

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 869 129**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 211/76 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2018 PCT/US2018/036624**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18227058**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2018 E 18735092 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.03.2021 EP 3634955**

(54) Título: **Agonistas de piperidinona del receptor 2 de péptidos formilados**

(30) Prioridad:

09.06.2017 US 201762517203 P

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

25.10.2021

(73) Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US

(72) Inventor/es:

SHIRUDE, PRAVIN SUDHAKAR;
CHATTOPADHYAY, AMIT KUMAR;
RACHAMREDDY, CHANDRASEKHAR;
WURTZ, NICHOLAS R. y
KICK, ELLEN K.

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 869 129 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

Agonistas de piperidinona del receptor 2 de péptidos formilados

5 Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de piperidinona, que son agonistas del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) y/o agonistas del receptor 1 de péptidos formilados (FPR1), a composiciones que los contienen y a sus usos, por ejemplo, para el tratamiento de aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades relacionadas.

El receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) pertenece a un pequeño grupo de receptores acoplados a proteína G de siete dominios transmembrana, que se expresan principalmente por leucocitos fagocíticos de mamíferos y se sabe que son importantes en la defensa y la inflamación del huésped. FPR2 comparte una homología de secuencia significativa con FPR1 y FPR3. En conjunto, estos receptores se unen a un gran número de grupos de agonistas estructuralmente diversos, incluyendo péptidos N-formilados y no formilados que actúan como quimoatrayentes y activan los fagocitos. El péptido antiinflamatorio endógeno Anexina A1 y sus fragmentos N-terminales también se unen a FPR1 y FPR2 humanos. Notablemente, la lipoxina A4 eicosanoide antiinflamatoria, que pertenece a una clase recientemente descubierta de pequeños mediadores pro-resolución (SPM), se ha identificado como un agonista para FPR2 (Ye RD., et al., Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61).

Los ligandos endógenos de pro-resolución de FPR2, tales como la lipoxina A₄ y la anexina A1, desencadenan una gran diversidad de cascadas citoplasmáticas tales como el acoplamiento de Gi, movilización de Ca²⁺ y el reclutamiento de \square -arrestina a través de FPR2. La activación de FPR2 por la lipoxina A₄ modifica los efectos de agonistas peptídicos tales como el amiloide A sérico (SAA) y tiene efectos alternativos sobre las vías de fosforilación dependiendo del tipo celular. Las lipoxinas regulan componentes de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo entre los que se incluyen los neutrófilos, macrófagos y células T y B. En el caso de los neutrófilos, las lipoxinas modulan su movimiento, citotoxicidad y duración. En el caso de los macrófagos, las lipoxinas previenen su apoptosis y mejoran la eferocitosis. En la mayoría de las células inflamatorias, las lipoxinas también regulan negativamente la expresión de diversas citocinas proinflamatorias tales como IL-6, IL-1 \square e IL-8 además de regular positivamente la expresión de la citocina antiinflamatoria IL-10 (Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N., J. Inflamm. Res., 2015, 8, 181-92). Los efectos principales de la lipoxina sobre los neutrófilos y macrófagos son la terminación de la inflamación y el inicio de la resolución de la inflamación. Este último acontecimiento es el principal responsable de la mejora de la curación antifibrótica de heridas y el retorno del tejido lesionado a la homeostasis (Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63).

La inflamación crónica es parte de la vía de patogénesis de numerosas enfermedades humanas y la estimulación de las vías de resolución con agonistas de FPR2 puede tener efectos tanto protectores como reparadores. La lesión por isquemia-reperfusión (I/R) es una característica común de diversas enfermedades asociadas con una alta morbilidad y mortalidad, tales como el infarto de miocardio y la apoplejía. La curación de heridas no productivas asociada con la muerte de cardiomocitos y la remodelación patológica resultante de la lesión por isquemia-reperfusión conduce a la formación de cicatrices, fibrosis y pérdida progresiva de la función cardíaca. Se propone la modulación de FPR2 para mejorar la curación de heridas del miocardio posteriores a la lesión y disminuir la remodelación miocárdica adversa (Kain V., et al., J. Mol. Cell. Cardiol., 2015, 84, 24-35). Además, los agonistas pro-resolución de FPR2, en el sistema nervioso central, pueden ser agentes terapéuticos útiles para el tratamiento de diversas afecciones clínicas de I/R, incluyendo la apoplejía en el cerebro (Gavins FN., Trends Pharmacol. Sci., 2010, 31, 266-76) y la lesión de médula espinal inducida por I/R (Liu ZQ., et al., Int. J. Clin. Exp. Med., 2015, 8, 12826-33).

Además de los efectos beneficiosos de dirigirse al FPR2 con nuevos agonistas pro-resolución para el tratamiento terapéutico de lesiones inducidas por I/R, la utilidad de estos ligandos también puede aplicarse a otras enfermedades. En el sistema cardiovascular, se ha descubierto que tanto el receptor de FPR2 como sus agonistas pro-resolución son responsables de la estabilización y curación de placas aterogénicas (Petri MH., et al., Cardiovasc. Res., 2015, 105, 65-74; y Fredman G., et al., Sci. Trans. Med., 2015, 7(275);275ra20). Los agonistas de FPR2 también han demostrado ser beneficiosos en modelos preclínicos de enfermedades humanas inflamatorias crónicas entre las que se incluyen: enfermedades infecciosas, psoriasis, dermatitis, inflamación ocular, septicemia, dolor, enfermedades metabólicas/diabetes, cáncer, EPOC, asma y enfermedades alérgicas, fibrosis quística, lesión pulmonar aguda y fibrosis, artritis reumatoide y otras enfermedades articulares, enfermedad de Alzheimer, fibrosis renal y trasplante de órganos (Romano M., et al., Eur. J. Pharmacol., 2015, 5, 49-63, Perrett, M., et al., Trends in Pharm. Sci., 2015, 36, 737-755).

60 El documento WO 2016/189876 desvela un derivado de urea con efecto agonista de FPRL1.

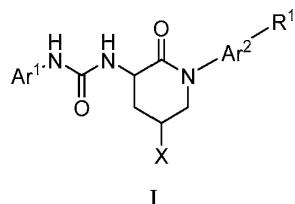
Descripción de la invención

65 La invención incluye compuestos de fórmula I, que son agonistas del receptor 2 de péptidos formilados (FPR2) y/o agonistas del receptor 1 de péptidos formilados (FPR1), composiciones que los contienen y sus usos, por ejemplo, en

el tratamiento de aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades relacionadas.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I

5



donde:

10 Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi y alquistio;

15 Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi;

15 R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, fluoroalcoxi, (R²)(R³)N, alquilcarbonilo, ((R²)(R³)N)carbonilo, alquilsulfonilo y oxo;

20 o R¹ es 4-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilo, 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo, o 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-ilo; y

25 R² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo o alquilsulfonilo;

25 R³ es hidrógeno o alquilo;

30 o NR²R³ tomados juntos se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre flúor, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

30 X es hidrógeno, flúor, hidroxi o alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde:

Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi y alquistio;

40 Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi;

45 R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxi, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y oxo;

o R¹ es 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo o 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo; y

50 X es hidrógeno, flúor, hidroxi o alcoxi;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, alquistio y alquilsulfonilo.

55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde Ar² es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi.

