sodio (25,2 mg, 0,387 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C duran-

te 60 h. La reacción se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con agua y NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (43,9 mg, 66%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₆H₁₇N₇O₂ requerido: 339, encontrado: 340 [M+H]⁺.

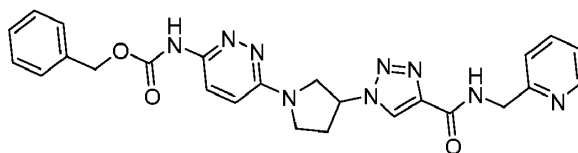
Etapa 5: 1-(1-(6-(((Benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución de (6-(3-azidopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo (41 mg, 0,121 mmol), DIEA (2,110 µl, 0,012 mmol), AcOH (0,692 µl, 0,012 mmol) en DCM (1 ml), se añadió propiolato de terc-butilo (18,29 mg, 0,145 mmol) y CuI (1,150 mg, 6,04 µmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con NH₄OH acuoso diluido y NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (45,6 mg, 81%) como un sólido marrón claro. MS (ES⁺) C₂₃H₂₇N₇O₄ requerido: 465, encontrado: 466 [M+H]⁺.

Etapa 6: Ácido 1-(1-(6-(((benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico

- 15 A una suspensión de 1-(1-(6-(((benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (41 mg, 0,088 mmol) en DCM (0,5 ml), se añadió TFA (0,339 ml, 4,40 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y se secó varias veces desde DCM/tolueno y DCM/hexanos para proporcionar el compuesto del título como una sal de TFA (1:1) (46 mg, 100%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₉H₁₉N₇O₄ requerido: 409, encontrado: 410 [M+H]⁺.

Etapa 7: Ejemplo 5: (6-(3-(4-((Piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo



- 20 A una solución del compuesto de ácido 1-(1-(6-(((benciloxi)carbonil)amino)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico con ácido 2,2,2-trifluoroacético (1:1) (23 mg, 0,044 mmol) en DMF (1 ml), se añadió piridin-2-ilmetanamina (14,26 mg, 0,132 mmol), DIEA (46 µl, 0,264 mmol) y HATU (50 mg, 0,132 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta su finalización. La reacción se concentró, se soportó en Celita y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (11,7 mg, 53%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₂₅H₂₅N₉O₃ requerido: 499, encontrado: 500 [M+H]⁺.

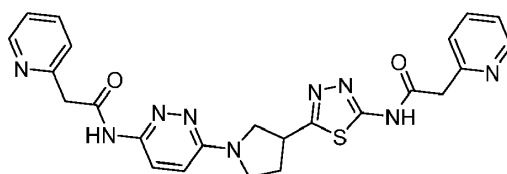
Etapa 8: 1-(1-(6-Aminopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

- 30 Una solución de (6-(3-(4-((piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo (9 mg, 0,018 mmol) en MeOH (1 ml) se purgó con nitrógeno y luego se añadió paladio sobre carbono al 10% (2 mg, 1,8 µm). La mezcla resultante se expuso a hidrógeno (1 atm) durante 4 h. La reacción se filtró a través de Celita, se lavó con DCM/MeOH y el material filtrado se concentró. El residuo se aplicó al mismo procedimiento de hidrogenación durante 2 horas con paladio sobre carbono al 10% (3 mg, 2,8 µm) pero con la adición de HCl concentrado (10 µl). La reacción se filtró a través de Celita, la torta del filtro se lavó con DCM/MeOH y el material filtrado se concentró y se secó a partir de DCM/hexanos para proporcionar el compuesto del título que se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₃N₉O₃ requerido: 365, encontrado: 366 [M+H]⁺.

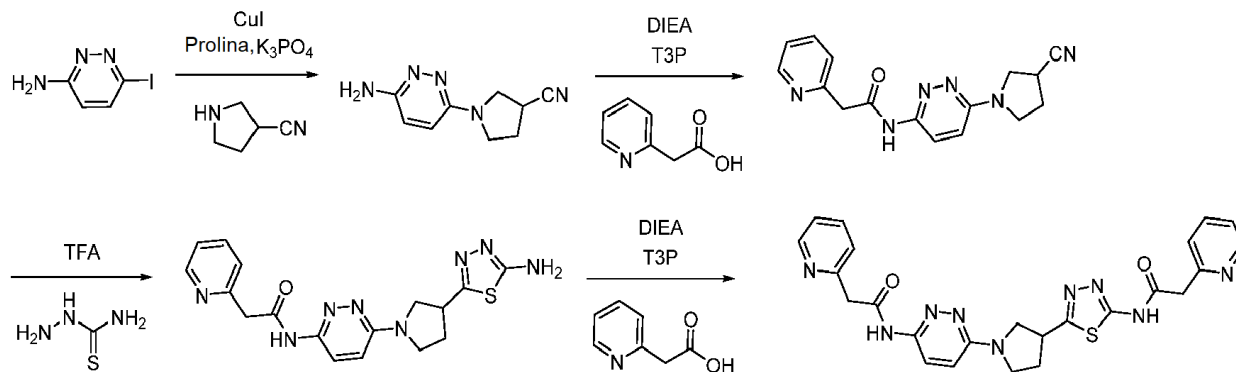
Etapa 9: N-(Piridin-2-ilmetil)-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

- 40 A una solución de 1-(1-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida (9 mg, 0,025 mmol) en DMF (100 µl) se añadió ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (10,84 mg, 0,049 mmol) y piridina (11,95 µl, 0,148 mmol), seguida de T3P (solución al 50% en EtOAc, 62 µL, 0,099 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80°C durante 3 h. A la reacción se añadió ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (33 mg, 0,15 mmol), piridina (36 µl, 0,45 mmol), seguida de T3P (solución al 50% en EtOAc, 186 µl, 0,30 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante la noche. La reacción se concentró, se soportó en Celita y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-60% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el producto. El producto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 10-60%; 12 min; Columna: Y) para proporcionar el compuesto del título (2,3 mg, 16%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₂₆H₂₄F₃N₉O₃ requerido: 567, encontrado: 568 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,02 (br s, 1H), 9,10 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,83 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 4H), 7,20-7,28 (m, 2H), 5,55-5,57 (m, 1H), 4,58 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,99-4,10 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68-3,74 (m, 2H), 2,64-2,69 (m, 1H), 2,54-2,61 (m, 1H).

EJEMPLO 9: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-(3-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida



Etapas 1-4



Etapas 1: 1-(6-Aminopiridazin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo

- 5 A un vial que contenía 6-yodopiridazin-3-amina, clorhidrato de pirrolidin-3-carbonitrilo, L-prolina (ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico) (20,84 mg, 0,181 mmol), K_3PO_4 (768 mg, 3,62 mmol) y yoduro de cobre (I) (17,24 mg, 0,090 mmol), se añadió DMSO (2 ml) (previamente desgasificado con nitrógeno) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 20 horas. La reacción se diluyó con MeOH y se acidificó con AcOH. La mezcla se cargó sobre resina SCX y el producto se aisló mediante un procedimiento similar al descrito en Tetrahedron Letters, 55 (2014), 5186-5190, para proporcionar un producto crudo (80 mg). El producto crudo se soportó en Celita y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 19%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES^+) $C_9H_{11}N_5$ requerido: 189, encontrado: 190 $[M+H]^+$.

Etapas 2: N-(6-(3-Cianopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida

- 15 En un matraz de fondo redondo que contenía 1-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-3-carbonitrilo (55 mg, 0,180 mmol), se añadió DMF (1 ml), clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (101 mg, 0,582 mmol) y DIEA (0,203 ml, 1,161 mmol), la solución se enfrió en un baño de hielo bajo N_2 y a esto se añadió T3P (solución al 50% en EtOAc, 0,370 ml, 0,581 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. A la reacción se le añadió $NaHCO_3$ saturado (50 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y el material precipitado se separó por filtración y se lavó con agua y hexanos. El sólido amarillo se disolvió en DCM/MeOH, se adsorbió sobre Celita y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-100% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 46,8%) como un sólido amarillo. MS (ES^+) $C_{16}H_{16}N_6O$ requerido: 308, encontrado: 309 $[M+H]^+$.

Etapas 3: N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida

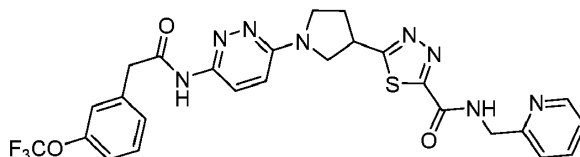
- 25 A una solución de N-(6-(3-cianopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida (23 mg, 0,075 mmol) en TFA (200 μ l, 2,60 mmol) se añadió hidrazincarbotoamida (7,48 mg, 0,082 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 17 horas y a 80°C durante 2 horas. La reacción se concentró y se formó un azeótropo a partir de DCM/EtOH, DCM/MeOH/ NH_4OH y DCM/hexanos. El residuo se adsorbió sobre Celita y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 88%) como un sólido blanquecino. MS (ES^+) $C_{17}H_{18}N_8OS$ requerido: 382, encontrado: 383 $[M+H]^+$.

- 30 Etapas 4: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-(3-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida

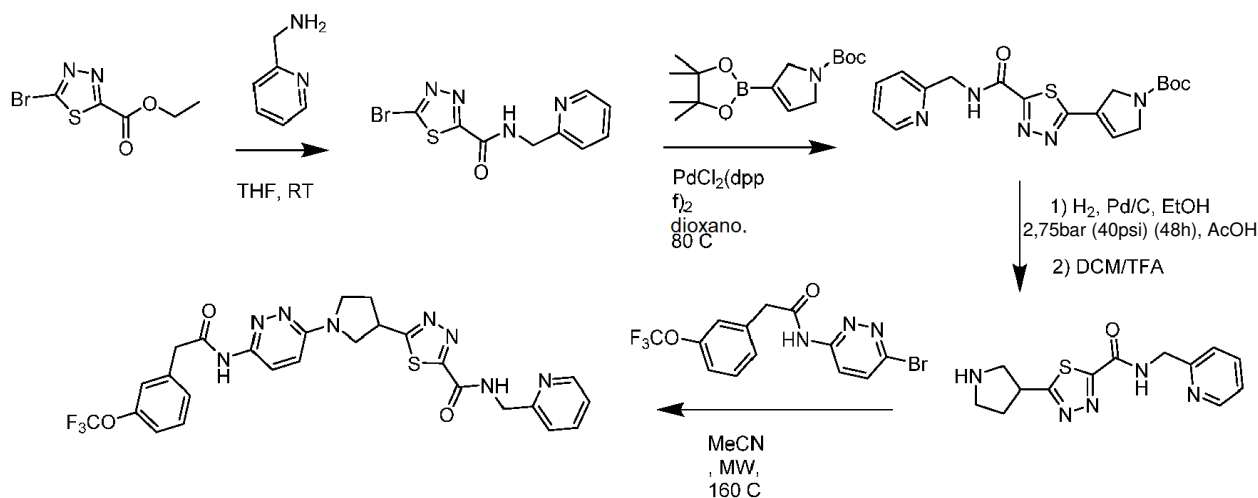
- A una suspensión de N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida (20 mg, 0,052 mmol) en DMF (0,2 ml) se añadió clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (18,16 mg, 0,105 mmol) y DIEA (0,037 ml, 0,209 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos hasta que se formó una solución amarilla clara. La reacción se colocó bajo atmósfera de N_2 y se enfrió en un baño de hielo. A esto se añadió T3P (solución al 50% en EtOAc, 0,067 ml, 0,105 mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró, se mezcló con $NaHCO_3$ acuoso saturado, se filtró y el filtro se enjuagó con agua y DCM. La mezcla de material filtrado que contenía el producto se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM se combinaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y el residuo se adsorbió sobre Celita y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-20% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/ NH_4OH en DCM) para proporcionar el compuesto del

título (2,5 mg, 9%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₂₄H₂₃N₉O₂S requerido: 501, encontrado: 502 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, MeOD-d₄) δ: 8,50-8,56 (m, 2H), 8,18 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,00-4,09 (m, 4H), 3,97 (s, 2H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,56-2,66 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 1H).

- 5 EJEMPLO 10: 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(piridin-2-ilmetil)-5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1-4



- 10 Etapa 1: 5-Bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

A una suspensión de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (483 mg, 2,037 mmol) se añadió piridin-2-ilmetanamina (0,210 ml, 2,037 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (25-100% de EtOAc en hexanos, R_f = 0,7 100% de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (300 mg, 49%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₉H₇BrN₄OS requerido: 299, encontrado: 299, 301 [M+H]⁺.

15

Etapa 2: 3-(5-((Piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (296 mg, 1,003 mmol), 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (300 mg, 1,003 mmol) y carbonato de sodio 2 M en agua (1,5 ml, 3,01 mmol), bajo N₂ se trató con PdCl₂(dppf)-DCM (82 mg, 0,100 mmol) y se calentó a 90°C y se agitó durante 2,5 h. La mezcla se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos para proporcionar el compuesto del título (262 mg, 67%) como un material amorfo amarillo. MS (ES⁺) C₁₈H₂₁N₅O₃S requerido: 387 encontrado: 388 [M+H]⁺.

20

Etapa 3: N-(Piridin-2-ilmetil)-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

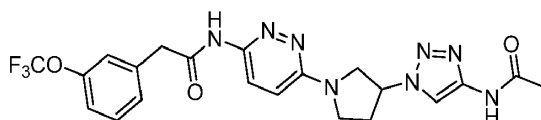
A una solución de 3-(5-((piridin-2-ilmetil)carbamoil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,142 mmol) en etanol (1,5 ml), se añadió paladio sobre carbono (10%, 7,5 mg, 0,071 mmol) (después de someterla a 3 iteraciones de vacío y nitrógeno) y la mezcla resultante se sometió a 3 iteraciones de vacío y nitrógeno agitado seguido de hidrógeno (3,10 bar (45 psi)) en un agitador Parr durante 6 h. El catalizador se separó por filtración y a la solución se añadió paladio sobre carbono (10%, 50 mg) y ácido acético (0,033 ml, 0,568 mmol). La mezcla de reacción se sometió a hidrógeno (2,75 bar (40 psi)) en el agitador Parr durante 48 h. La reacción se filtró a través de Celita y el material filtrado se evaporó. El residuo se disolvió directamente en 1,6 ml de DCM y 0,4 ml de TFA y la mezcla se agitó durante 20 minutos. La reacción se evaporó y el residuo se disolvió en metanol y se neutralizó mediante elución con lavados con MeOH a través de un cartucho de MP-HCO₃ (Agilent PL3540-C603, PL-HCO₃ MP SPE 500 mg/6 ml). El eluyente se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₃H₁₅N₅OS requerido: 289 encontrado: 290 [M+H]⁺.

30

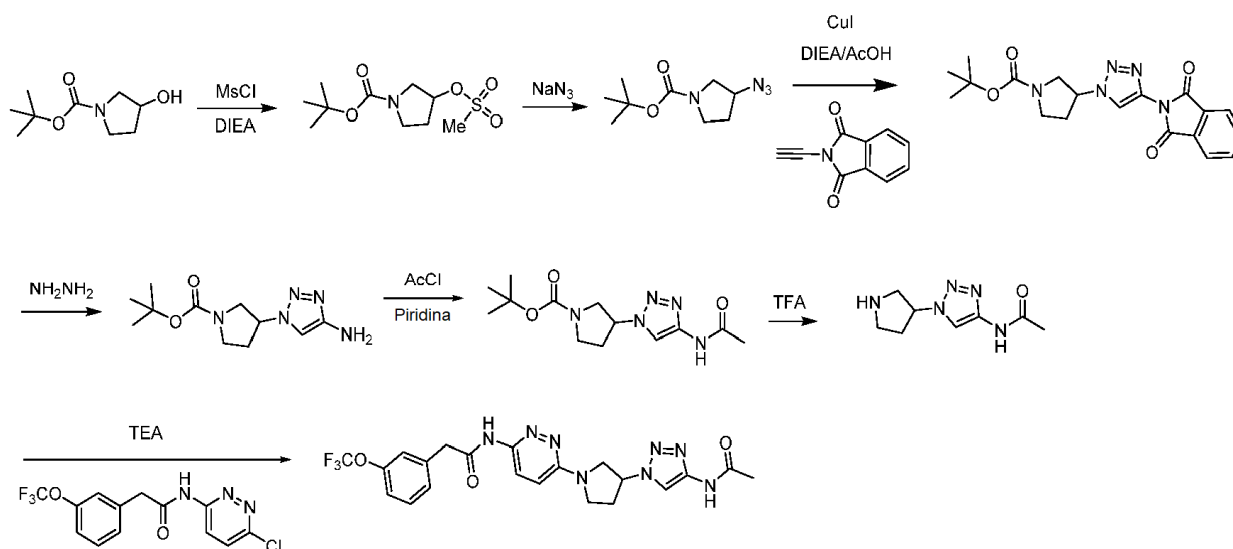
- 35 Etapa 4: 2,2,2-Trifluoroacetato de N-(piridin-2-ilmetil)-5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

A una solución de N-(piridin-2-ilmetil)-5-(pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (7,05 mg, 0,024 mmol) en acetonitrilo (0,5 ml) se añadió N-(6-bromopiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (11 mg, 0,029 mmol) y TEA (3,40 µl, 0,024 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un microondas a 160°C durante 2 h. La mezcla se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (0,94 mg, 1,346 µmol, 5%) como un sólido marrón. MS (ES⁺) C₂₆H₂₃F₃N₅O₃S requerido: 584 encontrado: 585 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,10 (s, 1H), 9,75 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,57-8,52 (m, 1H), 8,21-8,15 (m, 1H), 7,86-7,81 (m, 1H), 7,58-7,18 (m, 6H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,63-4,59 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,75-3,61 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H).