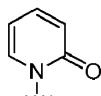
Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I donde R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo,

piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxi, alcoxi, fluoroalcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y oxo.

5 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo Ar¹, Ar², R¹, R², R³ y X, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

10 A menos que se especifique lo contrario, estos términos tienen los siguientes significados. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la parte hidrocarburo. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. "Arilo" significa un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los sistemas de anillo bicíclico pueden consistir en un grupo fenilo condensado con un anillo carbocíclico aromático o no aromático. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, indanilo, indenilo, naftilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema de anillo aromático, monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros, con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando no se especifica la ubicación de una unión de enlace, la unión puede realizarse en cualquier ubicación apropiada como se entiende por los expertos en la materia. Las combinaciones de sustituyentes y patrones de unión son solo aquellos que dan como resultado compuestos estables como se entiende por los expertos en la materia. Los términos entre paréntesis y paréntesis múltiples pretenden aclarar las relaciones de unión a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término tal como ((R)alquilo) significa un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con el sustituyente R.

Heteroarilo incluye piridinono N-sustituido:



30 La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraíones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles en el mercado.

35 Algunas formas de sal aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinoato. Algunas formas de sal catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

40 Algunos de los compuestos de la invención existen en formas estereoisoméricas. La invención incluye todas las formas estereoisoméricas de los compuestos incluyendo enantiómeros y diastereómeros. Son conocidos en la técnica métodos para preparar y separar estereoisómeros. La invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos. La invención incluye atropisómeros e isómeros rotacionales.

45 La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

55 MÉTODOS BIOLÓGICOS

60 Los receptores de péptidos N-formilados (FPR) son una familia de receptores quimioatractantes que facilitan la respuesta de los leucocitos durante la inflamación. Los FPR pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G de siete dominios transmembrana y están asociados a proteínas G inhibidoras (Gi). Se han identificado tres miembros de la familia (FPR1, FPR2 y FPR3) en seres humanos y se encuentran predominantemente en células mieloides con una distribución variada y también se han notificado en múltiples órganos y tejidos. Después de unirse al agonista, los FPR activan una multitud de vías fisiológicas, tales como la transducción de la señalización celular, la

movilización de Ca²⁺ y la transcripción. La familia interactúa con un conjunto diverso de ligandos que incluyen proteínas, polipéptidos y metabolitos de ácidos grasos que activan respuestas tanto proinflamatorias como pro-resolución aguas abajo.

- 5 El receptor FPR2 se une a múltiples ligandos para invocar respuestas tanto inflamatorias como antiinflamatorias. La liberación de mediadores de inflamación por FPR2 es promovida por ligandos de proteínas endógenas tales como el amiloide A sérico (SAA) y el amiloide \square (1-42), mientras que la resolución de la inflamación es inducida por ligandos que incluyen metabolitos de ácido araquidónico, lipoxina A4 (LXA4) y Epi-lipoxina (ATL), y un metabolito de ácido docosahexenoico, resolvina D1 (RvD1). Los metabolitos pro-resolutivos de ácidos grasos median la inhibición y la
10 resolución de la inflamación a través del receptor FPR2 estimulando la fagocitosis de neutrófilos apoptóticos por macrófagos. La retirada de los neutrófilos apoptóticos induce la liberación de citocinas que activan las vías pro-resolución.
- 15 El receptor FPR1 se aisló originalmente como un receptor de alta afinidad por péptidos que contienen N-formilmetyionina, tales como N-Formilmetyionina-leucil-fenilalanina (FMLP). La proteína dirige las células fagocíticas y los leucocitos de la sangre de mamíferos a sitios de patógenos invasores o tejidos inflamados y activa a estas células para destruir a los patógenos o retirar desechos celulares.
- 20 Ensayos de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) de FPR2 y FPR1. Se añadió una mezcla de forskolina (concentración final 5 μ M en el caso de FPR2 o concentración final 10 μ M en el caso de FPR1) e IBMX (concentración final 200 μ M) a placas Proxiplate de 384 pocillos (Perkin-Elmer) en las que previamente se habían aplicado compuestos de ensayo en DMSO (concentración final del 1 %) a concentraciones finales en el intervalo de 1,7 nM a 100 μ M. Se cultivaron células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresaban receptores FPR1 humanos o FPR2 humanos en medio F-12 (de Ham) complementado con FBS cualificado al 10 %, 250 μ g/ml de zeocina y 300 μ g/ml de higromicina (Life Technologies). Las reacciones se iniciaron añadiendo 2.000 células FPR2 humanas por pocillo o 4.000 células FPR1 humanas por pocillo en PBS de Dulbecco (con calcio y magnesio) (Life Technologies) complementado con BSA al 0,1 % (Perkin-Elmer). Las mezclas de reacción se incubaron durante 30 min a temperatura ambiente. El nivel de AMPc intracelular se determinó usando el kit de reactivo de ensayo HTRF cAMP HiRange (Cisbio) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se prepararon soluciones de anti-AMPc conjugado con criptato y
25 AMPc marcado con fluoróforo d2 en un tampón de lisis suministrado por separado. Una vez finalizada la reacción, las células se lisaron con un volumen igual de la solución de d2-AMPc y la solución de anti-AMPc. Despues de una incubación durante 1 h a temperatura ambiente, se midió la intensidad de fluorescencia resuelta en el tiempo usando el lector Envision (Perkin-Elmer) a una longitud de onda de excitación de 400 nm y a longitudes de onda de emisión duales de 590 nm y 665 nm. Se construyó una curva de calibración con un patrón externo de AMPc a concentraciones que variaban de 1 μ M a 0,1 pM representando gráficamente la relación entre la intensidad de fluorescencia desde una longitud de onda de emisión de 665 nm y la intensidad desde la longitud de onda de emisión de 590 nm frente a las concentraciones de AMPc. Despues se determinó la potencia y actividad de un compuesto para inhibir la producción de AMPc mediante ajuste a una ecuación logística tetraparamétrica de un gráfico del nivel de AMPc frente a las concentraciones de compuestos.
30
- 35 Los Ejemplos que se describen a continuación se ensayaron en el ensayo de AMPc de FPR2 y AMPc de FPR1 descritos anteriormente y se descubrió que tenían actividad agonista de FPR2 y/o FPR1. Se observó un intervalo de valores de IC_{50} de $\leq 1 \mu$ M (1000 nM) en uno de los ensayos. La siguiente Tabla 1 muestra valores de CE_{50} en los ensayos de AMPc de FPR2 y FPR1 medidos para los siguientes ejemplos.
40
- 45

Tabla 1.

Ejemplo	CE_{50} de cAMP2 de hFPR2 (μ M)	CE_{50} de cAMP de hFPR1 (μ M)
4	0,028	0,41
9	0,54	1,5
12	0,38	5,0
14	0,0021	0,036
15	0,032	0,66
17	0,032	0,034
26	0,0037	0,012
34	0,40	2,2
45	0,0030	0,011
50	0,33	>10
54	0,031	0,92
56	0,0018	0,045
69	0,014	0,19
70	0,0024	0,067
77	0,00018	1,1
81	0,00031	1,7

(continuación)

Ejemplo	CE ₅₀ de cAMP2 de hFPR2 (uM)	CE ₅₀ de cAMP de hFPR1 (uM)
83	0,00039	1,1
95	0,0025	0,076
102	0,015	0,061
104	0,018	0,63
107	0,0026	0,33

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían una actividad agonista de hFPR2 con valores de CE₅₀ de ≤ 0,010 μM (10 nM): 1, 5, 13, 18, 21, 26, 30, 35, 38, 39, 46, 66,

5 67, 68, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 78, 79, 80, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 105, 106, 108.