10 EJEMPLO 11: N-(6-(3-(4-Acetamido-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



Etapas 1-7



15 Etapa 1: 3-((Metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución agitada de 3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 10,68 mmol) en DCM (93 ml) se enfrió a 0°C. Se añadió DIEA (3,73 ml, 21,36 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,835 g, 16,02 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato de sodio saturado, se extrajo con DCM (3 veces), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 99%) como un aceite ámbar espeso. MS (ES⁺) C₁₀H₁₉NO₅S requerido: 265, encontrado: 288 [M+Na]⁺.

Etapa 2: 3-Azidopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución en agitación de 3-((metilsulfonil)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,417 g, 5,34 mmol) en DMF (25 ml), se añadió azida de sodio (0,694 g, 10,68 mmol) y la reacción se agitó a 40°C durante 19 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió bicarbonato de sodio saturado y DCM (100 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título crudo (1,8 g, rendimiento del 98%). MS (ES⁺) C₉H₁₆N₄O₂ requerido: 212, encontrado: 235 [M+Na]⁺.

30 Etapa 3: 3-(4-(1,3-Dioxisoindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución de 3-azidopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,356 mmol) en DCM (4,7 ml) se añadió 2-etinilisindolin-1,3-diona (484 mg, 2,83 mmol), DIEA (0,041 ml, 0,236 mmol), ácido acético (0,013 ml, 0,236 mmol) y yoduro de cobre (I) (31,4 mg, 0,165 mmol) y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el material filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (823 mg, 91%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₉H₂₁N₅O₄ requerido: 383, encontrado: 384 [M+H]⁺.

Etapa 4: 3-(4-Amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución agitada de 3-(4-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (617,7 mg, 1,611 mmol) en MeOH (16 ml), se añadió hidrato de hidrazina (0,157 ml, 3,22 mmol) y la reacción se calentó a 80°C hasta su finalización. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con MeOH y se acidificó con TFA añadido gota a gota. El sólido blanco resultante se separó por filtración y el material filtrado se diluyó con agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (500 mg, 73%) como un semisólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₁H₁₉N₅O₂ requerido: 253, encontrado: 254 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-(4-Acetamido-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 A una solución agitada de 3-(4-amino-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,395 mmol) en DMF (2 ml), se añadió piridina (0,064 ml, 0,790 mmol) y la reacción se enfrió en un baño con hielo. A la reacción se añadió cloruro de acetilo (0,056 ml, 0,790 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con agua (3x), bicarbonato de sodio saturado (3x) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para proporcionar el compuesto del título (54,5 mg, 46,7%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₃H₂₁N₅O₃ requerido: 295, encontrado: 318 [M+Na]⁺.

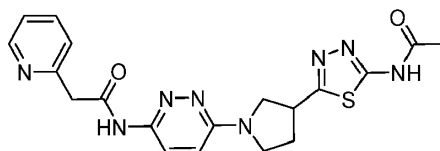
Etapa 6: N-(1-(Pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetamida

20 A una solución agitada de 3-(4-acetamido-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (54,5 mg, 0,185 mmol) en DCM (0,923 ml), se añadió TFA (0,284 ml, 3,69 mmol) gota a gota y la reacción se dejó agitando durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título (51 mg, 90%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₈H₁₃N₅O requerido: 195, encontrado: 196 [M+H]⁺.

Etapa 7: N-(6-(3-(4-Acetamido-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

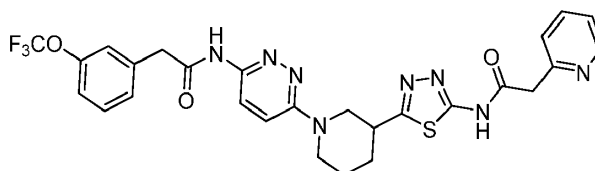
25 Un vial que contenía N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (20 mg, 0,060 mmol), N-(1-(pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)acetamida (11,77 mg, 0,060 mmol) y TEA (84 µl, 0,603 mmol), se agitó y se calentó a 100°C durante 48 h. La reacción se diluyó con MeOH/DMSO, se acidificó con TFA y se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 20-50%; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un polvo amarillo. MS (ES⁺) C₂₁H₂₁F₃N₈O₃ requerido: 490 encontrado: 491 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,97 (br s, 1H), 10,86 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,06 (br s, 1 H), 7,40-7,49 (m, 1 H), 7,33-7,39 (m, 2 H), 7,18-7,30 (m, 2 H), 5,42 (br s, 1 H), 3,89-4,05 (m, 2H), 3,80 (s, 2 H), 3,61-3,70 (m, 2 H), 2,57-2,65 (m, 2 H), 2,03 (s, 3 H).

30 EJEMPLO 12: N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida

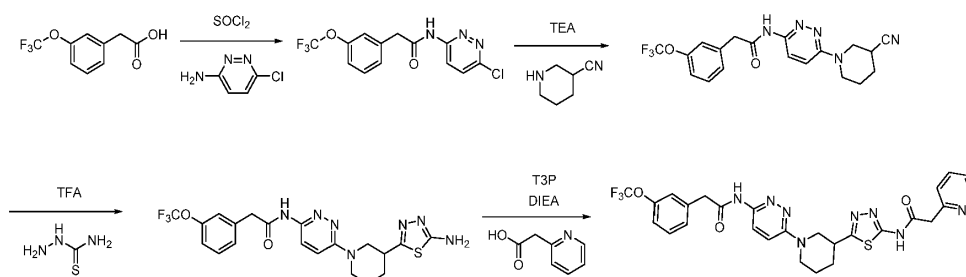


El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al utilizado para el Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₁₉H₂₀N₈O₂S requerido: 424, encontrado: 425 [M+H]⁺.

35 EJEMPLO 14: 2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



Etapas 1-4



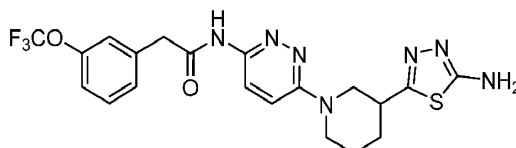
Etapa 1: N-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

5 A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (13,59 g, 61,8 mmol) se añadió cloruro de tionilo (9,01 ml, 124 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y luego se formó un azeótropo con mezclas de DCM/tolueno y luego DCM/hexanos. En un matraz de fondo redondo que contenía 6-cloropiridazin-3-amina (4 g, 30,9 mmol) mezclada con NMP (50 ml), se añadió gota a gota, a través de un embudo de adición, cloruro de 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetilo (7,37 g, 30,9 mmol) disuelto en NMP (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó luego a 50°C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó gotear en una solución de NaHCO₃ saturado (200 ml) y hielo. La mezcla se transfirió a un matraz más grande, se diluyó con más NaHCO₃ saturado y agua y se agitó hasta que todo el hielo se derritió y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y hexanos, para proporcionar el compuesto del título (6,24 g, 61%) como un sólido blanquecino. MS (ES⁺) C₁₃H₉ClF₃N₃O₂ requerido: 331, encontrado: 332 [M+H]⁺.

Etapa 2: N-(6-(3-Cianopiperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

15 En un vial se añadió N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-fenilacetamida (2 g, 6,03 mmol), piperidin-3-carbonitrilo (0,731 g, 6,63 mmol) y TEA (1 ml, 7,24 mmol) y la reacción se agitó y se calentó en un baño de arena a 100°C durante la noche. La reacción se calentó luego en un reactor de microondas durante 2,5 horas a 150°C. A la reacción se añadió piperidin-3-carbonitrilo (0,44 g, 4,0 mmol) y TEA (0,5 ml, 3,6 mmol) y se calentó en un bloque de secado a 120°C durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y NaHCO₃ saturado, las fases se separaron y la capa de DCM se lavó con agua y salmuera. Cada capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, se concentraron y el residuo se disolvió en DCM mínimo y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (397 mg, 16%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₁₉H₁₈F₃N₅O₂ requerido: 405, encontrado: 406 [M+H]⁺.

25 Etapa 3: Ejemplo 13: N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



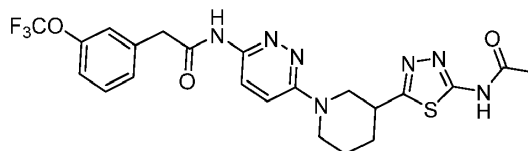
30 En un matraz de fondo redondo que contenía N-(6-(3-cianopiperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (396 mg, 0,977 mmol), se añadió TFA (2 ml, 26 mmol) e hidrazincarbotioamida (116 mg, 1,28 mmol). La reacción se calentó en un bloque de secado a 80°C durante 30 min (se enfrió a temperatura ambiente durante la noche) y 60°C durante 4 h, luego se enfrió a temperatura ambiente durante 2 días. La reacción se calentó a 80°C durante 30 minutos y luego se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOH y se concentró. El aceite espeso se concentró a partir de DCM/hexanos y el residuo se adsorbió sobre Celita y se purificó mediante cromatografía instantánea (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (381 mg, 81%) como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₃N₇O₂S requerido: 479, encontrado: 480 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

40 Un vial que contenía N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida, DIEA (146 µl, 0,834 mmol) y clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (72,4 mg, 0,417 mmol) disuelto en DMF (2 ml), se colocó bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió un baño de hielo. A esta mezcla se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 131 µl, 0,417 mmol) gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4,5 h. La reacción se diluyó con MeOH y agua y la solución amarilla se concentró hasta obtener un aceite espeso. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea (hexanos, luego 0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (64,9 mg, 52,0%) como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₂₇H₂₅F₃N₈O₃S requerido: 598, encontra-

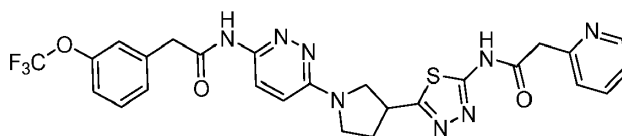
do: 599 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,73 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 4,9, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,77 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,23-7,31 (m, 2H), 4,43 (br d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,97-4,08 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 3,11-3,21 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,74-1,89 (m, 2H), 1,54-1,69 (m, 1H).

- 5 EJEMPLO 15: N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

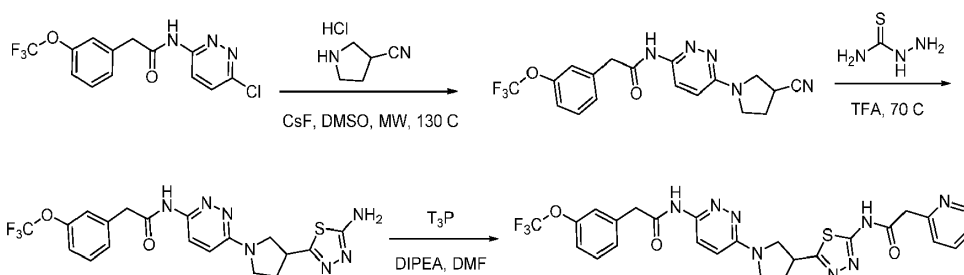


El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₂H₂₂F₃N₇O₃S requerido: 521, encontrado: 522 [M+H]⁺.

- 10 EJEMPLO 17: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



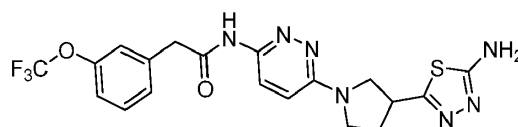
Etapas 1-3



- 15 Etapa 1: N-(6-(3-Cianopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

Se cargó un vial de microondas con N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (1000 mg, 3,01 mmol), clorhidrato de pirrolidin-3-carbonitrilo (600 mg, 4,52 mmol), fluoruro de cesio (458 mg, 3,01 mmol) y se añadió DMSO (4 ml). El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó a 130°C en un reactor de microondas durante 6 horas (conversión del 60%). La mezcla se evaporó y se recogió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en DCM para proporcionar el compuesto del título (240 mg, 20%) como un sólido verde. MS (ES⁺) C₁₈H₁₆F₃N₅O₂ requerido: 391, encontrado: 392 [M+H]⁺.

Etapa 2: Ejemplo 19: N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



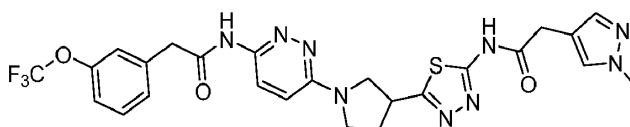
A una solución de N-(6-(3-cianopirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (240 mg, 0,613 mmol) en TFA (1 ml) se añadió hidrazincarbotioamida (61,5 mg, 0,675 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 6 h. La mezcla se evaporó y se disolvió en DCM que contenía metanol (10-15%) y luego se lavó con una mezcla 1:1 de NaHCO₃ saturado:H₂O. La fase acuosa se lavó luego con DCM y todas las fases orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 0-7% en DCM y luego al 7% isocrático de metanol en DCM) para proporcionar el compuesto del título (182 mg, 64%) como un sólido amarillo. MS (ES⁺) C₁₈H₁₆F₃N₅O₂S requerido: 465, encontrado: 466 [M+H]⁺.

Etapa 3: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

A una solución de N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (40 mg, 0,086 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadió clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (44,8 mg, 0,258 mmol) y DIEA (0,090 ml, 0,516 mmol) a 0°C, luego T3P (DMF al 50%, 0,149 ml, 0,258 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM/MeOH (10-15%).

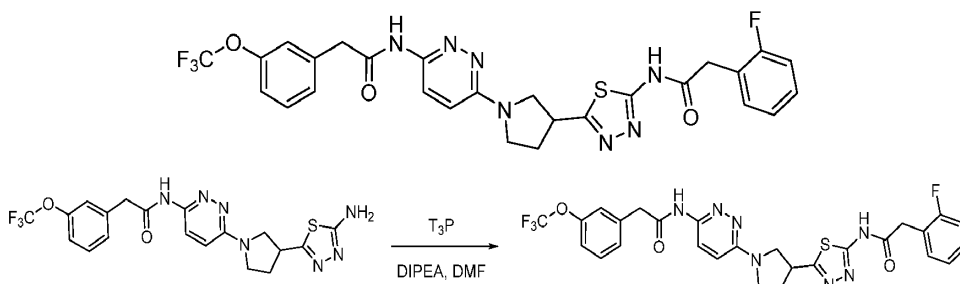
5 La fase orgánica se evaporó, se disolvió de nuevo en DMSO, se acidificó con HCl acuoso (6 N, pocas gotas) y se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 20-60%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 0,033 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₆H₂₃F₃N₈O₃S requerido: 584, encontrado: 585 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ: 12,82 (s, 1H), 11,13 (br s, 1H), 8,53 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,21 (br d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,35-2,26 (m, 1H).

EJEMPLO 18: IACS-005992 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



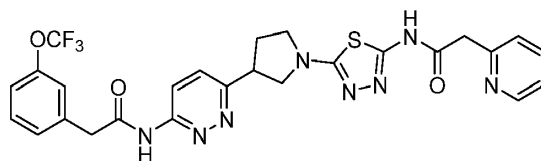
15 El compuesto se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 20, 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 20-60%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 26%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₅H₂₄F₃N₉O₃S requerido: 587, encontrado: 588 [M+H]⁺.

EJEMPLO 20: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

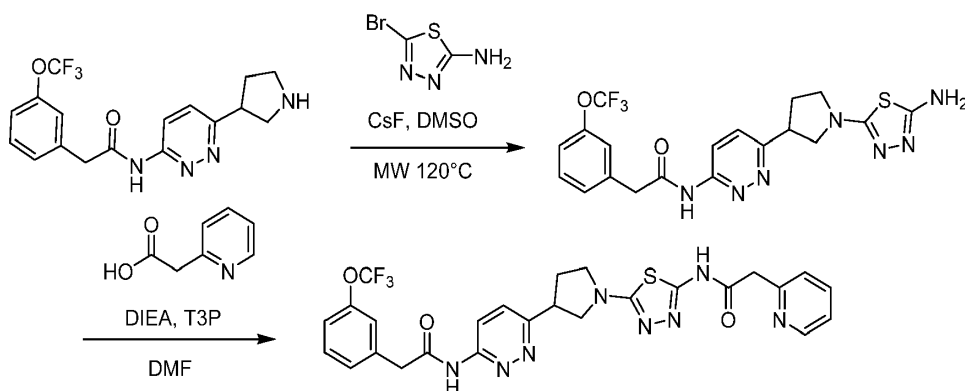


25 A una solución de N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (15 mg, 0,032 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadió ácido 2-(2-fluorofenil)acético (14,90 mg, 0,097 mmol) y DIEA (0,034 ml, 0,193 mmol) a 0°C, luego T3P (DMF al 50%, 0,056 ml, 0,097 mmol) y la mezcla se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (10 mg, 43%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₇H₂₃F₄N₇O₃S requerido: 601, encontrado: 602 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,79 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,30 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24-7,03 (m, 3H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,29-2,22 (m, 1H).

35 EJEMPLO 21: 2-(Piridin-2-il)-N-(5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



Etapas 1-2



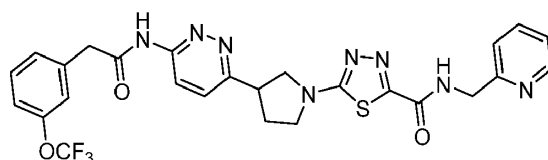
Etapa 1: N-(6-(1-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

5 El compuesto se preparó por el procedimiento del Ejemplo 22, Etapa 5. La mezcla se recogió en EtOAc y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (usado directamente en la siguiente etapa). MS (ES⁺) $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ requerido: 465, encontrado: 466 [M+H]⁺.