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían una actividad agonista de hFPR2 con valores de CE₅₀ entre 0,010 μM y 0,100 μM: 2, 3, 4, 6, 7, 10, 16, 25, 27, 31, 33, 36, 10 37, 40, 41, 42, 43, 44, 52, 53, 55, 57, 58, 59, 60, 61 y 67.

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se descubrió que tenían una actividad agonista de hFPR2 con valores de CE₅₀ entre 0,10 μM y 1 μM: 8, 9, 11, 12, 19, 20, 22, 23, 24, 28, 29, 32, 47, 48, 49, 51, 62, 63 y 64.

15 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y MÉTODOS DE USO

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a pacientes para el tratamiento de diversas afecciones y trastornos, incluyendo aterosclerosis, insuficiencia cardiaca, enfermedades pulmonares incluyendo asma, EPOC, 20 fibrosis quística, enfermedades neuroinflamatorias incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, apoplejía y enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, septicemia, lupus y fibrosis renal.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 25 de un compuesto de fórmula I junto con un vehículo farmacéutico.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I junto con al menos otro agente terapéutico y un vehículo farmacéutico.

30 A menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen los significados indicados. El término "paciente" significa un sujeto adecuado para terapia según lo determinado por los médicos en el campo e incluye todas las especies de mamíferos adecuadas, incluyendo seres humanos, que podrían beneficiarse potencialmente del tratamiento con un agonista de FPR2 y/o FPR1 según se entiende por los médicos en este campo. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, peso, antecedentes familiares, apnea del sueño, consumo 35 de alcohol o tabaco, arritmia por inactividad física o signos de resistencia a la insulina tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia o síndrome del ovario poliquístico (PCOS). "Tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de un paciente como se entiende por los médicos expertos en la materia e incluyen inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología; y/o prevenir la aparición de 40 la patología en un paciente. "Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto que es eficaz o beneficiosa como se entiende por los expertos en este campo.

"Composición farmacéuticas" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable adicional. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios para la entrega de agentes biológicamente activos como se entiende por los expertos en la materia, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes dispersantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispersantes. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con diversos factores conocidos por los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación, el tipo y la naturaleza del agente activo que se formule; el sujeto al que se le administre 45 la composición que contiene el agente; la vía deseada de administración de la composición; y la indicación terapéutica que se persiga. Se conocen descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y factores implicados en su selección en referencias tales como Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volúmenes), 22^a Edición, Pharmaceutical Press (2012).

50 Normalmente, las formulaciones sólidas se formulan en unidades de dosificación y se prefieren composiciones que proporcionan una forma de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son de 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg y 1000 mg.

Normalmente, las composiciones líquidas están en intervalos de unidades de dosificación. En general, la composición

líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son de 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedad cardíaca en un paciente.
- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedad cardíaca en donde la enfermedad cardíaca se selecciona entre el grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.
- 15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardíaca en donde el tratamiento es posterior a infarto de miocardio.
- 20 Otro aspecto de la invención es dicho uso en el que la enfermedad cardíaca está asociada con insuficiencia cardíaca crónica.
- 25 Otro aspecto de la invención es dicho uso en donde el tratamiento es para mejorar la curación de heridas del miocardio.
- 30 Otro aspecto de la invención es dicho uso en el que el tratamiento es para reducir la fibrosis miocárdica.
- 35 La invención incluye todas las vías de administración convencionales; se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, la pauta posológica será similar a otros agentes cardiovasculares usados clínicamente. La pauta posológica y la vía de administración para los compuestos de la presente invención dependerán de factores conocidos por los expertos en la materia e incluyen la edad, sexo, estado de salud, condición médica y peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia de tratamiento; la vía de administración y el efecto deseado. Normalmente, la dosis diaria será de 0,1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más cantidad de compuesto por vía oral y menos por vía parenteral. La pauta posológica específica, sin embargo, se determinará por el médico empleando un criterio médico sólido.
- 40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardíaca en un paciente junto con al menos otro agente terapéutico.
- 45 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse junto con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente, incluyendo: agentes antiateroescleróticos, agentes antidislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antisquémicos, agentes antihipertensivos, agentes antibesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antirrestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes reductores de lípidos, agentes anorécticos, agentes que mejoran la memoria, agentes antidepresión, agentes promotores de la cognición, supresores del apetito, agentes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, agentes para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica, agentes para el tratamiento de tumores malignos y agentes antiinflamatorios.
- 50 Los compuestos de la invención pueden usarse con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes para la insuficiencia cardíaca seleccionados entre diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARB), inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina (ARNI), beta bloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, donadores de nitroxilo, agonistas de RXFP1, agonistas de APJ y agentes cardiotónicos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, furosemida, bumetanida, torsemida, sacubitril-valsartán, diuréticos de tiazida, captoril, enalapril, lisinopril, carvedilol, metropolol, bisoprolol, serelaxina, espironolactona, eplerenona, ivabradina, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.
- 55 Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo como control o patrón de calidad, en ensayos o pruebas que implican el FPR2. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en la investigación farmacéutica que implica actividad de FPR2. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse en un ensayo para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que el ensayo se estaría realizando adecuadamente y proporcionaría una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo fuese un derivado del compuesto de referencia. A la hora de desarrollar nuevos ensayos o protocolos, los compuestos de acuerdo con la presente invención podrían usarse para probar su eficacia. Los compuestos de la presente invención también pueden emplearse en ensayos diagnósticos que implican FPR2.

MÉTODOS QUÍMICOS

- 65 Las abreviaturas que se usan en el presente documento se definen como se indica a continuación: "1 x" para una vez,

"2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, " °C" para grados Celsius, "ac." para acuoso, "Col" para columna, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "nM" para nanomolar, "mol" para mol o moles, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "UN" para durante una noche, "atm" para atmósfera, "kPa (psi)" para kilopascales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac." para "acuoso", "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "mo" o "pondas" para microondas, "p.f." para punto de fusión, "P" para peso, "MS" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía de capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía de efecto nuclear Overhauser, "¹H" para protón, " δ " para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hertzios, y " α ", " β ", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

15

Ac	Acético
AcOH	ácido acético
ACN (o MeCN)	acetonitrilo
Bn	bencilo
Boc	terc-butil carbonilo
Boc ₂ O	Dicarbonato de di-terc-butilo
Bu	butilo
dba (Pd ₂ (dba) ₃)	dibencilidenoacetona
DCM	diclorometano
DIEA o DIPEA	diisopropiletilamina
DME	Dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMEDA	N,N'-dimetiletilendiamina
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Et	etilo
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
i-Bu	isobutilo
i-Pr	isopropilo
Me	metilo
MeOH	metanol
NMP	N-Metilpirrolidona
OAc	Acetato
Ph	fenilo
Pr	propilo
RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo
t-Bu	terc-butilo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Los compuestos de esta invención pueden prepararse por diversos métodos conocidos en la materia, incluyendo los de los siguientes esquemas y los de la sección de realizaciones específicas. La numeración de la estructura y la numeración de las variables que se muestran en los esquemas de síntesis son distintas de, y no deben confundirse con, la estructura o la numeración de las variables en las reivindicaciones o en el resto de la especificación. Las variables de los esquemas solo pretenden ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de esta invención.

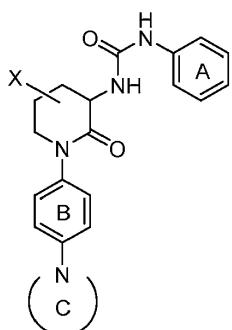
La divulgación no pretende limitarse a los ejemplos ilustrativos anteriores y los ejemplos deberían considerarse a todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos.

25

También se reconocerá que otra consideración importante en la planificación de cualquier ruta de síntesis en este campo es la elección juiciosa del grupo protector utilizado para la protección de los grupos funcionales reactivos presentes en los compuestos descritos en esta invención. Un relato autorizado que describe las muchas alternativas al experto capacitado es Greene, T.W. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición, Wiley (2007)).

30

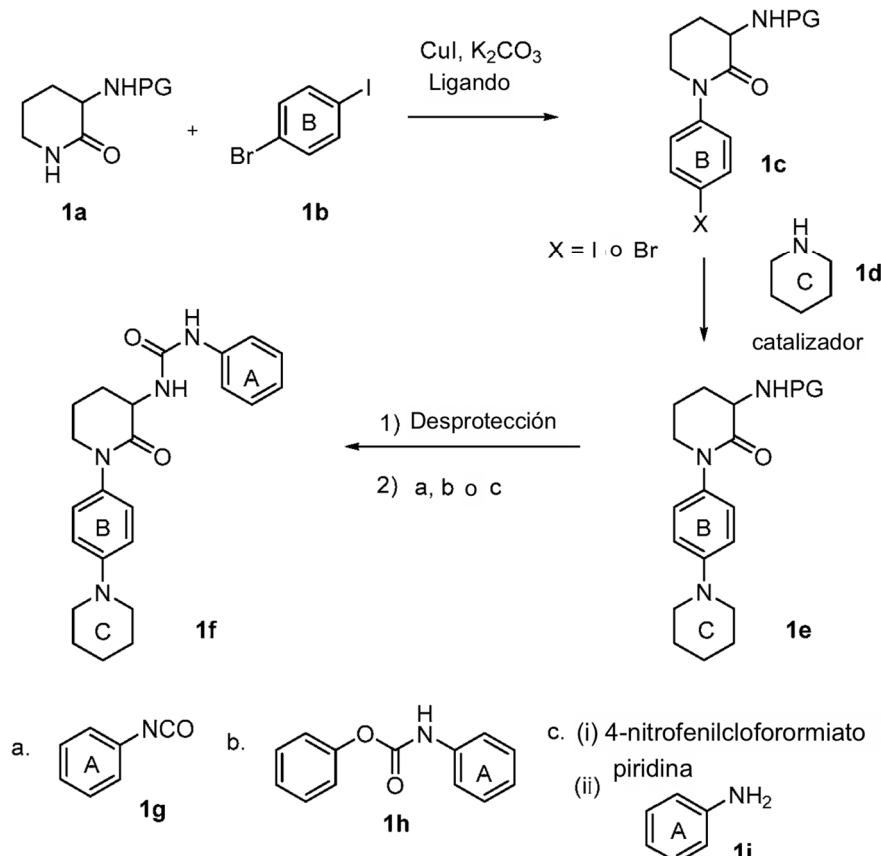
Los compuestos que tienen la Fórmula general (IA): en donde los anillos A, B y C se han definido anteriormente como Ar¹, Ar² y R¹, respectivamente, pueden prepararse por uno o más de los siguientes Esquemas de síntesis.



(IA)

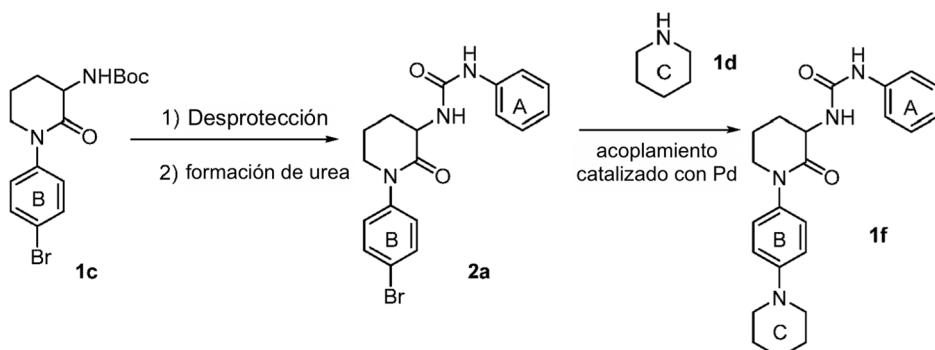
Compuestos de 1-arylpiriperidinona de esta invención en donde los anillos A y B son anillos de fenilo o heteroarilo sustituidos y el anillo C es un heterocírculo saturado sustituido pueden prepararse por la ruta general que se muestra en el Esquema 1, partiendo de una 3-aminopiperidin-2-ona adecuadamente protegida **1a**, donde PG es un grupo protector tal como Boc o Cbz. El acoplamiento catalizado con cobre de **1a** con un yodobenceno sustituido **1b** u otro compuesto de halo arilo o heteroarilo adecuado en un disolvente adecuado tal como butanol o dioxano, en presencia de una base tal como carbonato potásico y un ligando adecuado tal como N,N'-dimetiletilendiamina, puede proporcionar 1-arylpiriperidinonas **1c**. Métodos adicionales para esta transformación incluyen otras variaciones de amidación catalizada con cobre de Ullmann, Goldberg y Buchwald o amidación catalizada con Pd de Buchwald dependiendo de la naturaleza del anillo B, usando métodos conocidos por un experto en la materia para estos tipos de acoplamientos (véase, por ejemplo, Yin & Buchwald Organic Lett. 2000, 2, 1101; Klapars et al. JACS, 2001, 123, 7727; Klapars et al. JACS, 2002, 124, 7421; Yin & Buchwald JACS. 2002, 124, 6043; Kiyomor, Madoux & Buchwald, Tet. Lett., 1999, 40, 2657, Surry and Buchwald Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47 6338). La posterior aminación catalizada con paladio de **1c** con una 15 amina adecuadamente sustituida **1d** puede proporcionar el compuesto **1e**. Otros métodos para formar este enlace pueden encontrarse en la bibliografía y pueden usarse por los expertos en la materia. (Surry & Buchwald Chem Sci. 2011; 2(1): 27-50; Shaughnessy, Ciganek & DeVasher, Organic Reactions. 2014, 85:1:1-668). La retirada del grupo protector de **1e**, seguida de condensación de la amina libre resultante con un isocianato de fenilo adecuadamente sustituido **1g** o fenilcarbamato **1h** puede proporcionar ureas **1f**. Los isocianatos o 4-nitrofenilcarbamatos adecuados 20 están disponibles en el mercado o pueden obtenerse fácilmente a partir de la anilina correspondiente por métodos conocidos por un experto en la materia. Como alternativa, las ureas **1f** pueden obtenerse por tratamiento del intermedio de 3-aminopiperidinona desprotegido con 4-nitrofenilcloroformiato para formar el carbamato, seguido de condensación con una anilina apropiadamente sustituidas **1j**. También se reconocerá por un experto en la materia que también 25 pueden prepararse compuestos adicionales de esta invención en los que los anillos A y B son anillos de heteroarilo, tales como piridina, pirimidina, tiazol, etc., usando los métodos descritos en el Esquema 1 sustituyendo el yoduro o bromo de heteroarilo apropiado para **1b** y heteroaril amina, isocianato o p-nitrofenilcarbamato para **1e**.