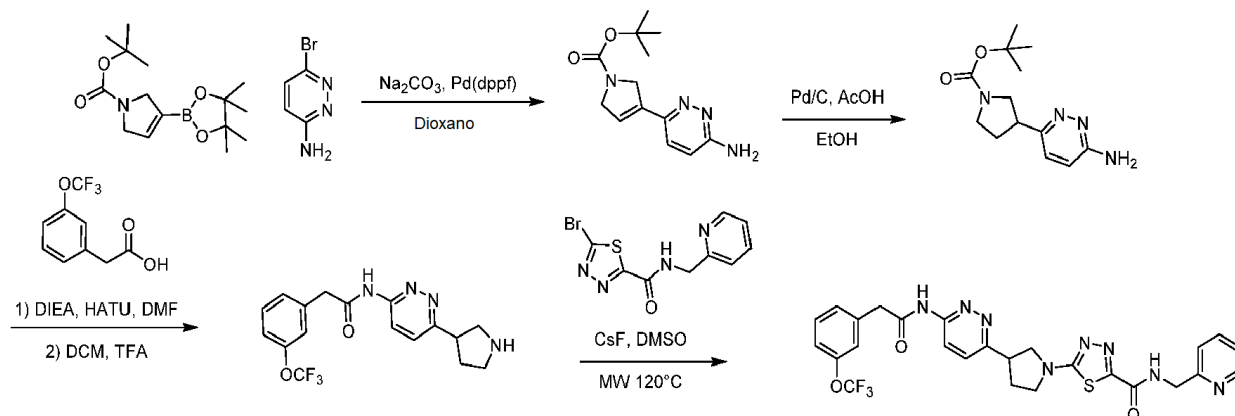
Etapa 2: 2-(Piridin-2-il)-N-(5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

10 A una solución de N-(6-(1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (20 mg, 0,043 mmol) en DMF (0,5 ml), se añadió clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (22,38 mg, 0,129 mmol) y DIEA (0,045 ml, 0,258 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. A la reacción se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 0,075 ml, 0,129 mmol) y la mezcla se dejó alcanzar la RT. Al finalizar, los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 40-60%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg, 9%). MS (ES⁺) $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_3\text{S}$ requerido: 584, encontrado: 585 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,44 (br s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,71 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,40-7,34 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,72-3,65 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,58-3,51 (m, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H).

20 EJEMPLO 22: N-(Piridin-2-ilmetil)-5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1-5



25 Etapa 1: 3-(6-Aminopiridazin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo

Una suspensión de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (500

mg, 1,694 mmol), 6-bromopiridazin-3-amina (246 mg, 1,412 mmol) y carbonato de sodio 2 M (2,117 ml, 4,23 mmol) se trató con un aducto de PdCl₂(dppf)-DCM (115 mg, 0,141 mmol), se agitó y se calentó a 90°C durante 2,5 horas. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (263 mg, 71%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₈N₄O₂ requerido: 262, encontrado: 263 [M+H]⁺.

Etapa 2: 3-(6-Aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se cargó un recipiente de reacción con 3-(6-aminopiridazin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (263 mg, 1,003 mmol), ácido acético (0,115 ml, 2,005 mmol) y etanol (3,0 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó con nitrógeno y se purgó con hidrógeno (3x). La mezcla de reacción se sometió a hidrógeno a 2,75 bar (40 psi) durante 48 h en un agitador Parr. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celita. El material filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (140 mg, 52%) como un material amorfo blanquecino. MS (ES⁺) C₁₃H₂₀N₄O₂ requerido: 264, encontrado: 265 [M+H]⁺.

Etapa 3: 3-(6-(2-(3-(Trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 3-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,265 mmol) en DMF (1 ml), se añadió ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (117 mg, 0,530 mmol), HATU (151 mg, 0,397 mmol) y DIEA (0,185 ml, 1,059 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante la noche. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido naranja que se usó tal cual en la siguiente etapa. MS (ES⁺) C₂₂H₂₅F₃N₄O₄ requerido: 466, encontrado: 467 [M+H]⁺.

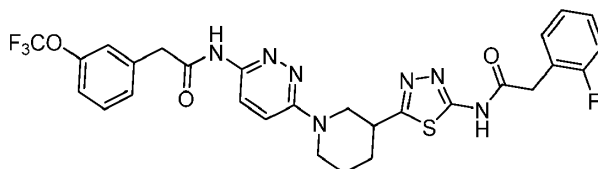
Etapa 4: N-(6-(Pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

Una solución de 3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en DCM (0,8 ml) se trató con TFA (0,2 ml) y se agitó durante 1 hora. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se neutralizó usando un cartucho de MP-HCO₃. El eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 100%). MS (ES⁺) C₁₇H₁₇F₃N₄O₂ requerido: 366, encontrado: 367 [M+H]⁺.

Etapa 5: N-(Piridin-2-ilmetil)-5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

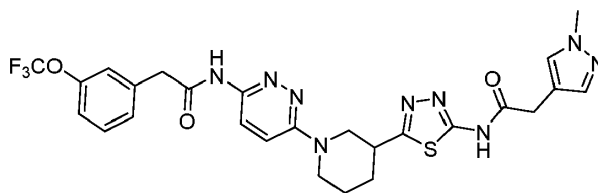
Se cargó un vial de microondas con N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (15 mg, 0,041 mmol), 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (12,25 mg, 0,041 mmol) (sintetizada mediante un procedimiento similar al de 5-bromo-N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida), CsF (6,22 mg, 0,041 mmol) y DMSO (0,25 ml). El vial se selló y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C durante 20 min. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 10%) como un material amorfo amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₆H₂₃F₃N₈O₃S requerido: 584, encontrado: 585 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,38 (s, 1H), 9,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H).

EJEMPLO 23: 2-(2-Fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



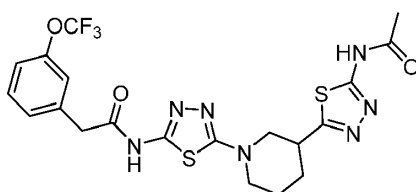
El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₈H₂₅F₄N₇O₃S requerido: 615, encontrado: 616 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (br s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,31-7,43 (m, 5H), 7,25 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,15-7,21 (m, 2H), 4,43 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 1H).

EJEMPLO 24: 2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



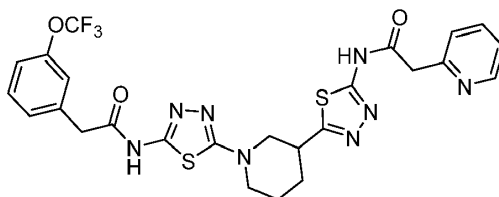
- 5 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 14. MS (ES⁺) C₂₆H₂₆F₃N₉O₃S requerido: 601, encontrado: 602 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,59 (br s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,00 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 1H), 7,41 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,25 (br d, 1H), 4,42 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,03 (br d, 1H), 3,75-3,83 (m, 6H), 3,61 (s, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,12-3,21 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 1H).

EJEMPLO 25: N-(5-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiazol-2-yl)piperidin-1-yl)-1,3,4-tiazol-2-yl)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

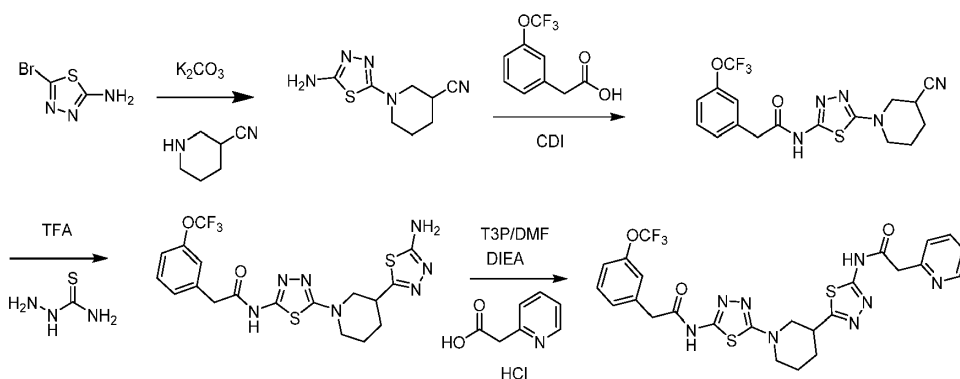


- 10 El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 26, etapa 4 (3,6 mg, 23%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₀F₃N₇O₃S₂ requerido: 527, encontrado: 528 [M+H]⁺.

EJEMPLO 26: 2-(Piridin-2-yl)-N-(5-(1-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiazol-2-yl)piperidin-3-yl)-1,3,4-tiazol-2-yl)acetamida



- 15 Etapas 1-4



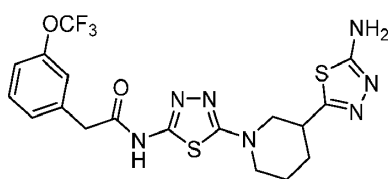
Etapa 1: 1-(5-Amino-1,3,4-tiazol-2-yl)piperidin-3-carbonitrilo

- A un vial de microondas que contenía 5-bromo-1,3,4-tiazol-2-amina (200 mg, 1,111 mmol), piperidin-3-carbonitrilo (245 mg, 2,222 mmol) y K₂CO₃ (307 mg, 2,222 mmol), se añadió DMF (1 ml). El vial se calentó en un reactor de microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un semisólido verde oscuro. El producto que contenía la capa acuosa se diluyó con MeOH y el material precipitado resultante se separó por filtración. El material filtrado se concentró y se trituró con DCM para proporcionar un producto crudo adicional. Los dos lotes de producto crudo se combinaron para proporcionar un semisólido marrón claro. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice en (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un semisólido gris claro. MS (ES⁺) C₈H₁₁N₅S requerido: 209, encontrado: 210 [M+H]⁺.

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

A una solución de ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (245 mg, 1,112 mmol) en acetonitrilo (2 ml), se añadió CDI (180 mg, 1,112 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la reacción se añadió 1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-3-carbonitrilo (194 mg, 0,927 mmol) y la reacción se agitó y se calentó a 60°C durante 1 hora y después a 40°C durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar el producto crudo como un semisólido amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-25% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el producto deseado. Las fracciones impuras aisladas se purificaron de nuevo mediante el mismo procedimiento y se combinaron con el primer material aislado para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 19%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₁₇H₁₆F₃N₅O₂S requerido: 411, encontrado: 412 [M+H]⁺.

Etapa 3: Ejemplo 16: N-(5-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

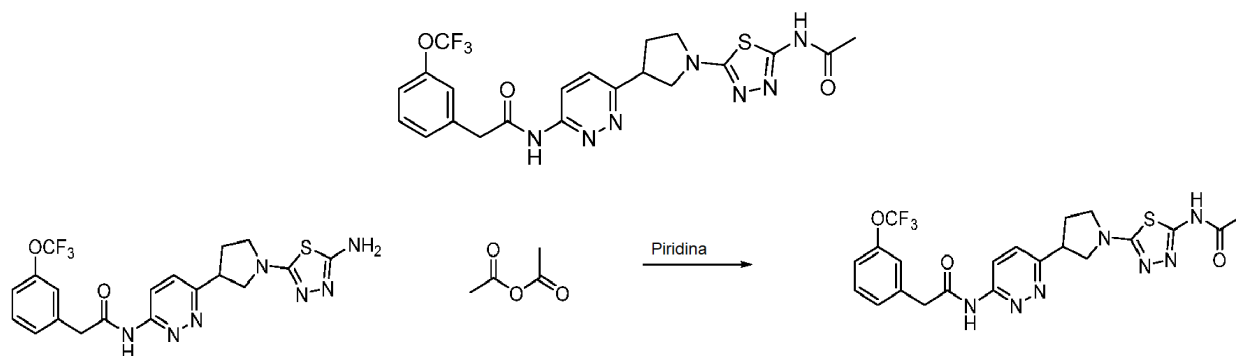


A un vial que contenía N-(5-(3-cianopiperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (49,1 mg, 0,119 mmol), se añadió TFA (211 µl, 2,75 mmol) e hidrazincarbotioamida (15,23 mg, 0,167 mmol) y la reacción se agitó a 80°C durante 1 hora y luego se dejó enfriar a RT durante la noche. La reacción se calentó luego a 80°C durante 21 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (39 mg, 68%). MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₃N₇O₂S₂ requerido: 485, encontrado: 486 [M+H]⁺.

Etapa 4: 2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

A una solución agitada de N-(5-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (19,4 mg, 0,040 mmol) en DMF (0,200 ml) enfriada en un baño de hielo, se añadió clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (24,97 mg, 0,144 mmol), seguido de T3P (solución al 50% en DMF, 0,105 ml, 0,180 mmol) añadido gota a gota y luego TEA (0,050 ml, 0,360 mmol) añadido gota a gota y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato de sodio (2 x), salmuera y se concentró para dar lugar a un sólido amarillo brillante. El producto crudo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% de una solución 80/20/1 de DCM/MeOH/NH₄OH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 51%) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₅H₂₃F₃N₈O₃S₂ requerido: 604, encontrado: 605 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,74 (br s, 1H), 12,34 (br s, 1H), 8,49 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,55 Hz, 1H); 7,43-7,49 (m, 1H); 7,39 (d, J = 7,93 Hz, 1H); 7,31-7,35 (m, 2H); 7,24-7,30 (m, 2H); 4,02-4,06 (m, 1H); 4,01 (s, 2H); 3,82 (s, 2H); 3,57-3,67 (m, 1H); 3,2-3,5 (m, 3H), 2,06-2,17 (m, 1H), 1,64-1,87 (m, 3H).

EJEMPLO 27: N-(6-(1-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

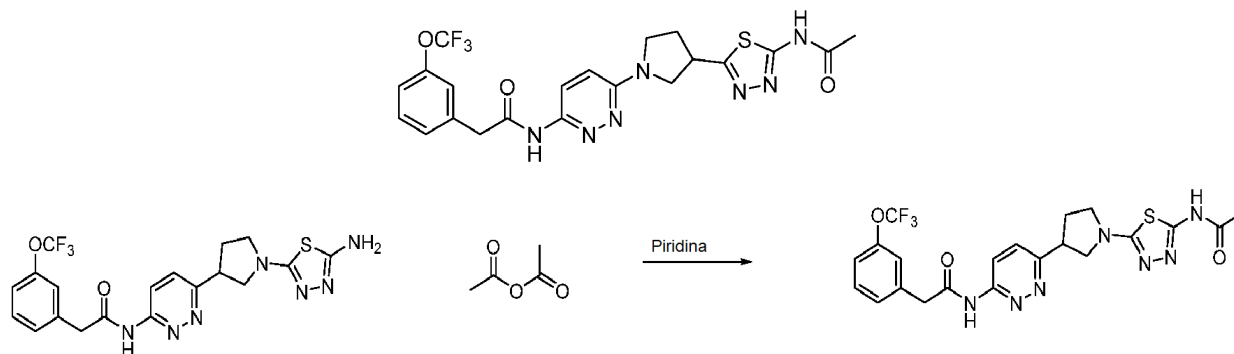


Una solución de N-(6-(1-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida (20 mg, 0,043 mmol) en piridina (0,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió anhídrido acético (4,46 µl, 0,047 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los elemen-

tos volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 12%) como un sólido de espuma amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₁H₂₀F₃N₇O₃S requerido: 507, encontrado: 508 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, TFA+DMSO-d₆) δ 12,81 (br s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41-7,35 (s, 2H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,21 (s, 3H).

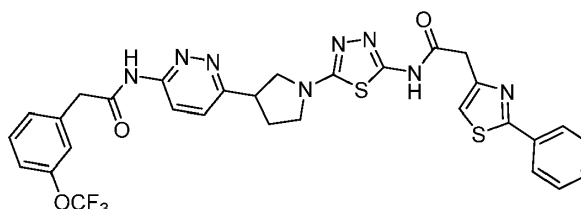
EJEMPLO 28: [Este ejemplo se deja en blanco intencionadamente]

EJEMPLO 29: N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida



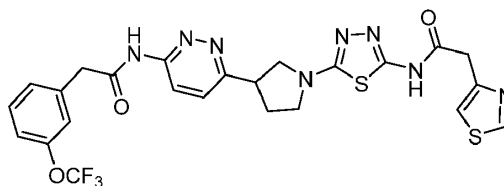
El compuesto se preparó por el mismo procedimiento que el Ejemplo 27. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (5,5 mg, 10,84 μmol, 16,8% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₁H₂₀F₃N₇O₃S requerido: 507, encontrado: 508 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,49 (s, 1H), 11,13 (br s, 1H), 8,20 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,11-4,00 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,17 (s, 3H).

EJEMPLO 30: 2-(2-Feniltiazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto se preparó por el mismo procedimiento que el Ejemplo 21, Etapa 2. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (6,8 mg, 24%). MS (ES⁺) C₃₀H₂₅F₃N₈O₃S₂ requerido: 666, encontrado: 667 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,79 (s, 1H), 10,98 (br s, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (br s, 1H), 4,08-4,03 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,31-2,24 (m, 1H).

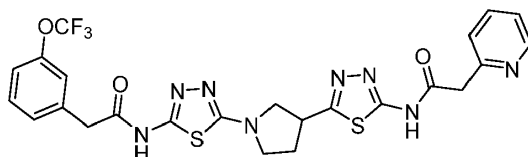
EJEMPLO 31: 2-(Tiazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto se preparó por el mismo procedimiento que el Ejemplo 21, Etapa 2. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 40-60%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (3,9 mg, 15%) MS (ES⁺) C₂₄H₂₁F₃N₈O₃S₂

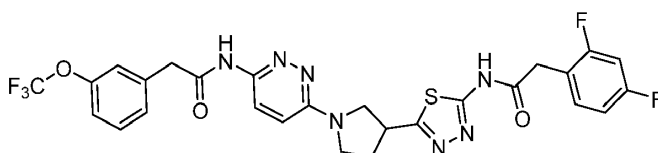
requerido: 590, encontrado: 591 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 12,80 (br s, 1H), 11,22 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,63 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,47 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1H).

- 5 EJEMPLO 32: IACS-006086 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto del título se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 26. MS (ES⁺) C₂₄H₂₁F₃N₈O₃S₂ requerido: 590, encontrado: 591 [M+H]⁺.

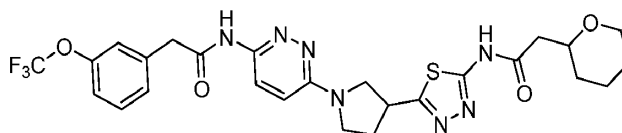
- 10 EJEMPLO 33: 2-(2,4-Difluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



El compuesto se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 20. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida.