Esquema 1



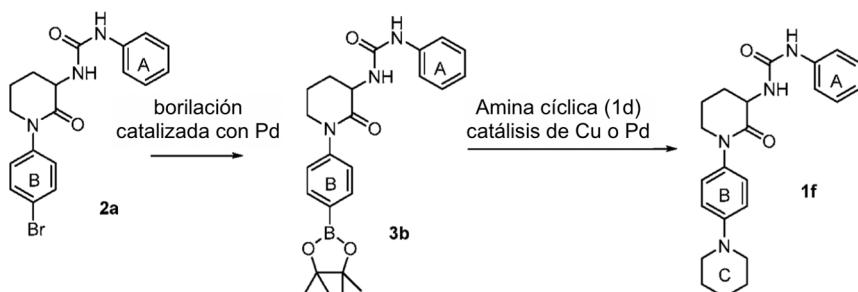
Como alternativa, como se describe en el Esquema 2, los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir del intermedio **1c** desprotegiendo primero la amina y formando el engarce de urea con el anillo A usando las condiciones descritas anteriormente para la conversión de **1e** en **1f** para proporcionar los compuestos **2a**. El compuesto **2a** puede acoplarse después con amina en condiciones de catálisis con Pd o catálisis con Cu como se ha mostrado en el Esquema 1 para la transformación de **1c** en **1e**.

Esquema 2



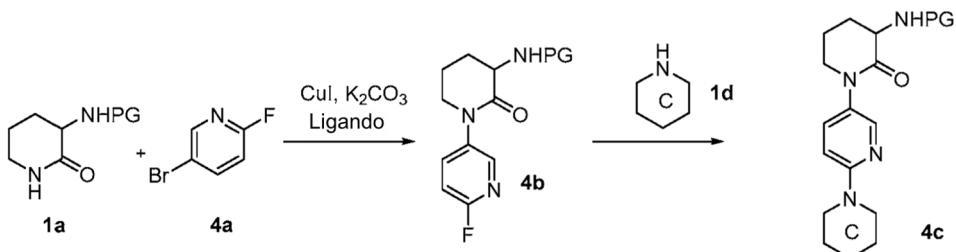
Además, los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir del intermedio **2a** por conversión en el boronato **3b** usando borilación catalizada con paladio de acuerdo con el método de Suzuki y Miyaura seguido de acoplamiento de la especie de pinacolatoboro resultante con un acoplamiento de Chan-Lam catalizado con amina y cobre para proporcionar los compuestos **1f** (J. Org. Chem., 2016, 81 (9), págs. 3942-3950).

Esquema 3



Como alternativa, los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir del intermedio **4b** por desplazamiento nucleófilo del arilfluoruro con aminas cíclicas (**1d**) para formar el intermedio **4c**. La desprotección e instalación de la ureas, como se ha mostrado en los Esquemas anteriores, da como resultado la síntesis de algunos compuestos descritos por esta invención.

Esquema 4



10 Aunque los anillos A y B se muestran como fenilo y C se muestra como piperidina en los Esquemas 1-4, los expertos en la materia pueden emplear una química análoga para preparar otros compuestos reivindicados en esta patente. Por ejemplo, la química para introducir el Anillo C también puede emplearse con otras aminas cíclicas.

15 Otras características de la invención resultarán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones de ejemplo que se dan como ilustración de la invención y no pretenden ser limitantes de la misma.

Los siguientes métodos se usaron en los Ejemplos ejemplificados, excepto cuando se indique lo contrario. La purificación de intermedios y productos finales se realizó por cromatografía de fase normal o inversa. La cromatografía de fase normal se realizó usando cartuchos de SiO₂ precargados eluyendo con gradientes de hexanos y EtOAc o DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 eluyendo con gradientes de Disolvente A (acetato amónico 10 mM en agua) y Disolvente B (ACN, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (acetato amónico 10 mM en agua) y Disolvente B (MeOH, UV 220 nm) o con gradientes de Disolvente A (TFA al 0,1 % en agua) y Disolvente B (ACN, UV 220 nm) (o) SunFire Prep C18 OBD 5μ 19 x 150 mm, gradiente de 25 min de B al 0-100 %. A = acetato amónico 10 mM en agua. B = ACN/MeOH (o) Waters XBridge C18, 19 x 1500 mm, partículas de 5 μm; A = acetato amónico 10 mM en agua. B = ACN/MeOH; Gradiente: B al 0-100 % durante 25 minutos, después un mantenimiento de 5 minutos en B al 100 %; Flujo: 15 ml/min.

A menos que se indique otra cosa, el análisis de los productos finales se realizó por HPLC analítica de fase inversa.

30 Método A: columna SunFire C18 (C18 3,5 μm, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

35 Método B: columna XBridge Fenilo (C18 3,5 μm, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método C: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 μm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después un mantenimiento de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 1,1 ml/min.

Método D: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 μm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura:

50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 4 minutos, después un mantenimiento de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 1,1 ml/min.

5 Método E: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 %; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 %, TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después un mantenimiento de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 1,1 ml/min.

10 Método F: Ascentis Express C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 2,7 µm; Disolvente A: agua al 95 %, acetonitrilo al 5 % con acetato amónico 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato amónico 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: B al 0-100 % durante 3 minutos, después un mantenimiento de 1 minuto en B al 100 %; Flujo: 1,1 ml/min.

15 Método G: columna SunFire C18 (C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

20 Método H: columna XBridge Fenilo (C18 3,5 µm, 3,0 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

25 Método I: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

30 Método J: columna XBridge Fenilo (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y después Disolvente B al 100 % durante 3 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

35 Método K: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

40 Método L: columna XBridge Fenilo (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 25 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

45 Método M: columna SunFire C18 (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

Método N: columna XBridge Fenilo (3,5 µm, 4,6 x 150 mm). Se usó elución en gradiente (1,0 ml/min) de Disolvente B al 10-100 % durante 18 min y después Disolvente B al 100 % durante 5 min. El Disolvente A es agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %, TFA al 0,05 % y el Disolvente B es agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %, TFA al 0,05 %, UV 220 nm.

45 Métodos de pureza quiral y SFC

Método I: Chiraldak AD-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Codisolvente: 40 % {DEA al 0,2 % EN IPA:A CN(1:1)}, Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 100 bar, Temperatura: 25 °C, UV: 218 nm.

50 Método II: Chiraldak OD-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Codisolvente: 40 % {DEA al 0,2 % EN IPA:A CN(1:1)}, Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 104 bar, Temperatura: 24,9 °C, UV: 287 nm.