- 15 El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (2 mg, 6%). MS (ES⁺) C₂₇H₂₂F₅N₇O₃S requerido: 619, encontrado: 620 [M+H]⁺

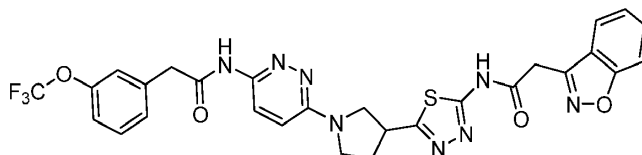
EJEMPLO 34: 2-(Tetrahydro-2H-piran-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida



- 20 El compuesto se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 20. 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (7 mg,

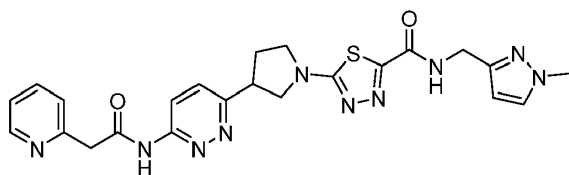
- 25 16%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₂₆H₂₈F₃N₇O₄S requerido: 591, encontrado: 592 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, d₆-DMSO) δ: 12,46 (s, 1H), 11,00 (br s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,08 (m, 1H), 4,07-4,01 (m, 1H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,73-3,65 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,34-3,25 (m, 2H), 2,62-2,49 (m, 3H), 2,32-2,23 (m, 1H), 1,79 -1,72 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H), 1,51-1,35 (m, 3H), 1,27-1,17 (m, 1H).

- 30 EJEMPLO 36: 2-(Benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

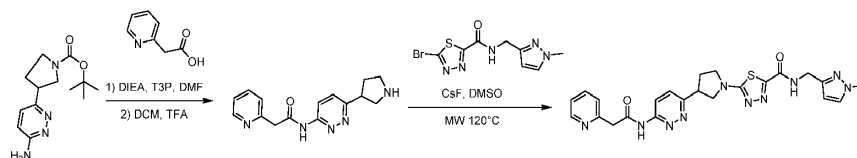


El compuesto se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 20. MS (ES⁺) C₂₈H₂₃F₃N₈O₄S requerido: 624, encontrado: 625 [M+H]⁺.

- 35 EJEMPLO 37: N-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1-3



Etapa 1: 3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 A una solución de 3-(6-aminopiridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,681 mmol), clorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (236 mg, 1,362 mmol) y DIEA (0,476 ml, 2,72 mmol) en DMF (2 ml), enfriada en un baño de hielo, se añadió T3P (solución al 50% en DMF, 0,867 ml, 1,362 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos, se dejó alcanzar la RT y se agitó durante 2 h. La mezcla se recogió en DCM/MeOH (10%) y se lavó con agua. La
- 10 fase acuosa se extrajo dos veces con DCM/MeOH (10%). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título (244 mg, 93%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₅N₅O₃ requerido: 383, encontrado: 384 [M+H]⁺.

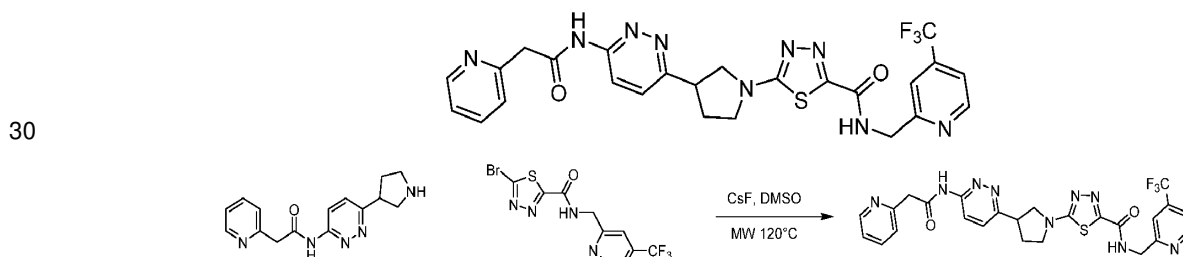
Etapa 2: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida

- 15 A una solución de 3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (244 mg, 0,636 mmol) en DCM (1,5 ml), se añadió TFA (0,75 ml) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 1 hora. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadió agua al residuo y la capa acuosa se extrajo 3 veces con EtO-Ac/MeOH (10%). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó tal cual. MS (ES⁺) C₁₅H₁₇N₅O requerido: 283, encontrado: 284 [M+H]⁺.

Etapa 3: N-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)-piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

- 20 El compuesto se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 22, Etapa 5. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 10-40%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (13,4 mg, 37%) como un material amorfo amarillo pálido. MS (ES⁺) C₂₃H₂₄N₁₀O₂S requerido: 504, encontrado: 505 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 9,06 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,80-7,73 (m, 2H), 7,69-7,64 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 6,12 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,02-3,89 (m, 2H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73-3,58 (m, 2H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H)
- 25

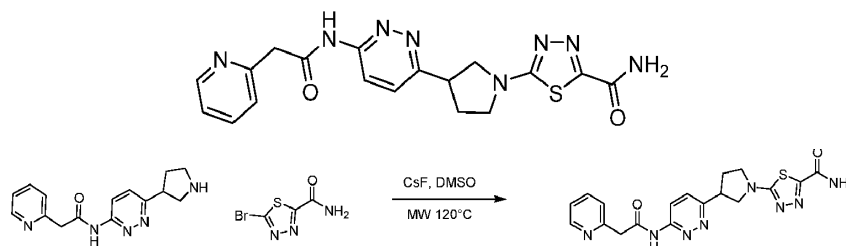
EJEMPLO 38: 5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



- 35 El compuesto se preparó mediante el procedimiento del Ejemplo 37, etapa 3. N-((1-metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida se preparó a partir de 5-bromo-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (sintetizada mediante un procedimiento similar al de 5-bromo-N-(3-(trifluorometoxi)encil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 10-30%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (9,5 mg, 24%) como un polvo blanco. MS (ES⁺) C₂₅H₂₂F₃N₉O₂S requerido: 569, encontrado: 570 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,45 (s, 1H), 9,42 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,66 (brd, J = 4,2 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,69-7,61 (m, 3H), 7,54 (br s, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,83-3,77
- 40

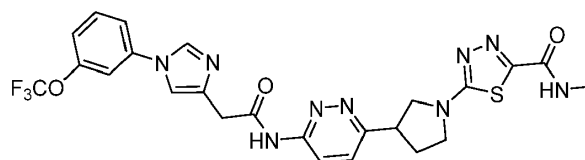
(m, 1H), 3,74-3,59 (m, 2H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,35-2,27 (m, 1 H).

EJEMPLO 39: 5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



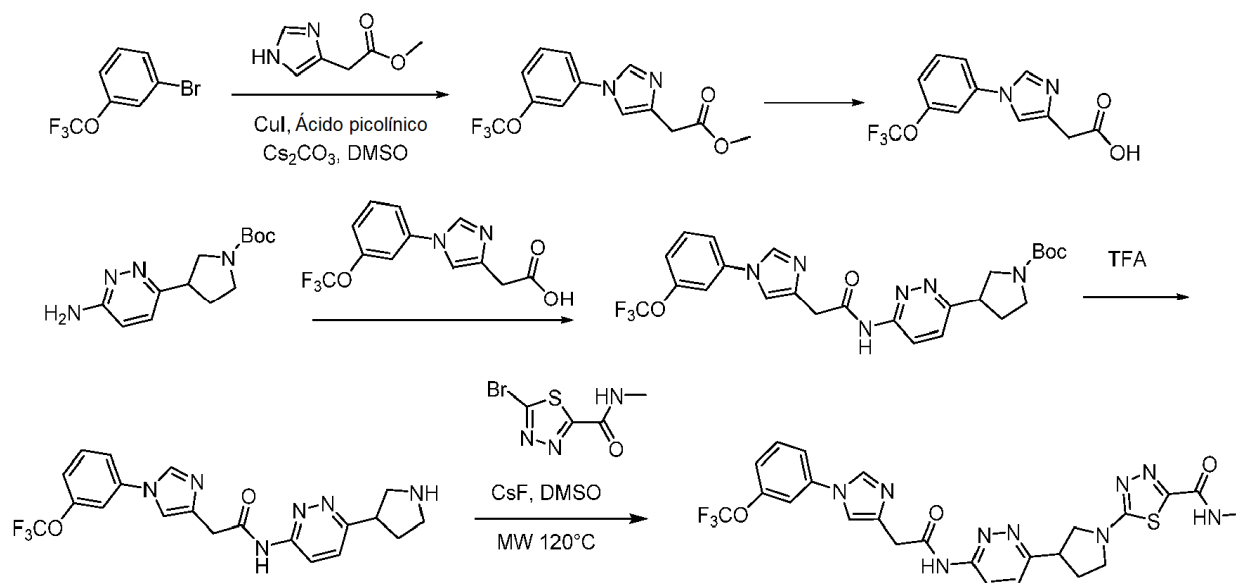
- 5 El compuesto se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 37, etapa 3, a partir de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (sintetizada mediante un procedimiento similar al de 5-bromo-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida). MS (ES⁺) C₁₈H₁₈F₃N₈O₂S requerido: 410, encontrado: 411 [M+H]⁺.

EJEMPLO 40: N-Metil-5-(3-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



10

Etapas 1-5



Etapas 1: 2-(1-(3-(Trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo

- 15 A una solución de 1-bromo-3-(trifluorometoxi)benceno (2,6 g, 10,8 mmol), se añadió 2-(1H-imidazol-4-il)acetato de metilo (1,5 g, 10,8 mmol), CuI (205 mg, 1,08 mmol), ácido picolínico (133 mg, 1,08 mmol), Cs₂CO₃ (10,5 g, 32,4 mmol) en DMSO (50 ml), se aclaró con argón, se agitó a 120°C durante la noche. La reacción se diluyó con agua (100 ml) y la solución se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en hexanos del 30% al 70%) para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (980 mg, 25%). MS (ES⁺) C₁₃H₁₁F₃N₂O₃ requerido: 300, encontrado: 301 [M+H]⁺.

Etapas 2: Ácido 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acético (MDA3462)

- 25 Una mezcla de 2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetato de metilo (980 mg, 3,27 mmol) en HCl (4 N, 10 ml) se agitó a 75°C durante la noche y se controló mediante LCMS. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo claro (900 mg, 90%). MS (ES⁺) C₁₂H₉F₃N₂O₃ requerido: 286, encontra-

do: 287 [M+H]⁺.

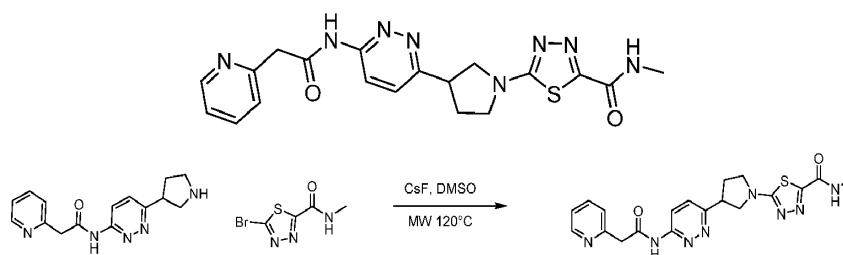
Etapas 3-4: N-(6-(Pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamida

El compuesto se sintetizó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 37, etapa 1.

5 Etapa 5: N-Metil-5-(3-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

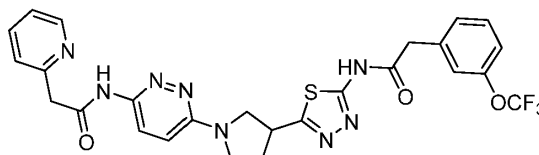
10 El compuesto se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 8, Etapa 5, a partir de 5-bromo-N-metil-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (sintetizada por un procedimiento similar al de 5-bromo-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida). El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 10-40%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (2,5 mg, 12%) como un sólido naranja. MS (ES⁺) C₂₄H₂₂F₃N₉O₃S requerido: 573, encontrado: 574 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,98 (br-s, 1H), 8,75-8,69 (m, 1H), 8,28 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,01-3,89 (m, 4H), 3,78 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 3,72-3,60 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H).

15 EJEMPLO 41: N-Metil-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



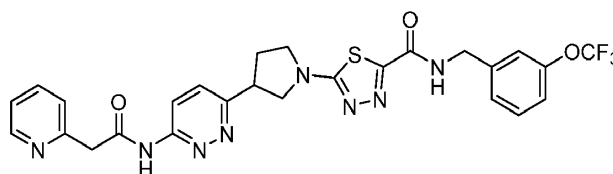
El compuesto se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 37, etapa 3. MS (ES⁺) C₁₉H₂₀F₃N₈O₂S requerido: 424, encontrado: 425 [M+H]⁺.

20 EJEMPLO 42: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-(3-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida

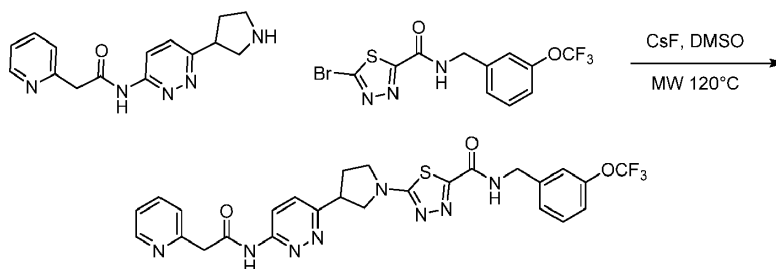


El compuesto se preparó usando el procedimiento del Ejemplo 17 para proporcionar el compuesto del título. MS (ES⁺) C₂₆H₂₃F₃N₈O₃S requerido: 584, encontrado: 585 [M+H]⁺.

25 EJEMPLO 43: 5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

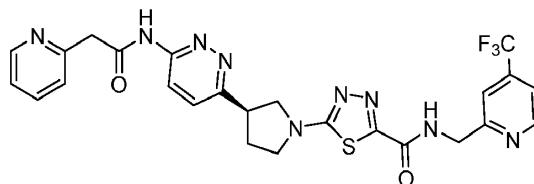


Etapa 1

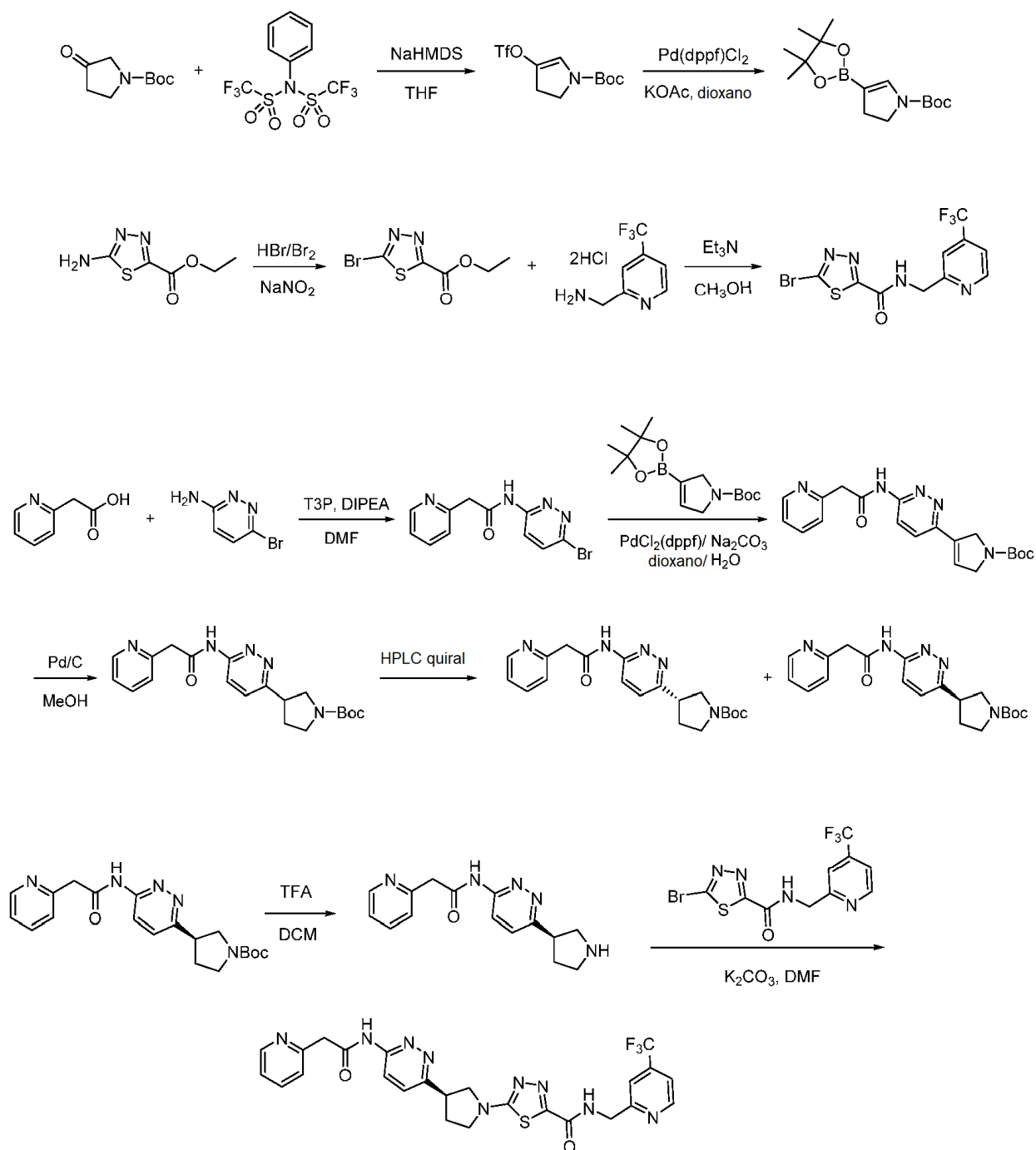


El compuesto se preparó mediante un procedimiento similar al del Ejemplo 22, Etapa 5. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/H₂O, B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (1,6 mg, 3%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₂₆H₂₃F₃N₈O₃S requerido: 584, encontrado: 585 [M+H]⁺.