55 Método III: Chiraldak OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 30 % (0,3 % DEA en Metanol), Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bar, Temperatura: 23,6 °C, UV: 272 nm.

Método IV: Chiraldak AS-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 40 % (DEA al 0,3 % en Metanol), Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 102 bar, Temperatura: 25,4 °C, UV: 272 nm.

60 Método V: Chiraldak OJ-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en Metanol), Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 102 bar, Temperatura: 24,6 °C, UV: 272 nm.

65 Método VI: Luxcelulosa-2, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 35 % (DEA al 0,2 % en Metanol), Flujo Total: 3,0 g/min, Contrapresión: 101 bar, Temperatura: 23,6 °C, UV: 260 nm.

65 Método VII: Chiraldak AS-H, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en Metanol), Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bar, Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

Método VIII: Chiraldak IC, 250 x 4,6 mm, partículas de 5,0 µm; % de CO₂: 60 %, % de Co-disolvente: 40 % (DEA al 0,2 % en Metanol), Flujo Total: 4,0 g/min, Contrapresión: 101 bar, Temperatura: 24,4 °C, UV: 270 nm.

5 Método IX: COLUMNA: chiralpakIF (250 X 4,6 mm), 5 micrómetros, FASE MÓVIL: -DEA al 0,2 % en ETANOL, FLUJO: 1,0 ml/min.

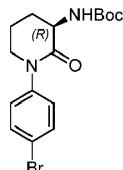
Método X: COLUMNA: LUX AMYLOSE 2 (250 X 4,6 mm), 5 micrómetros, FASE MÓVIL: DEA al 0,2 % en n-HEXANO:ETANOL: 5:95, FLUJO: 1,0 ml/min.

10 Método XI: COLUMNA: CHIRALCEL OD-H (250 X 4,6 mm), 5 micrómetros, FASE MÓVIL: -DEA al 0,2 % en n-HEXANO:ETANOL: 70:30, FLUJO: 1,0 ml/min.

15 Método XII: COLUMNA: CHIRAL PAK ID (250 X 4,6 mm), 5 micrómetros, FASE MÓVIL: -DEA al 0,1 % en METANOL, FLUJO: 1,0 ml/min.

20 Se empleó RMN en la caracterización de los Ejemplos. Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron con espectrómetros de transformada de Fourier JEOL® o Bruker funcionando a las siguientes frecuencias: ¹H RMN: 400 MHz (Bruker o JEOL®) o 500 MHz (Bruker o JEOL®). ¹³C RMN: 100 MHz (Bruker o JEOL®). Los datos espectrales se indican en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Los desplazamientos químicos se especifican en ppm campo abajo de un patrón interno de tetrametilsilano (unidades δ, tetrametilsilano = 0 ppm) y/o con referencia a picos de disolvente, que en los espectros de ¹H RMN aparecen a 2,49 ppm para CD₂HSOCD₃, 3,30 ppm para CD₂HOD, 1,94 para CD₃CN y 7,24 ppm para CHCl₃, y que en los espectros de ¹³C RMN aparecen a 39,7 ppm para CD₃SOCD₃, 49,0 ppm para CD₃OD y 77,0 ppm para CDCl₃. Todos los espectros de ¹³C RMN fueron desacoplados de protones.

25 Intermedio 1: (R)-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo



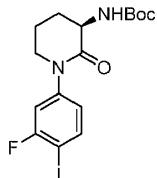
30 En un tubo de 1 l cerrado herméticamente, a una solución de (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo (23 g, 110 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) se le añadieron 1,4-dibromobenceno (28 g, 120 mmol), fosfato potásico tribásico (34 g, 160 mmol), yoduro de cobre (8,2 g, 43 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (4,7 ml, 43 mmol). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 10-15 minutos y después se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y se lavó con solución de salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el producto en bruto. El compuesto en bruto se purificó a través de una columna de sílice de 330 g y se eluyó con acetato de etilo:éter de petróleo (40:60) para conseguir sólidos de color blanquecino de (1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo (20 g). El análisis por SFC quiral del producto purificado mostró una epimerización de ~10 %. Despues, el compuesto se purificó por SFC para proporcionar el Intermedio 1 (15 g, 40 mmol, rendimiento del 38 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) m/z: 369,0/371,0 (M+H). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7,48 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 5,48 (s a, 1H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). [α]_D²⁵ (c = 0,1, MeOH): +30,0. Pureza Quiral (SFC): 99,9 %, tiempo de retención = 4,15 min (tiempo de Pico-01 (0,105 %) = 3,03 min y Tiempo de retención de Pico-02 (99,9 %) = 4,15 min; Co-Disolvente: DEA al 0,2 % en Metanol; Columna: Whelk-01 (R,R)(250 X 4,6 mm) 5u; Temperatura de la Columna: 24,5; Flujo Total: 3; Caudal de CO₂: 1,8; Caudal de Co-Disolvente: 1,2; % de Co-Disolvente 40; Contrapresión 100.)

50 Condiciones de SFC preparativa: Columna/dimensiones: Whelk(R,R) (250 X 30) mm, 5u; % de CO₂: 70 %; % de Co-disolvente: 30 % de (DEA al 0,2 % en metanol); Flujo Total: 120 g/min; Contrapresión: 100 bar; Temperatura: 30 °C; UV: 240 nm. Tiempo de retención de Pico-01 = 3,20 min y Tiempo de retención de Pico-02 = 4,60 min.

Intermedio 2 : (R)-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de terc-butilo

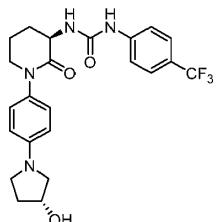


Intermedio 3: (*R*)-(1-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

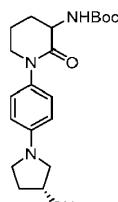


- 5 Se añadió yoduro de cobre (3,6 g, 18 mmol) a una mezcla de (*R*)-(2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (10 g, 47 mmol), 4-bromo-2-fluoro-1-ydobenceno (14 g, 47 mmol) y fosfato potásico tribásico (15 g, 70 mmol) en dioxano (100 ml), y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió *N,N*-dimetiletilendiamina (2,0 ml, 18,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo). La mezcla se purificó adicionalmente por SFC para dar (*R*)-(1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 7,8 mmol, rendimiento del 17 %) y (*R*)-(1-(3-fluoro-4-yodofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,8 g, 4,1 mmol, rendimiento del 8,8 %). Datos analíticos para el Intermedio 2: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ ppm 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,53 - 3,68 (m, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ^{19}F RMN: -117, MS(ESI) m/z: 387,2/389,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Datos analíticos para el Intermedio 3: ^1H RMN (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7,49 - 7,00 (m, 2H), 6,92 - 7,00 (m, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,27 (dt, $J = 11,71, 6,00$ Hz, 1H), 3,54 - 3,68 (m, 2H), 2,54 - 2,66 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ^{19}F RMN: -117, MS(ESI) m/z: 435,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1: 1-(1-(4-((*R*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea
20