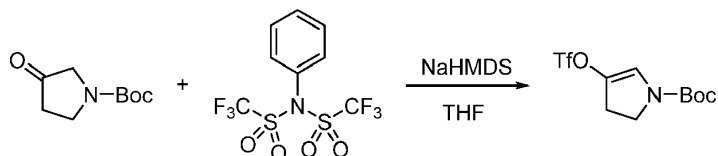
- 5 EJEMPLO 44: (R)-5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1-10



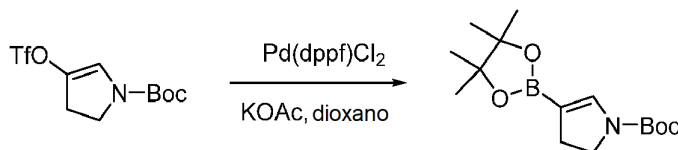
Etapa 1: 4-(Trifluorometilsulfonilo)-2,3-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo



- 5 A una solución agitada de bis(trimetilsilil)amida de sodio (2 M en THF, 27,5 ml, 55 mmol) en THF (200 ml), se añadió gota a gota una solución de 3-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,25 g, 50 mmol) en THF (100 ml) a -78°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (17,8 g, 50 mmol) en THF (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -78°C y luego a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20-25% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (14,5 g, 92%) como un aceite amarillo. MS (ES+)
- 10

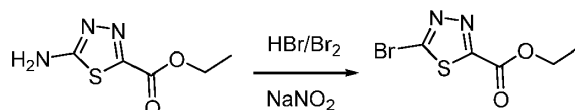
C₁₀H₁₄F₃NO₅S requerido: 317, encontrado: 262 [M-56+H]⁺.

Etapas 2: 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



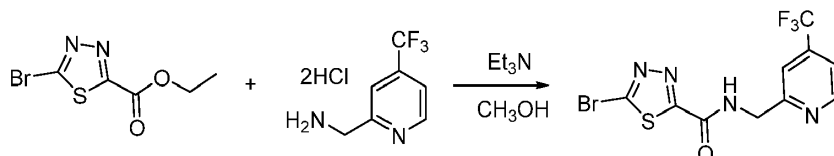
5 Una mezcla de 4-(trifluorometilsulfonyloxi)-2,3-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (14,5 g, 45,7 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (12,8 g, 50,3 mmol), KOAc (13,4 g, 137 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (1,67 g, 2,3 mmol) en dioxano (200 ml) se calentó a 80°C durante 16 h bajo Ar. La mezcla de reacción se enfrió a RT y la mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20-25% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (12,5 g, 93%). MS (ES⁺) C₁₅H₂₆BNO₄ requerido: 295, encontrado: 240 [M-56+H]⁺.

10 Etapas 3: 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo



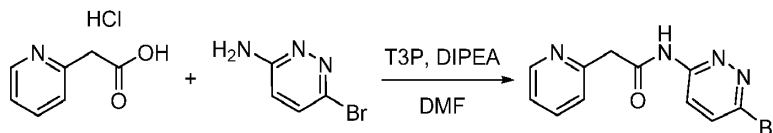
15 A una solución de ácido bromhídrico acuoso (48%, 17 ml) a 5°C se añadió 5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (5,71 g, 33 mmol) seguido de bromo (12,8 ml, 0,24 mol) a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a una temperatura ≤ 11°C. Se añadió una solución de nitrito de sodio (6,0 g, 85 mmol) en agua (8,5 ml) a una velocidad tal que la mezcla de reacción se mantuvo a ~5°C. La mezcla de reacción se mantuvo a 0°C durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con Na₂S₂O₃ saturado y salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20-25% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título (3,2 g, 41%) como un sólido blanco. MS (ES⁺) C₅H₅BrN₂O₂S requerido: 236, encontrado: 237 [M+H]⁺.

20 Etapas 4: 5-Bromo-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



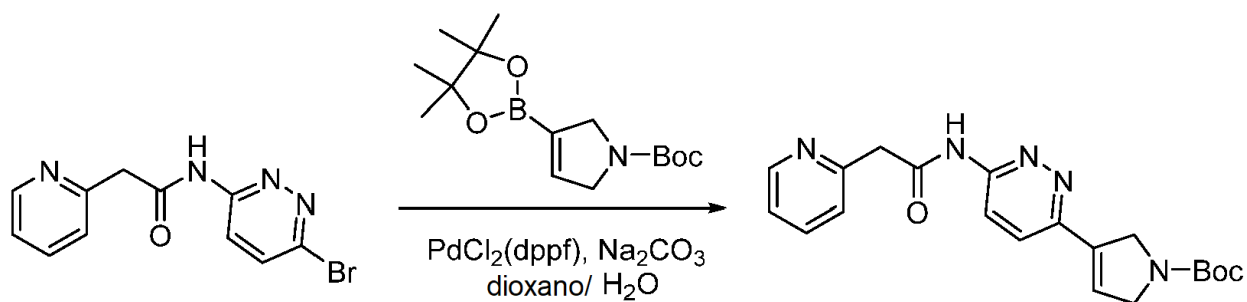
25 Una mezcla de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,4 mmol), diclorhidrato de (4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina (2,1 g, 8,4 mmol) y Et₃N (2,13 g, 21,1 mmol) en MeOH (30 ml) se agitó a RT durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (20-35% de EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (2,0 g, 65%). MS (ES⁺) C₁₀H₆BrF₃N₄OS requerido: 366, encontrado: 367 [M+H]⁺.

Etapas 5: N-(6-Bromopiridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida



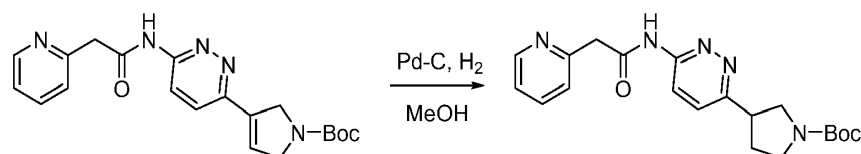
30 Una mezcla de diclorhidrato de ácido 2-(piridin-2-il)acético (28 g, 160 mmol), 6-bromopiridazin-3-amina (23,3 g, 134 mmol), T3P (102 g, 161 mmol, 50% en peso en DMF) y DIPEA (26 g, 200 mmol) en DMF (400 ml) se agitó a RT durante la noche. La reacción se añadió lentamente a una mezcla de NaHCO₃ saturado (300 ml) y hielo (300 ml). El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (29 g, 74%) como un sólido marrón. MS (ES⁺) C₁₁H₉BrN₄O requerido: 292, encontrado: 293 [M+H]⁺.

Etapas 6: 3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2H-pirrol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo



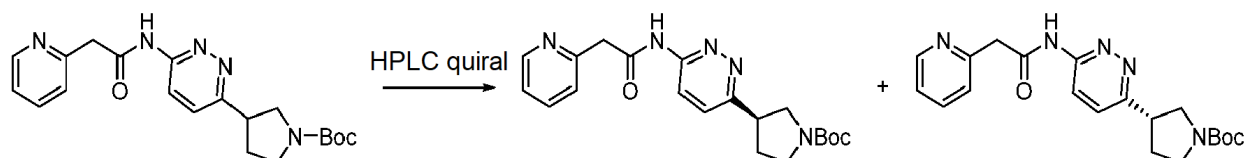
5 Una mezcla de N-(6-bromopiridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida (25,6 g, 87,4 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (38,6 g, 131 mmol), Na₂CO₃ (37 g, 350 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (6,0 g, 8,2 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) y H₂O (25 ml), se calentó a 110°C durante la noche bajo Ar. La reacción se enfrió a RT, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (17,2 g, 52%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₃N₅O₃ requerido: 381, encontrado: 382 [M+H]⁺.

Etapa 7: 3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



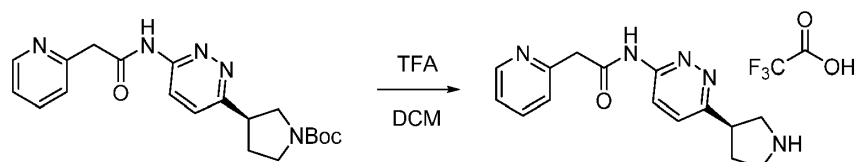
10 Una mezcla de 3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2H-pirrol-1(5H)-carboxilato de terc-butilo (7,0 g, 18 mmol) y Pd/C (3 g) en MeOH (1400 ml) se agitó a RT durante la noche bajo H₂. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (6,5 g, 93%). MS (ES⁺) C₂₀H₂₅N₅O₃ requerido: 383, encontrado: 384 [M+H]⁺.

15 Etapa 8: (S)-3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



20 3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g) se separó mediante SFC quiral (Thar/Waters SFC-80, columna: OJ 4,6 x 250 mm, 80:20 de CO₂/MeOH con 0,2% de NH₃, caudal de 80 g/min) para proporcionar los compuestos del título como sólidos blanquecinos (primer eluyente: 270 mg, 27%; segundo eluyente: 230 mg, 23%).

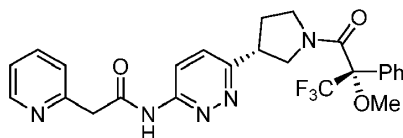
Etapa 9: (R)-2-(Piridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida



25 Una mezcla de 3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,60 mmol, primer producto de la elución de la etapa 8) y TFA (1 ml) en DCM (1 ml), se agitó a RT durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite marrón (238 mg, 100%, sal de TFA) que se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ES⁺) C₁₅H₁₇N₅O requerido: 283, encontrado: 284 [M+H]⁺.

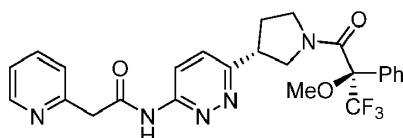
30 Para determinar la estereoquímica absoluta de los dos enantiómeros, se siguió el protocolo de Mosher para amida de acuerdo con Hoye, T. R. y Renner, M. K., J. Org. Chem 1996, 61, 2056-2064 y J. Org. Chem 1996, 61, 8489-8495.

Etapa 9a: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-((R)-1-((S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida (amida S-Mosher)



5 A una solución de 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(piridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida (25 mg, 0,063 mmol) y DIEA (38 μ l, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (629 μ l) a RT, se añadió cloruro de (R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (29,4 μ l, 0,157 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/ H_2O , B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 30-70%; 12 min; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (sal de TFA, pureza ~90%). El producto se purificó de nuevo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% (con MeOH al 10%) en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (23 mg, 73%) como un material amorfo incoloro. MS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ requerido: 499, encontrado: 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*, mezcla ~1:1 de rotámeros *syn/anti*) δ 11,12 (br s, 0,5H), 11,07 (br s, 0,5H), 8,67 (dd, *J* = 5,0, 1,0 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5H, *anti*), 8,20 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5 H, *syn*), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,36 (m, 2,5H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 6,74 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5H, *syn*), 4,13 (dd, *J* = 12,6, 7,9 Hz, 0,5H, *anti*), 3,97 (s, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,82 (dd, *J* = 11,9, 6,9 Hz, 0,5H, *syn*), 3,73 - 3,60 (m, 4H), 3,57 - 3,51 (m, 0,5H, *syn*), 3,48 - 3,41 (m, 0,5 H, *anti*), 2,92 (dd, *J* = 11,8, 6,3 Hz, 0,5H, *syn*), 2,64 (dt, *J* = 11,5, 7,3 Hz, 0,5H, *anti*), 2,28 - 2,14 (m, 1,5H), 2,08 (dtd, *J* = 12,5, 7,0, 5,6 Hz, 0,5H, *anti*).

Etapa 9b: 2-(Piridin-2-il)-N-(6-((R)-1-((R)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoil)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida (amida R-Mosher)



20 Usando el procedimiento para la amida S-Mosher anterior, partiendo de cloruro de (S)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (39,7 mg, 0,157 mmol), se obtuvo el compuesto del título como un material amorfo incoloro (8,0 mg, 26%). MS (ES+) $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ requerido: 499, encontrado: 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Cloroformo-*d*, mezcla ~1:1 de rotámeros *syn/anti*) δ 11,12 (br s, 0,5H, *syn*), 11,08 (br s, 0,5H, *anti*), 8,70 - 8,64 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5H, *anti*), 8,37 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5 H, *syn*), 7,74 - 7,68 (m, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,40 - 7,35 (m, 3H), 7,31 - 7,24 (m, 1,5H), 7,17 (d, *J* = 9,2 Hz, 0,5H, *syn*), 4,12 (dd, *J* = 12,5, 8,0 Hz, 0,5H, *anti*), 3,96 (s, 1H, *anti*), 3,94 (s, 1H, *syn*), 3,93 - 3,89 (m, 0,5H, *syn*), 3,86 (dd, *J* = 12,5, 8,9 Hz, 0,5H, *anti*), 3,76 - 3,69 (m, 1,5H), 3,65 - 3,60 (m, 1,5H), 3,59 - 3,52 (m, 0,5H, *anti*), 3,39 (ddd, *J* = 11,6, 9,6, 6,6 Hz, 0,5H, *anti*), 3,29 (dd, *J* = 11,6, 7,3 Hz, 0,5 H, *syn*), 3,20 (tt, *J* = 9,5, 6,9 Hz, 0,5H, *syn*), 3,02 (ddd, *J* = 11,4, 7,8, 3,3 Hz, 0,5H, *anti*), 2,30 - 2,09 (m, 1,5H), 2,01 - 1,90 (m, 0,5H, *anti*).

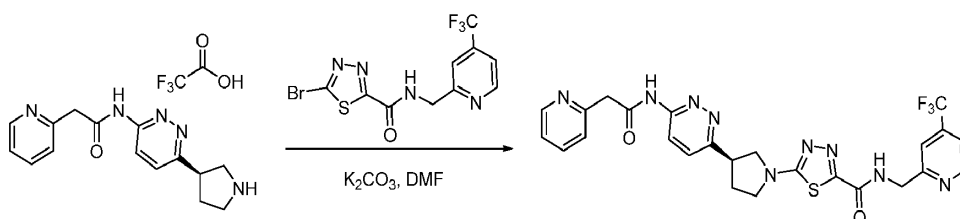
30 Se realizaron asignaciones de protones para H_1 - H_8 utilizando los espectros DEPT, COSY, NOESY y HSQC en combinación con las predicciones esperadas de cambio químico (ChemDraw Professional, v15.0). Los rotámeros *syn/anti* se agruparon utilizando estos datos y la suposición de que el anillo de fenil amida de Mosher desplazaría los protones adyacentes hacia arriba, específicamente, para la amida (S)-Mosher: *syn* = H_2 (abajo) protegido y *anti* = H_5 (arriba) protegido para la amida (R)-Mosher: *syn* = H_2 (arriba) protegido y *anti* = H_5 (abajo) protegido.

(S)-Mosher			(R)-Mosher			
H	(S)- <i>syn</i>	(S)- <i>anti</i>	(R)- <i>syn</i>	(R)- <i>anti</i>	<i>syn</i> δ (S-R)	<i>anti</i> δ (S-R)
2arriba	3,82	4,12	3,28	4,11	0,54	0,01

2abajo	2,91	3,89	3,62	3,85	-0,71	0,04
3	3,53	3,44	3,19	3,55	0,34	-0,11
4	2,23	2,19	2,24	2,18	-0,01	0,01
4	2,23	2,07	2,15	1,95	0,08	0,12
5arriba	3,91	2,64	3,91	3,38	0	-0,74
5abajo	3,69	3,63	3,71	3,00	-0,02	0,63
7	6,74	7,30	7,17	7,28	-0,43	0,02
8	8,12	8,42	8,36	8,40	-0,24	0,02

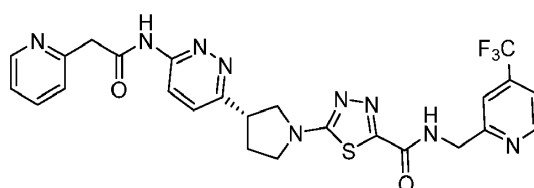
Usando el protocolo de amida de Mosher, los valores calculados de $\delta(S-R)$ eran mayores en los rotámeros *syn* en H₂, H₃ y H_{7/8}, mientras que con el rotámero *anti* solo H₅ estaba afectado significativamente. Estos valores están de acuerdo con la estereoquímica en H₃ siendo (R) como se ha descrito.

- 5 Etapa 10: (R)-5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



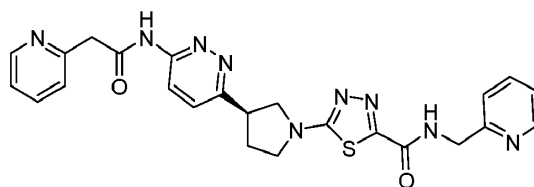
- 10 Una mezcla de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2-(piridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida (240 mg, 0,60 mmol), 5-bromo-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (184 mg, 0,500 mmol) y K₂CO₃ (276 mg, 2,00 mmol) en DMF (3 ml), se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró. El producto crudo se lavó con EtOAc para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (230 mg, 81%). MS (ES+) C₂₅H₂₂F₃N₉O₂S requerido: 569, encontrado: 570 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 9,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 6,9, 5,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,08 - 3,87 (m, 4H), 3,85 - 3,77 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,39 - 2,25 (m, 1 H). Análisis mediante HPLC quiral (50:50 de EtOH/Hexanos con dietilamina al 0,1%, columna: ChiralPak IA, 4,6x250 mm, 5 μ M, 1,0 ml/min, temperatura: 40°C): >99% de ee, R_t = 18,2 min.