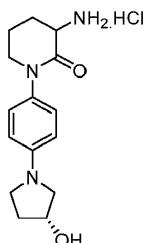


Ejemplo 1A: (1-(4-((*R*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



- 25 Se añadieron (*R*)-pirrolidin-3-ol (0,24 g, 2,7 mmol), y Cs_2CO_3 (1,8 g, 5,4 mmol) a una solución agitada de (*R*)-(1-(4-bromofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,7 mmol) en tolueno (10 ml). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,061 g, 0,27 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (0,25 g, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar (1-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, 0,66 mmol, rendimiento del 25 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS(ESI) m/z: 376,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35 Ejemplo 1B: Clorhidrato de 3-amino-1-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)piperidin-2-ona



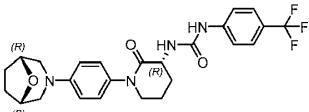
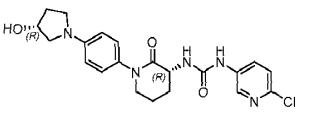
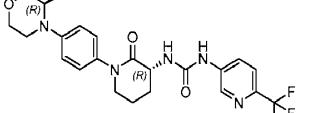
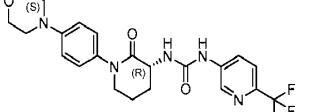
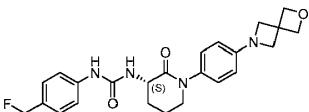
Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,7 ml, 6,7 mmol) a una solución enfriada con hielo de (1-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 0,67 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido gomoso. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar clorhidrato de 3-amino-1-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)piperidin-2-ona (0,20 g, 0,64 mmol, rendimiento del 96 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ESI) m/z: 275,9 ($M+H^+$).

Ejemplo 1: A una solución enfriada con hielo de clorhidrato de 3-amino-1-(4-((*R*)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)piperidin-2-ona (0,20 g, 0,64 mmol) en DMSO (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron K_2CO_3 (0,052 ml, 0,37 mmol) y (4-(trifluorometil)fenil)carbamato de fenilo (0,20 g, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a ta y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa seguido de HPLC quiral para proporcionar el Ejemplo 1 (6 mg, 0,013 mmol, 2,71 %). MS(ESI) m/z: 463,2 ($M+H^+$); 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 7,70 - 7,47 (m, 4H), 7,13 - 6,98 (m, J = 9,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,41 (m, J = 9,0 Hz, 2H), 4,94 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 8,3, 3,4 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,09 - 1,83 (m, 4H), 1,79 - 1,68 (m, 1H). TR = 1,56 min, 98,7 % (Método F); pureza quiral determinada por análisis por SFC quiral (método IV).

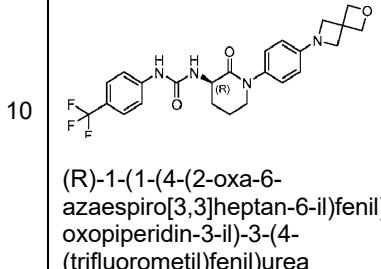
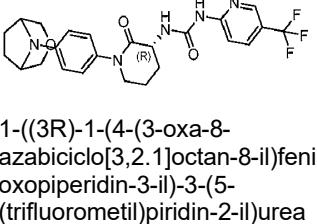
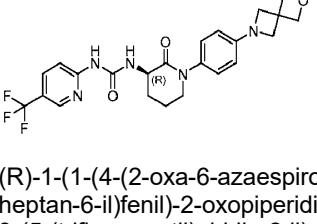
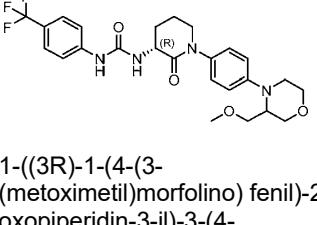
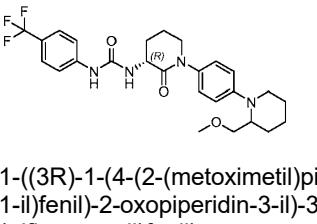
Los ejemplos adicionales de compuestos de esta invención mostrados en la Tabla 1 se prepararon usando combinaciones de los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 o modificaciones de los mismos conocidas para un experto en la materia de la síntesis orgánica.

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS ($M+H^+$)	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	1H RMN
2	<p>(R)-1-(2-oxo-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)phenyl)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea</p>	461,2	Método F, TR = 1,53 min, 99,8 %	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 7,71 - 7,62 (m, J = 9,0 Hz, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 4H), 7,36 - 7,20 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,83 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 - 3,60 (m, 2H), 2,55 - 2,46 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 2,10 - 2,02 (m, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 2H), 1,81 - 1,65 (m, 1H).
3	<p>1-((R)-1-(4-((S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenyl)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea</p>	463,2	Método F, TR = 1,56 min, 96,2 %	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,19 (s, 1H), 7,68 - 7,49 (m, 4H), 7,14 - 6,96 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,56 - 6,39 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,33 - 2,22 (m, 1H), 2,10 - 1,82 (m, 4H), 1,81 - 1,65 (m, 1H).
4	<p>(R)-1-(2-oxo-1-(4-(2-oxopiperidin-1-il)phenyl)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea</p>	475,2	Método F, TR = 1,52 min, 95,7 %	1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (s, 1H), 7,67 - 7,49 (m, 4H), 7,36 - 7,19 (m, 4H), 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 1H), 3,68 (dc, J = 12,0, 5,9 Hz, 2H), 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,39 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 2,06 - 1,94 (m, 2H), 1,91 - 1,75 (m, 5H)

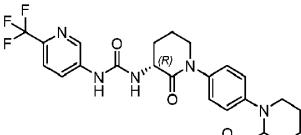
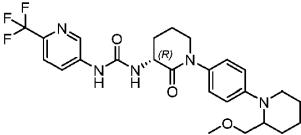
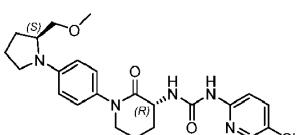
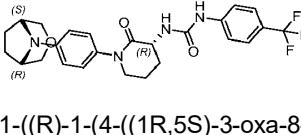
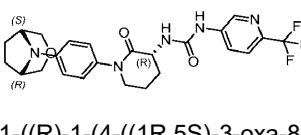
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
5	 1-((R)-1-(4-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	489,2	Método F, TR = 1,71 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,67 - 7,48 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,69 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,58 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,49 - 3,42 (m, 2H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 6H), 1,80 - 1,69 (m, 1H).
6	 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-((R)-1-(4-((R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea	430,2	Método F, TR = 1,16 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 3,58 - 3,56 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 2,08 - 1,83 (m, 4H), 1,79 - 1,66 (m, 1H)
7	 1-((R)-1-(4-((R)-3-metilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea	478,2	Método F, TR = 1,49 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,15 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,94 - 3,86 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,73 - 3,52 (m, 5H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,63 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
8	 1-((R)-1-(4-((S)-3-metilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea	478,2	Método F, TR = 1,49 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,90 (d, J = 120 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,72 - 3,51 (m, 5H), 3,16 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,94 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
9	 (S)-1-(1-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	475,2	Método F, TR = 1,61 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,58 (s, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,26 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 2H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H).