EJEMPLO 45: (S)-5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

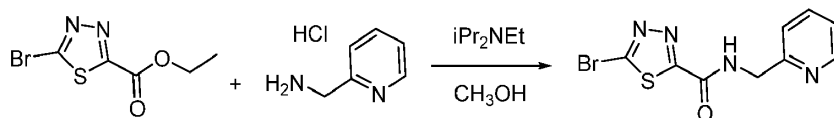


- 20 Usando el procedimiento del Ejemplo 44, etapas 9 y 10, partiendo de (S)-3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 0,60 mmol, segundo producto de la elución del Ejemplo 44, etapa 8), el compuesto del título se obtuvo como un sólido beige (250 mg, 73%). MS (ES+) C₂₅H₂₂F₃N₉O₂S requerido: 569, encontrado: 570 [M+H]⁺. Análisis de HPLC quiral (50:50 de EtOH/Hexanos con dietilamina al 0,1%, columna: ChiralPak IA, 4,6x250 mm, 5 μ M, 1,0 ml/min, temperatura: 40°C): >99% de ee, R_t = 14,3 min.

EJEMPLO 46: (R)-5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

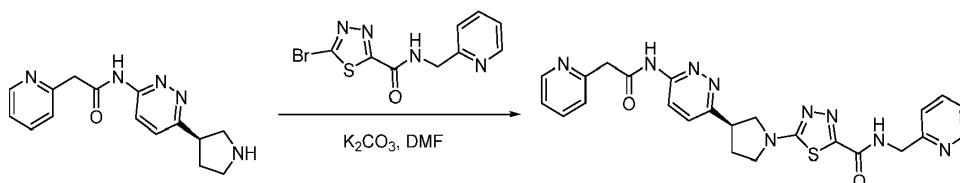


Etapa 1: 5-Bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



5 A una solución de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,633 mmol) y clorhidrato de piridin-2-ilmetanamina (91 mg, 0,63 mmol) en MeOH (2,5 ml), se añadió iPr_2NEt (276 μ l, 1,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% (con MeOH al 10%) en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (169 mg, 89%) como un sólido blanco. MS (ES+) $C_9H_7BrN_4OS$ requerido: 298, encontrado: 299 [M+H]⁺.

Etapa 2: (R)-5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

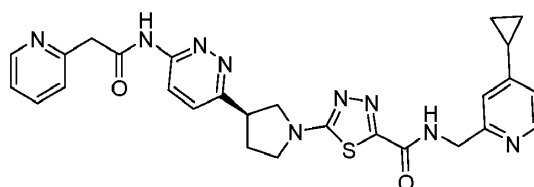


10 A una suspensión de diclorhidrato de (R)-2-(piridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida (50 mg, 0,14 mmol) en DMF (638 μ l), se añadió 5-bromo-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida (38 mg, 0,13 mmol) y carbonato de potasio (70 mg, 0,51 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 40°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con agua (3 ml) y salmuera (3 ml) antes de secar sobre $MgSO_4$. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de MeOH en DCM con 0,5% de NH_4OH) para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 39%) como un sólido amarillo. MS (ES+) $C_{24}H_{23}N_9O_2S$ requerido: 501, encontrado: 502 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,36 (s, 1H), 9,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,56- 8,47 (m, 2H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 3H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 2H), 4,55 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04 - 3,98 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,75 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H).

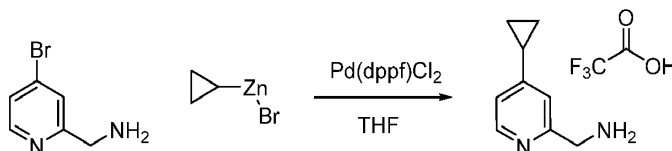
15

20

EJEMPLO 47: (R)-N-((4-Ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



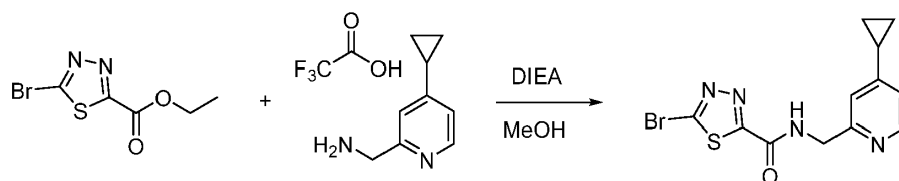
Etapa 1: (4-Ciclopropilpiridin-2-il)metanamina



25 Una solución desgasificada de (4-bromopiridin-2-il)metanamina (200 mg, 1,07 mmol), bromuro de ciclopropilzinc (II) (10,7 ml, 5,35 mmol, 0,5 M en THF) y un aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (44 mg, 0,054 mmol) se agitó a 65°C durante 3 h. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa activada por masa (fase móvil: A = 0,1% de TFA/ H_2O , B = 0,1% de TFA/MeCN; Gradiente: B = 0-30%; 20 minutos; Columna: C18) para proporcionar el compuesto del título (99 mg, 35%, sal de TFA) como un sólido blanquecino. MS (ES+) $C_9H_{12}N_2$ requerido: 148, encontrado: 149 [M+H]⁺.

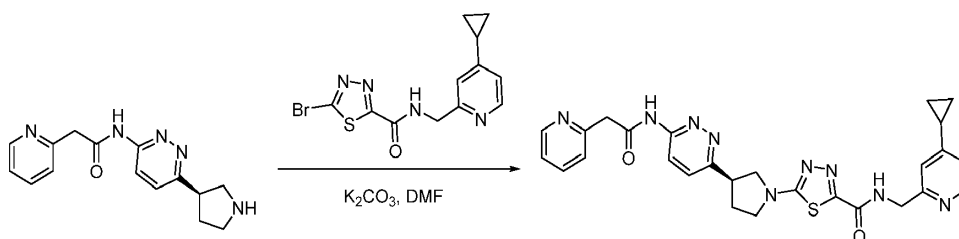
30

Etapa 2: 5-Bromo-N-((4-ciclopropilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



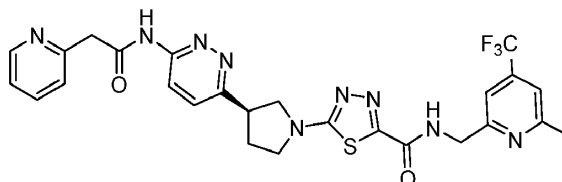
Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (101 mg, 78%). MS (ES+) C₁₂H₁₁BrN₄OS requerido: 338, encontrado: 339 [M+H]⁺.

5 Etapa 3: (R)-N-((4-Ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

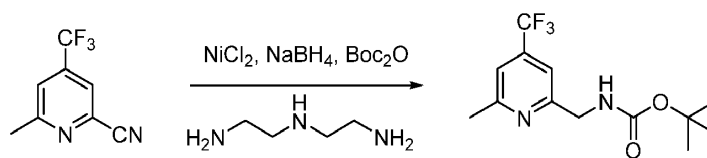


10 Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (7 mg, 9%). MS (ES+) C₂₇H₂₇N₉O₂S requerido: 541, encontrado: 542 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,22 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,80 - 7,72 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 - 3,98 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 2H), 0,80 - 0,72 (m, 2H).

EJEMPLO 48: (R)-N-((6-Metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

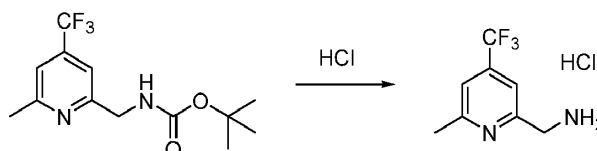


15 Etapa 1: ((6-Metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamato de terc-butilo



20 A una solución de 6-metil-4-(trifluorometil)picolinonitrilo (100 mg, 0,537 mmol, preparado de acuerdo con el documento EP 1362850 A1, 2003, pág. 38), dicarbonato de di-terc-butilo (176 mg, 0,806 mmol) y cloruro de níquel (II) hexahidrato (31,9 mg, 0,134 mmol) en MeOH (2,7 ml) a 0°C, se añadió NaBH₄ (81 mg, 2,1 mmol) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y se dejó calentar a RT. Luego se añadió N1-(2-aminoetil)etano-1,2-diamina (58 µl, 0,54 mmol), se agitó a RT durante 30 minutos y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (6 ml) y agua (6 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ acuoso (6 ml), salmuera (6 ml) y se secó sobre MgSO₄. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 88%) como un líquido amarillo pálido. MS (ES+) C₁₃H₁₇F₃N₂O₂ requerido: 290, encontrado: 235 [M-tBu+H]⁺.

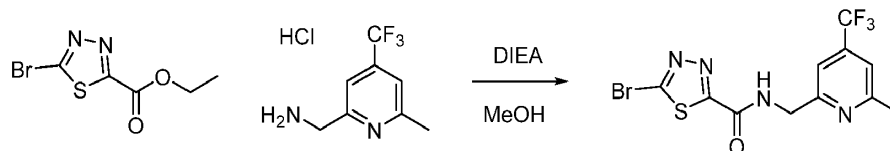
25 Etapa 2: Clorhidrato de (6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metanamina



Se añadió HCl en dioxano (538 µl, 2,15 mmol, 4 M en dioxano) a ((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)carbamato

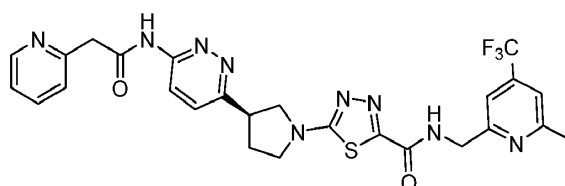
de terc-butilo (125 mg, 0,431 mmol) a RT y la solución resultante se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con Et₂O (2 x 4 ml) para proporcionar el compuesto del título (98 mg, 100%) como un sólido blanquecino. MS (ES+) C₈H₉F₃N₂ requerido: 190, encontrado: 191 [M+H]⁺.

Etapas 3: 5-Bromo-N-((6-metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



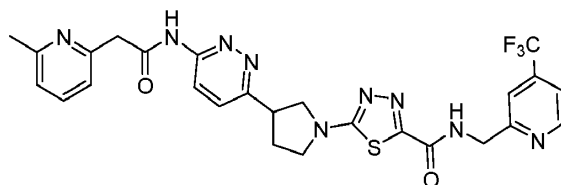
Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (106 mg, 67%). MS (ES+) C₁₁H₈BrF₃N₄OS requerido: 380, encontrado: 381 [M+H]⁺.

Etapas 4: (R)-N-((6-Metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

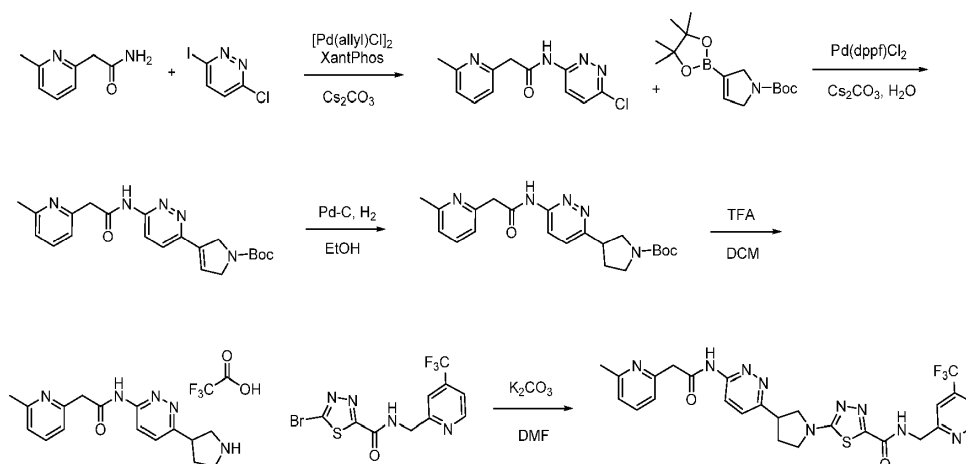


Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (24 mg, 32%). MS (ES+) C₂₆H₂₄F₃N₉O₂S requerido: 583, encontrado: 584 [M+H]⁺. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s, 1H), 9,43 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,79 - 7,72 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 3H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,80 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 1H).

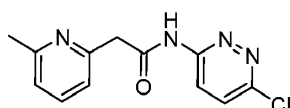
EJEMPLO 49: 5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Etapas 1-5

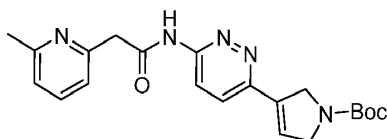


Etapas 1: N-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)acetamida



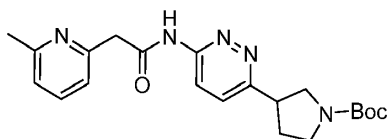
5 Se cargó un vial (20 ml, tabiques de teflón) con 2-(6-metilpiridin-2-il)acetamida (200 mg, 1,33 mmol), 3-cloro-6-yodopiridazina (352 mg, 1,46 mmol), carbonato de cesio (868 mg, 2,66 mmol), dímero de cloruro de alilpaladio (24 mg, 0,067 mmol), Xantphos (154 mg, 0,266 mmol) y dioxano (6,6 ml). La mezcla se desgasificó burbujeando N₂ a través de la suspensión durante 5 minutos y luego se calentó a 50°C con agitación durante 12 horas. La reacción se filtró y los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 0-100% (con MeOH al 10%) en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (283 mg, 81%) como un material amorfo marrón. MS (ES+) C₁₂H₁₁ClN₄O requerido: 262, encontrado: 285 [M+Na]⁺.

Etapas 2: 3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



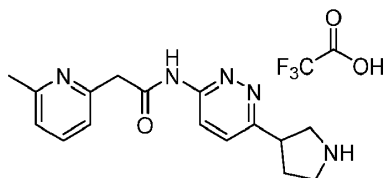
10 A un vial (20 ml, tabiques de teflón) que contenía N-(6-cloropiridazin-3-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,761 mmol), 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (337 mg, 1,14 mmol), Cs₂CO₃ (248 mg, 0,761 mmol) y un aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl (62 mg, 0,076 mmol), se añadió dioxano (3,8 ml) y agua (69 µl, 3,8 mmol). La mezcla de reacción se purgó con N₂ durante 5 min y se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con DCM (10 ml) y se filtró. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-100% (con MeOH al 10%) en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (151 mg, 50%) como un sólido marrón. MS (ES+) C₂₁H₂₅N₅O₃ requerido: 395, encontrado: 396 [M+H]⁺.

Etapas 3: 3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



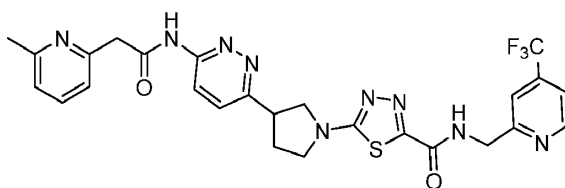
20 Un recipiente de reacción se cargó con Pd-C al 10% (81 mg, 0,076 mmol), 3-(6-(2-(6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,379 mmol) y etanol (3,8 ml) bajo una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó con N₂ durante 5 minutos y se purgó con H₂ durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ a 1 atm durante 2 horas a 40°C. La mezcla de reacción se purgó con N₂, se filtró a través de Celita y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-10% de DCM en MeOH con 0,5% de NH₄OH) para proporcionar el compuesto del título (126 mg, 84%) como un material naranja amorfo. MS (ES+) C₂₁H₂₇N₅O₃ requerido: 397, encontrado: 398 [M+H]⁺.

Etapas 4: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(6-metilpiridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida



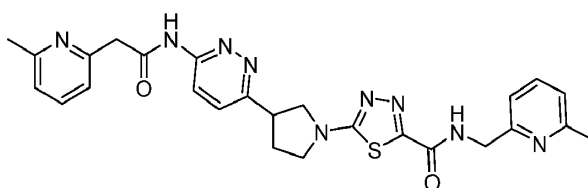
30 A una solución de 3-(6-(2-(6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,302 mmol) en CH₂Cl₂ (604 µL), se añadió ácido trifluoroacético (581 µL, 7,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a RT durante 30 min. Los elementos volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (124 mg, 100%) como un aceite marrón. MS (ES+) C₁₆H₁₉N₅O requerido: 297, encontrado: 298 [M+H]⁺.

35 Etapas 5: 5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

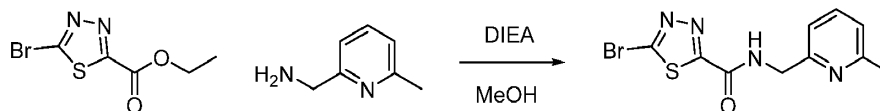


5 Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanquecino (42 mg, 71%). MS (ES+) $C_{26}H_{24}F_3N_9O_2S$ requerido: 583, encontrado: 584 $[M+H]^+$; 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 9,44 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 3H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,26 (m, 1H).

EJEMPLO 50: 5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

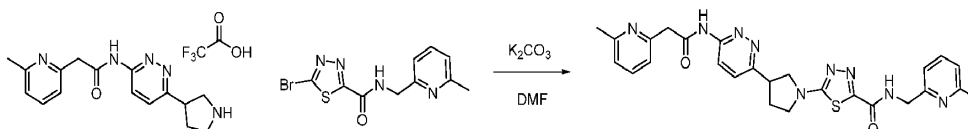


10 Etapa 1: 5-Bromo-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



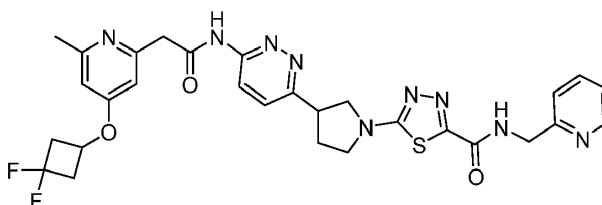
Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título como un líquido amarillo (117 mg, 59%). MS (ES+) $C_{10}H_9BrN_4OS$ requerido: 312, encontrado: 313 $[M+H]^+$.

15 Etapa 2: 5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

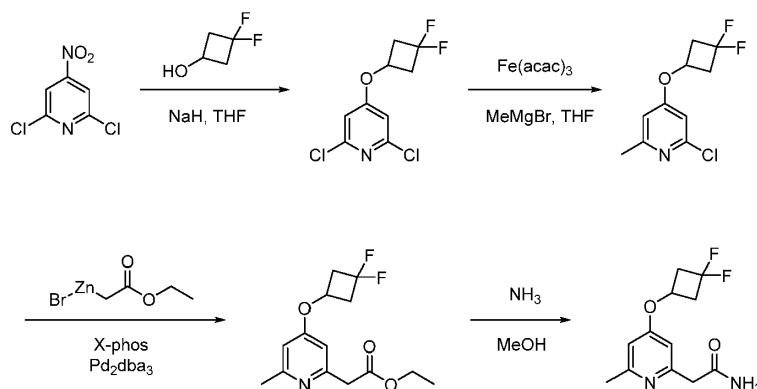


20 Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un material amorfo amarillo pálido (22 mg, 41%). MS (ES+) $C_{26}H_{27}N_9O_2S$ requerido: 529, encontrado: 530 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,38 (s, 1H), 9,32 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 3H), 3,80 (dd, J = 9,8, 7,7 Hz, 1H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,27 (m, 1H).

EJEMPLO 51: 5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



25 Etapas 1-4



Etapas 1: 2,6-Dicloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina

A una suspensión de NaH (8,88 g, 60% en aceite mineral, 222 mmol) en THF (800 ml) a 0°C, se añadió 3,3-difluorociclobutanol (20 g, 19 mmol) gota a gota durante un período de 10 min. Después de completar la adición, se añadió en porciones 2,6-dicloro-4-nitropiridina (35,7 g, 185 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió NH₄Cl saturado acuoso (200 ml) y agua (800 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-8% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (45,0 g, 96%). MS (ES⁺) C₉H₇Cl₂F₂NO requerido: 253, encontrado: 254 [M+H]⁺.

Etapas 2: 2-Cloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridina

A una solución de 2,6-dicloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)piridina (45 g, 177 mmol), THF (800 ml), NMP (200 ml) y acetilacetato férrico (1,87 g, 5,31 mmol) a 0°C, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3 M en éter, 77 ml, 230 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 0°C durante 0,5 horas. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado acuoso (100 ml) a 0°C, se añadió agua (900 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (0-20% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (36,5 g, 88%). MS (ES⁺) C₁₀H₁₀ClF₂NO requerido: 233, encontrado: 234 [M+H]⁺.

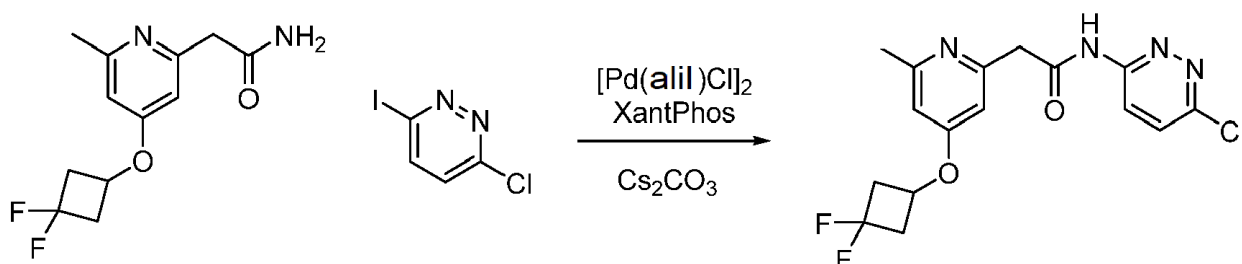
Etapas 3: 2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetato de etilo

Una solución desgasificada de 2-cloro-4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridina (33,0 g, 141 mmol), bromuro de (2-etoxi-2-oxoetil)zinc (II) (0,5 M en THF, 706 ml, 350 mmol), Pd₂(dba)₃ (6,47 g, 7,06 mmol) y XPhos (3,37 g, 7,06 mmol), se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT y se añadió NH₄Cl saturado acuoso (100 ml) y agua (900 ml). El material precipitado se eliminó por filtración y las capas del material filtrado se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado acuoso, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (27,8 g, 69%). MS (ES⁺) C₁₄H₁₇F₂NO₃ requerido: 285, encontrado: 286 [M+H]⁺.

Etapas 4: 2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamida.

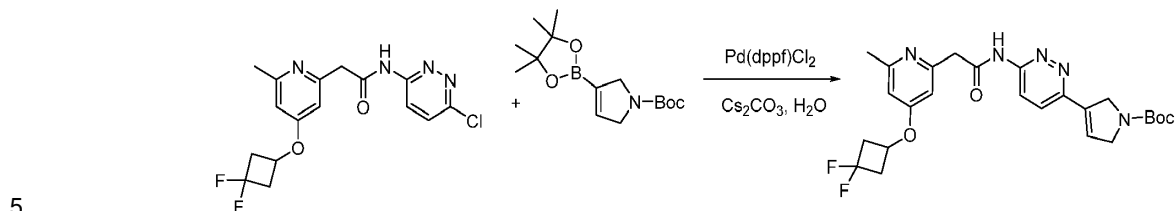
Una solución de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetato de etilo (27,8 g, 97,0 mmol) y NH₃ en MeOH (7 M, 557 ml, 390 mmol) en una botella a presión, se agitó a 85°C durante 20 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a RT, luego se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con éter y se aisló por filtración para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanquecino (22,4 g, 90%). MS (ES⁺) C₁₂H₁₄F₂N₂O₂ requerido: 256, encontrado: 257 [M+H]⁺.

Etapas 5: N-(6-Cloropiridazin-3-il)-2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamida



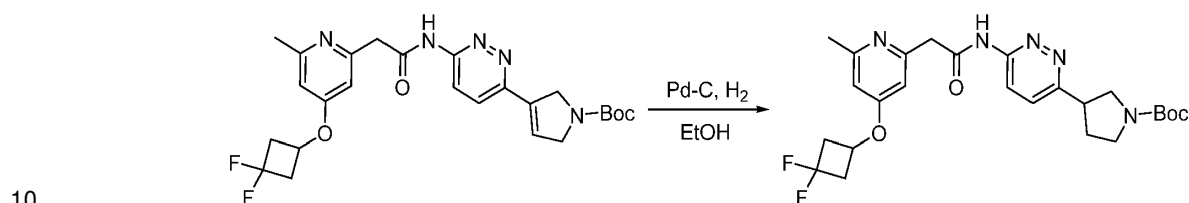
Usando el procedimiento del Ejemplo 49, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título como un líquido marrón (278 mg, 77%). MS (ES+) $C_{16}H_{15}ClF_2N_4O_2$ requerido: 368, encontrado: 369 $[M+H]^+$.

Etapa 6: 3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo



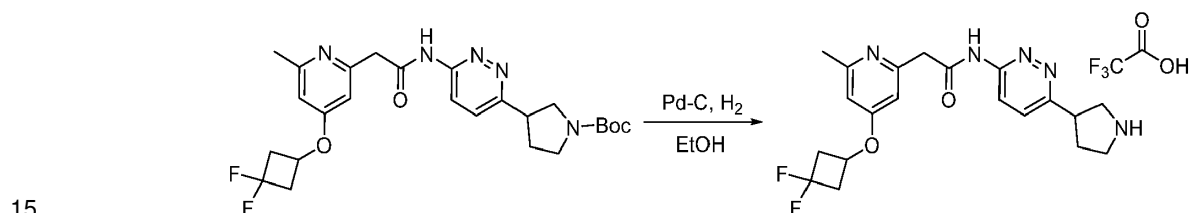
Usando el procedimiento del Ejemplo 49, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (243 mg, 72%). MS (ES+) $C_{25}H_{29}F_2N_5O_4$ requerido: 501, encontrado: 502 $[M+H]^+$.

Etapa 7: 3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



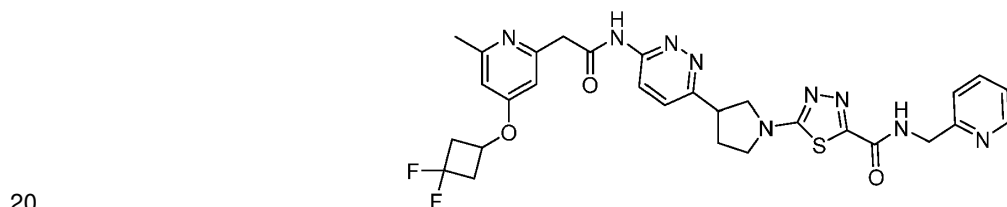
Usando el procedimiento del Ejemplo 49, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (210 mg, 87%). MS (ES+) $C_{25}H_{31}F_2N_5O_4$ requerido: 503, encontrado: 504 $[M+H]^+$.

Etapa 8: 2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)-N-(6-(pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)acetamida



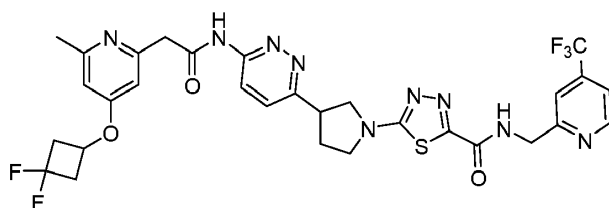
Usando el procedimiento del Ejemplo 49, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título como un sólido naranja (206 mg, 100%). MS (ES+) $C_{20}H_{23}F_2N_5O_2$ requerido: 403, encontrado: 404 $[M+H]^+$.

Etapa 9: 5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (19 mg, 32%). MS (ES+) $C_{29}H_{29}F_2N_9O_3S$ requerido: 621, encontrado: 622 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 9,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,66 (m, 2H), 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,4, 4,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,77 (m, 1H), 4,55 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,94 (dt, J = 15,2, 7,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 2H), 2,77 - 2,65 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 1H).

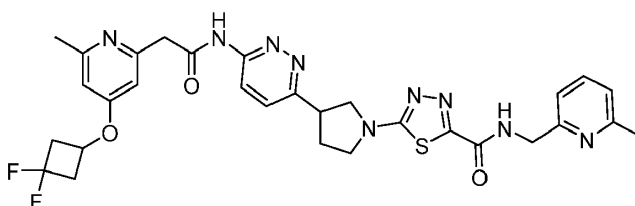
EJEMPLO 52: 5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



5

Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (20 mg, 30%). MS (ES+) $C_{30}H_{28}F_5N_9O_3S$ requerido: 689, encontrado: 690 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,36 (s, 1H), 9,43 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 6,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,78 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,00 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,97 - 3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,80 (dd, J = 9,9, 7,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,68 (m, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H).

EJEMPLO 53: 5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



10

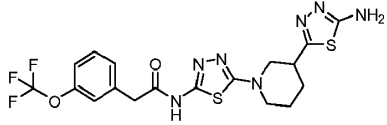
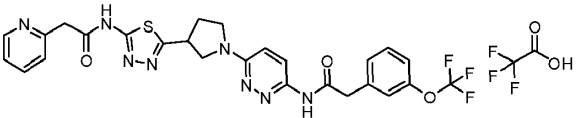
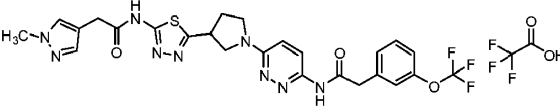
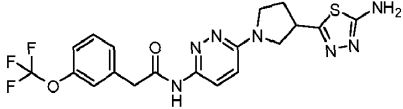
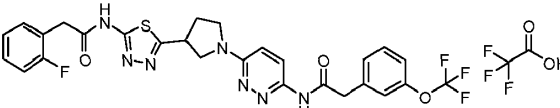
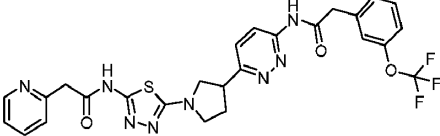
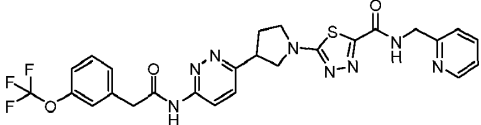
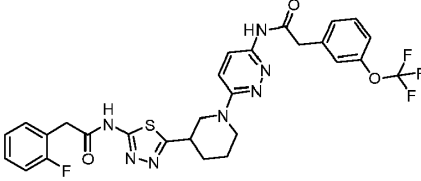
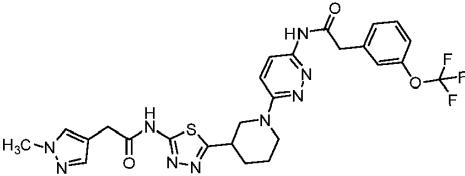
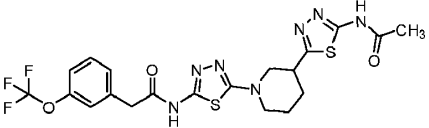
Usando el procedimiento del Ejemplo 46, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (23 mg, 32%). MS (ES+) $C_{30}H_{31}F_2N_9O_3S$ requerido: 635, encontrado: 636 $[M+H]^+$. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,43 (s, 1H), 9,30 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 - 6,81 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,04 - 3,90 (m, 4H), 3,80 (dd, J = 9,8, 7,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,82 - 2,70 (m, 2H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 6H), 2,35 - 2,27 (m, 1H).

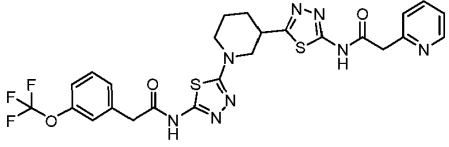
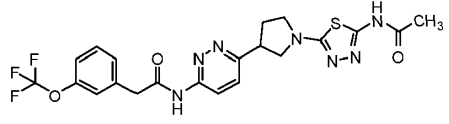
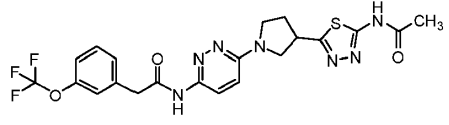
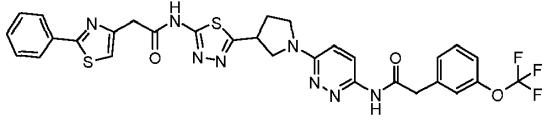
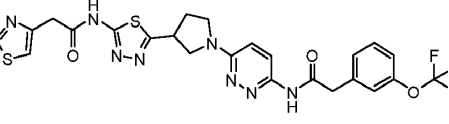
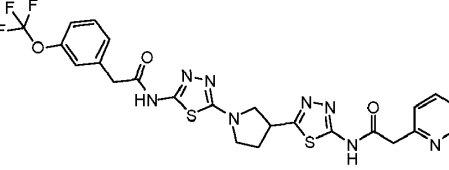
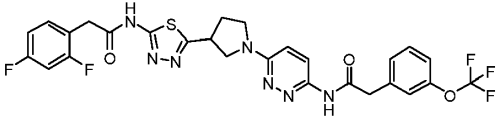
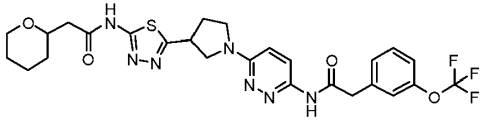
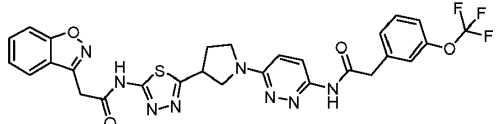
15

Tabla 1: Compuestos sintetizados

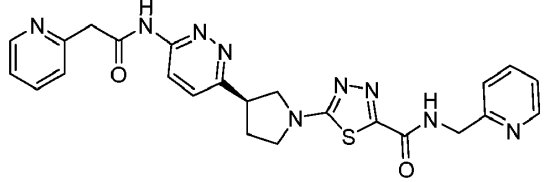
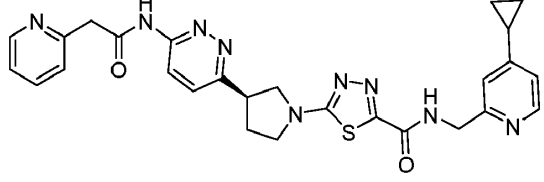
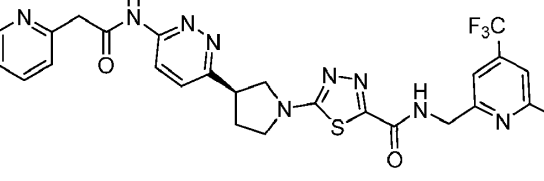
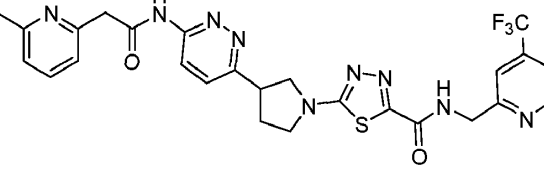
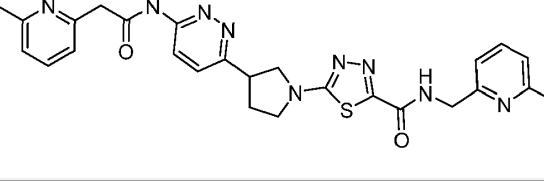
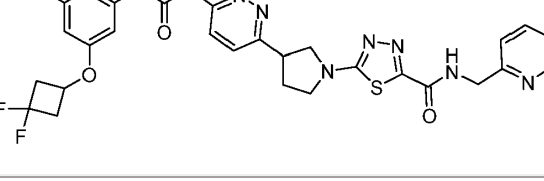
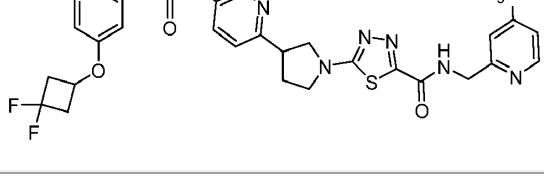
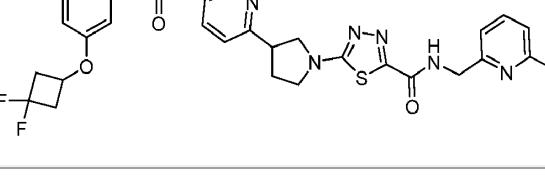
Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
1		N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirididin-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida
2		2-Fenil-N-(6-(3-(5-(2-fenilacetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirididin-1-il)piridazin-3-il)acetamida
3		2-Fenil-N-(6-(3-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirididin-1-il)piridazin-3-il)acetamida
4		N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirididin-1-il)piridazin-3-il)-2-fenilacetamida
5		(6-(3-(4-((Piridin-2-il)metil)carbamoil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)carbamato de bencilo

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
6		N-Metil-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
7		N-(Piridin-2-ilmetil)-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
8		N-(Piridin-2-ilmetil)-1-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida
9		2-(Piridin-2-il)-N-(6-(3-(5-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida
10		2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
11		N-(6-(3-(4-Acetamido-1H-1,2,3-triazol-1-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
12		N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(piridin-2-il)acetamida
13		N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
14		2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
15		N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
16		N-(5-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
17		2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
18		2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
19		N-(6-(3-(5-Amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
20		2,2,2-Trifluoroacetato de 2-(2-fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
21		2-(Piridin-2-il)-N-(5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
22		N-(Piridin-2-ilmetil)-5-(3-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
23		2-(2-Fluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
24		2-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
25		N-(5-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
26		2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
27		N-(6-(1-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
28	[Este ejemplo se deja en blanco intencionadamente]	
29		N-(6-(3-(5-Acetamido-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida
30		2-(2-Feniltiazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
31		2-(Tiazol-4-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
32		2-(Piridin-2-il)-N-(5-(1-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
33		2-(2,4-Difluorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
34		2-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida
35	[Este ejemplo se deja en blanco intencionadamente]	
36		2-(Benzo[d]isoxazol-3-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
37		N-((1-Metil-1H-pirazol-3-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
38		5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
39		5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
40		N-Metil-5-(3-(6-(2-(1-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-imidazol-4-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
41		N-Metil-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
42		2-(Piridin-2-il)-N-(6-(3-(5-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)-1,3,4-tiadiazol-2-il)pirrolidin-1-il)piridazin-3-il)acetamida
43		5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(3-(trifluorometoxi)bencil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
44		<i>(R)</i> -5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
45		<i>(S)</i> -5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-N-(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

Ej.	Estructura	Nombre IUPAC
46		<i>(R)</i> -5-(3-(6-(2-(Piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
47		<i>(R)</i> - <i>N</i> -((4-Ciclopropilpiridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
48		<i>(R)</i> - <i>N</i> -((6-Metil-4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
49		5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
50		5-(3-(6-(2-(6-Metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
51		5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
52		5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida
53		5-(3-(6-(2-(4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)- <i>N</i> -((6-metilpiridin-2-il)metil)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida

5 La Tabla 2 a continuación indica el ion molecular observado (ES⁺) (Espectrometría de masas) [M+H]⁺ de cada Ejemplo, así como el método por el cual cada compuesto puede prepararse haciendo referencia a cada Ejemplo cuya síntesis es sustancialmente similar, de modo que un experto en la materia podría producir el compuesto usando, si es necesario, variaciones conocidas en la técnica.

Tabla 2: Peso molecular observado y síntesis para los Ejemplos

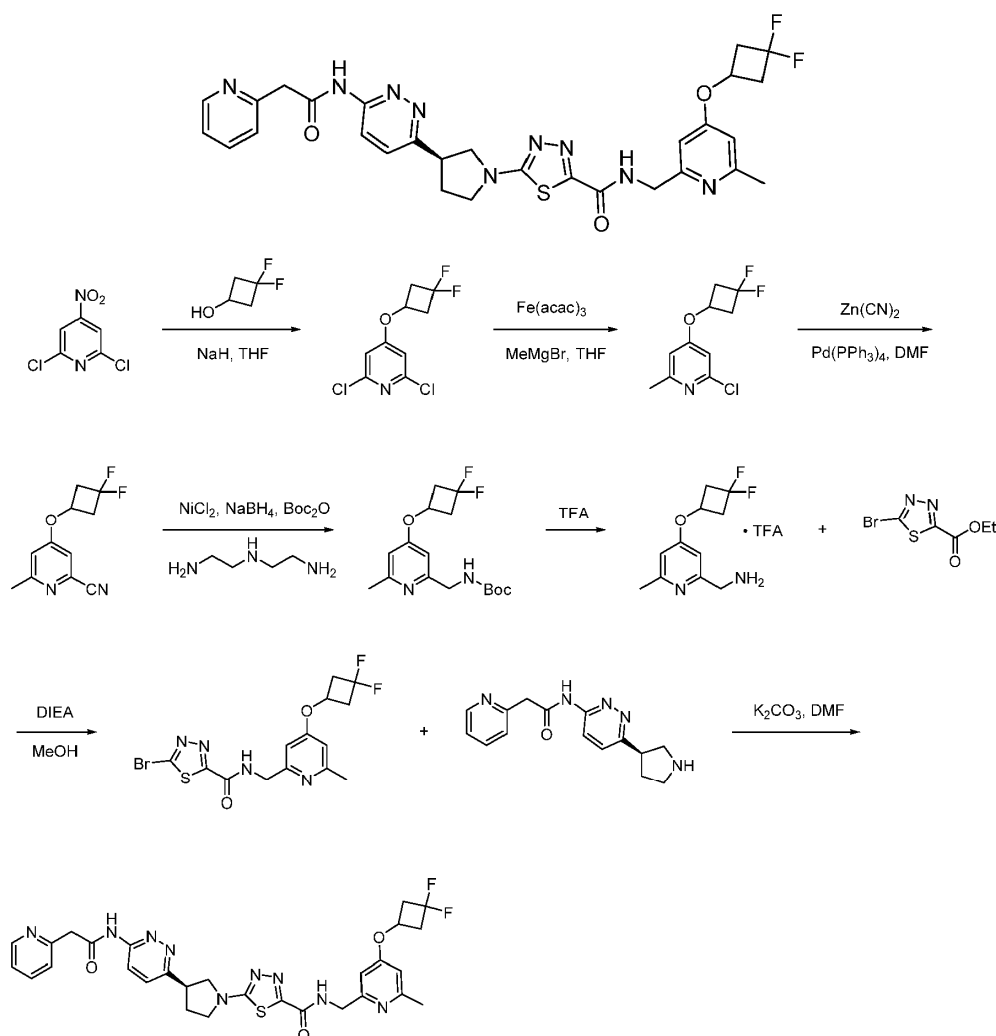
Ej.	PM	[M+H] ⁺	Método
1	395,481	396	13
2	513,614	514	14
3	514,602	515	14
4	437,518	438	14
5	499,5245	500	5
6	490,4384	491	8
7	581,549	582	8
8	567,5225	568	8
9	501,564	502	9
10	584,573	585	10
11	490,4384	491	11
12	424	425	14
13	479,479	480	13
14	598,599	599	14
15	521,515	522	14
16	485,506	486	16
17	584,573	585	17
18	587,577	588	20
19	465,452	466	19
20	601,575	602	20
21	584,573	585	21
22	584,573	585	22
23	615,602	616	14
24	601,603	602	14
25	527,543	528	26
26	604,627	605	26
27	507,489	508	27
28	[Este ejemplo se dejó en blanco intencionada-		

Ej.	PM	[M+H] ⁺	Método
	mente]		
29	507,489	508	27
30	666,697	667	21
31	590,601	591	21
32	590,601	591	26
33	619,566	620	20
34	591,605	592	20
35	[Este ejemplo se dejó en blanco intencionada-		
	mente]		
36	624,594	625	20
37	504,567	505	37
38	569,561	570	37
39	410,453	411	37
40	573,55	574	37
41	424,48	425	37
42	584	585	17
43	584,573	585	22
44	569	570	44
45	569	570	44
46	501	502	44
47	541	542	44
48	583	584	44
49	583	584	49
50	529	530	49
51	621	622	51
52	689	690	51
53	635	636	51

Compuestos Adicionales

10 Los siguientes compuestos, que puede que aún no se hayan preparado o sometido a ensayo, se pueden preparar como se describe en el presente documento y se espera que tengan una actividad similar a los producidos o sometidos a ensayo.

EJEMPLO 54: (R)-N-((4-(3,3-Difluorociclobutoxi)-6-metilpiridin-2-il)metil)-5-(3-(6-(2-(piridin-2-il)acetamido)piridazin-3-il)pirrolidin-1-il)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxamida



Ensayos de la actividad biológica

Los siguientes son ensayos que pueden usarse para evaluar la eficacia biológica de los compuestos de Fórmula (I).

5 Ensayo de la actividad enzimática de GLS1

La inhibición de GAC recombinante humana purificada mediante concentraciones variadas de inhibidores, se evalúa mediante un ensayo enzimático de acoplamiento doble. El glutamato producido por la reacción de la glutaminasa es utilizado por la glutamato oxidasa para producir α -cetoglutarato, amoniac y peróxido de hidrógeno, usando ese peróxido de hidrógeno posteriormente la peroxidasa de rábano picante para producir resorufina en presencia de Amplex UltraRed. El tampón del ensayo consistió en Hepes 50 mM (pH 7,4), EDTA 0,25 mM y Tritón X-100 0,1 mM. Se incubó GAC con fosfato de potasio (10 minutos a temperatura ambiente) antes de la incubación con un inhibidor (10 minutos a temperatura ambiente). Las condiciones finales de la reacción eran las siguientes: GAC 2 nM, fosfato de potasio 50 mM, 100 mU/mL de glutamato oxidasa (Sigma), glutamina 1 mM (Sigma), 100 mU/mL de peroxidasa de rábano picante (Sigma), Amplex UltraRed 75 μ M (Life Technologies) y DMSO al 1% (v/v). La producción de resorufina se controló en un lector de placas de Perkin Elmer Envision (excitación 530 nm, emisión 590 nm) bien en modo cinético 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

Las células A549 se mantuvieron rutinariamente en medio RPMI 1640 (Gibco, número de catálogo 11875-093) complementado con suero bovino fetal dializado al 10%, usando una incubadora humidificada (37°C, 5% de CO_2 y O_2 ambiental). En la preparación del ensayo de viabilidad, las células se inocularon en placas CulturPlates negras de 384 pocillos (Perkin Elmer) a una densidad de 1000 células/pocillo en un volumen de 40 μ l. Después de una incubación de 24 horas a 37°C, 5% de CO_2 y O_2 ambiental, las células se trataron con un compuesto (10 μ l) en una concentración final de DMSO del 0,5% (v/v). Las microplacas se incubaron después durante 72 horas (37°C, 5% de CO_2 y O_2 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 después durante 30 minutos (37°C, 5% de CO_2 y O_2 am-

biental) y posteriormente se leyó la fluorescencia en el lector de placas de Perkin Elmer Envision. Los valores de CE₅₀ se calcularon usando un ajuste de curva logístico de cuatro parámetros.

La Tabla 3 a continuación indica la CI₅₀ frente a GLS1 y la CE₅₀ frente a la proliferación de las células A549, ambas en nanomolar, y ambas en donde A = < 100 nM, B = 100-500 nM y C = 500 - 5000 nM

5 Tabla 3: Datos de CI₅₀ de GLS1 y datos de CE₅₀ de A549

Ej.	GLS1	A549
1	B	C
2	A	B
3	A	B
4	B	C
5	C	C
6	B	C
7	B	C
8	B	C
9	A	C
10	A	B
11	B	C
12	B	ND
13	B	C
14	A	A
15	A	B
16	B	C
17	A	A
18	A	B
19	B	C

Ej.	GLS1	A549
20	A	B
21	A	B
22	A	A
23	A	B
24	A	C
25	B	C
26	A	B
27	A	B
28	n/a	
29	A	B
30	A	A
31	A	B
32	B	C
33	A	B
34	A	A
35	n/a	
36	A	B
37	A	B
38	A	A

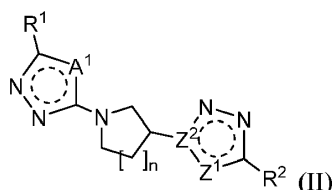
Ej.	GLS1	A549
39	B	C
40	A	A
41	B	B
42	A	B
43	A	A
44	A	A
45	B	A
46	A	A
47	A	A
48	A	A
49	A	A
50	A	A
51	A	A
52	A	A
53	A	A

Otras realizaciones

10 La descripción detallada expuesta anteriormente se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica a poner en práctica la presente descripción. Sin embargo, la descripción descrita y reivindicada en este documento no está limitada en su alcance por las realizaciones específicas descritas en este documento ya que estas realizaciones se entienden que son una ilustración de varios aspectos de la descripción. Esas modificaciones también se entienden que están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula II:



o una sal del mismo, en donde:

5 n se elige a partir de 1 y 2;

A¹ se elige a partir de S y HC=CH;

Z¹ se elige a partir de S, CH y HC=CH;

Z² es N cuando Z¹ es CH y Z² es C cuando Z¹ es S o HC=CH;

R¹ se elige a partir de NR³C(O)R³, NR³C(O)OR³, NR³C(O)N(R³)₂, C(O)N(R³)₂ y N(R³)₂;

10 cada R³ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, en donde cada R³ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R³ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

15 R² se elige a partir de NR⁴C(O)R⁴, NR⁴C(O)OR⁴, NR⁴C(O)N(R⁴)₂, C(O)N(R⁴)₂ y N(R⁴)₂;

20 cada R⁴ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R⁴ puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x, en donde dos grupos R⁴ junto con los átomos a los que están unidos forman opcionalmente un anillo heteroarilo o heterocicloalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x;

25 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxicicloalquilo, haloalcoxicicloalquilalquilo, haloalcoxiheteroarilo, haloalcoxiheteroarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, haloalquilheteroarilo, haloalquilheteroarilalquilo, haloalquilheterocicloalquilo, haloalquilheterocicloalquilalquilo, haloarilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloarilalquilo, haloariloxi, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, haloheteroarilo, haloheteroarilalquilo, haloheteroarilalquilo, haloheterocicloalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, haloheterocicloalquilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo, heteroarilhaloalquilo, heteroariloxi, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, heterocicloalquilhaloalquilo, heterocicloalquiloxi, hidroxilo, oxo, N(R⁵)₂, NR⁵C(O)R⁵, NR⁵C(O)OR⁵, NR⁵C(O)N(R⁵)₂, C(O)N(R⁵)₂ y C(O)R⁵;

35 cada R⁵ se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, el cual puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z; y

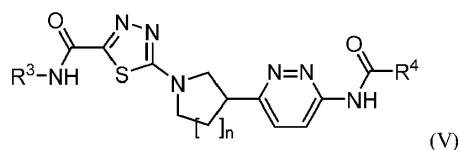
40 R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo;

en donde el compuesto no puede ser:

N-(6-(3-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)piperidin-1-il)piridazin-3-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamida;

2-(2-clorofenil)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida; o

45 2-(piridin-2-il)-N-(5-(1-(6-(2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acetamido)piridazin-3-il)piperidin-3-il)-1,3,4-tiadiazol-2-



o una sal del mismo, en donde:

n se elige a partir de 1 y 2;

5 R^3 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^3 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

R^4 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, en donde cada R^4 puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^x ;

10 cada grupo R^x se elige independientemente a partir de alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxiarilo, alcoxiarilalquilo, alcoxicicloalquilo, alcoxicicloalquilalquilo, alcoxihaloalquilo, alcoxiheteroarilo, alcoxiheteroarilalquilo, alcoxiheterocicloalquilo, alcoxiheterocicloalquilalquilo, alquilo, alquilarilo, alquilarilalquilo, alquilocicloalquilo, alquilocicloalquilalquilo, alquilheteroarilo, alquilheteroarilalquilo, alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, arilalquiloxi, arilhaloalquilo, ariloxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalquiloxi, cicloalquilhaloalquilo, cicloalquiloxi, halo, haloalcoxi, haloalcoxilalquilo, haloalcoxiarilo, haloalcoxiarilalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilo, haloalcoxiheterocicloalquilalquilo, haloalquilo, haloalquilarilo, haloalquilarilalquilo, haloalquilcicloalquilo, haloalquilcicloalquilalquilo, 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, heterocicloalquilalquiloxi, hidroxilo, oxo, $N(R^5)_2$, $NR^5C(O)R^5$, $NR^5C(O)OR^5$, $NR^5C(O)N(R^5)_2$, $C(O)N(R^5)_2$ y $C(O)R^5$;

25 cada R^5 se elige independientemente a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R^z ; y

R^z se elige a partir de alquilo, arilo, arilalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, H, halo, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo y heterocicloalquilalquilo.

30 8. El compuesto según la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde el compuesto se elige a partir de los Ejemplos 1-27, 29-34 y 36-53 como se describe en la tabla 1.

9. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un soporte, un adyuvante o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 10. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por GLS1 en un ser humano que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto un compuesto según la reivindicación 1.

11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde el trastorno mediado por GLS1 es cáncer.

40 12. El compuesto para uso según la reivindicación 11, en donde el cáncer se selecciona a partir 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/Rabdoide 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/Rabdoide Atípico del Sistema Nervioso Central, Tumores Embrionarios del Sistema Nervioso Central, Craneofaringioma, 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 del Sistema Nervioso Central Primario Desconocido (tal como Tumor Teratoide/Rabdoide 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, Craneofaringioma, Linfoma de Linfocitos T Cutáneos (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 de 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, Células 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 Linfocitos T Cutáneos (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 Endocrina Múltiples, Mieloma Múltiple/Neoplasma de Células Plasmáticas, Micosis Fungoides, Síndromes Mielodisplásicos, Neoplasmas Mielodisplásicos/Mieloproliferativos, 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 Faringeo, 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, Rhabdomyosarcoma, 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 Linfocitos T (Cutáneo, Micosis Fungoide 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 y Tumor de Wilms, o una variante de los mismos.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por GLS1 en un sujeto que lo necesita, que comprende la administración secuencial o conjunta de un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente terapéutico.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en terapia humana.