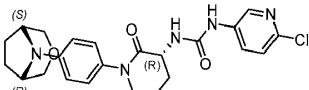
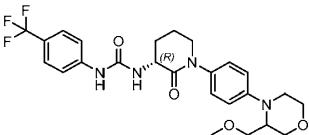
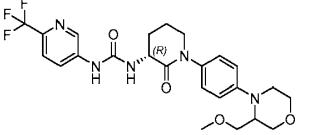
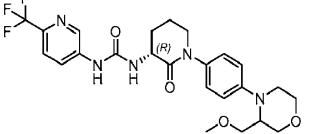
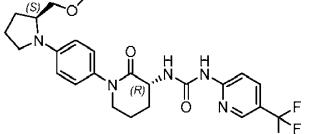
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
10	 (R)-1-(1-(4-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]heptan-6-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	475,2	Método F, TR = 1,61 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,18 (s, 1H), 7,68 - 7,48 (m, 4H), 7,07 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,57 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (dd, J = 12,1, 5,7 Hz, 1H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H)
11	 1-((3R)-1-(4-(3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)urea	490,2	Método F, TR = 1,62 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,43 - 4,26 (m, 1H), 4,13 (s a, 2H), 3,70 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,66 - 3,56 (m, 2H), 3,44 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,02 - 1,83 (m, 6H), 1,82 - 1,72 (m, 1H).
12	 (R)-1-(1-(4-(2-oxa-6-azaespiro [3,3] heptan-6-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)urea	476,2	Método F, TR = 1,51 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, METANOL-d ₄): δ 9,77 (s, 1H), 8,62 - 8,44 (m, 1H), 8,10 - 8,02 (m, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 6,51 - 6,35 (m, 2H), 4,71 (s, 4H), 4,45 - 4,23 (m, 1H), 3,96 (s, 4H), 3,65 - 3,49 (m, 2H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,02 - 1,88 (m, 2H), 1,85 - 1,69 (m, 1H).
13	 1-((3R)-1-(4-(3-(metoximetil)morfolino) fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	507,2	Método F, TR = 1,69 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,34 (s, 1H), 7,70 - 7,45 (m, 4H), 7,20 - 7,05 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 6,96 - 6,83 (m, J = 9,0 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,18 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 2H), 3,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,48 (m, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 4H), 3,15 (dd, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 2,99 (td, J = 1,9, 3,7 Hz, 1H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,04 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,72 (m, 1H).
14	 1-((3R)-1-(4-(2-(metoximetil)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	505,3	Método F, TR = 1,99 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,66 - 7,51 (m, 4H), 7,08 (s a, 2H), 6,89 (s a, 2H), 6,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,28 (dt, J = 11,5, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,61 (s a, 2H), 3,50 (s a, 1H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,22 - 3,16 (m, 3H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,50 (m, 7H).

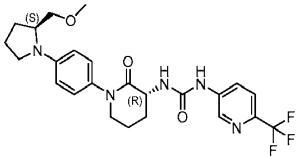
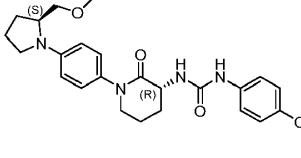
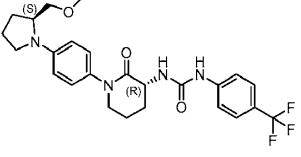
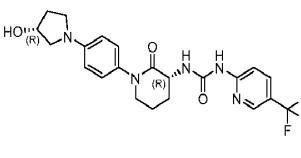
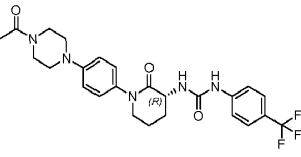
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
15	 1-((3R)-1-(4-(2-(metoximethyl)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluoromethyl)piridin-3-il)urea	506,3	Método F, TR = 1,79 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,65 - 3,58 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,83 - 2,74 (m, 1H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 2H), 1,79 - 1,45 (m, 5H).
16	 1-((3R)-1-(4-(2-(metoximethyl)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluoromethyl)piridin-3-il)urea	506,2	Método F, TR = 1,79 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,04 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 3,96 (s a, 1H), 3,60 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,79 (s a, 2H), 1,71 - 1,50 (m, 5H).
17	 1-(5-cloropiridin-2-il)-3-((R)-1-(4-((S)-2-(metoximethyl)pirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea	485,2	Método F, TR = 1,61 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,12 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,34 - 4,17 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,32 - 2,22 (m, 1H), 2,04 - 1,85 (m, 6H), 1,80 - 1,67 (m, 1H).
18	 1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabaciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)fenil)urea	489,2	Método F, TR = 1,71 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,67 - 7,47 (m, 4H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,69 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,02 - 1,80 (m, 6H), 1,79 - 1,69 (m, 1H).
19	 1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabaciclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluoromethyl)piridin-3-il)urea	490,2	Método F, TR = 1,49 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,42 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,19 - 8,07 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,73 - 3,66 (m, 2H), 3,62 - 3,59 (m, 4H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 2,00 - 1,77 (m, 7H).

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
20	 <p>1-((R)-1-(4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-cloropiridin-3-il)urea</p>	456,2	Método F, TR = 1,29 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,11 (s, 1H), 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,12 (s a, 2H), 3,71 - 3,67 (m, 2H), 3,59 - 3,40 (m, 4H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,00 - 1,81 (m, 6H), 1,80 - 1,69 (m, 1H).
21	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(metoximetil)morfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea</p>	507,2	Método F, TR = 1,69 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 4H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,18 (m, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 5H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,20 - 3,11 (m, 1H), 3,00 (td, J = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 1H).
22	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(metoximetil)morfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea</p>	508,2	Método F, TR = 1,49 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,65 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,39 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,85 (m, 2H), 3,79 (s a, 1H), 3,69 - 3,50 (m, 5H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,93 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 1H).
23	 <p>1-((3R)-1-(4-(3-(metoximetil)morfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea</p>	508,2	Método F, TR = 1,50 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 4H), 3,57 - 3,47 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 4H), 3,17 (dd, J = 9,0, 3,7 Hz, 1H), 3,00 (td, J = 11,9, 3,8 Hz, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 2H), 1,86 - 1,69 (m, 1H).
24	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)urea</p>	492,3	Método F, TR = 1,89 min, 99,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,58 - 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,40 - 4,27 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,06 - 1,85 (m, 6H), 1,83 - 1,70 (m, 1H).

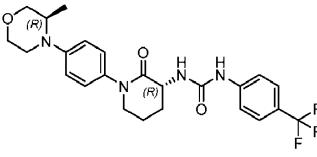
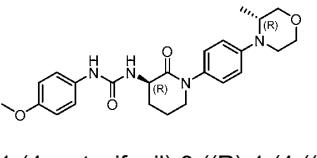
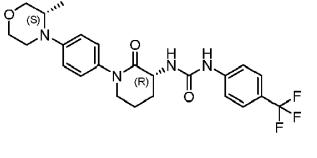
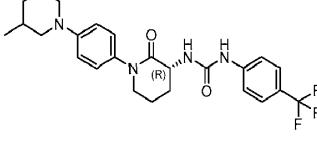
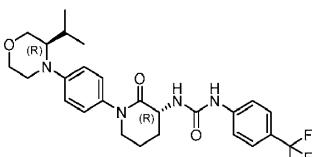
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
25	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(metoximethyl)pirrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)urea</p>	492,3	Método F, TR = 1,78 min, 98,4 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,81 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,65 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 4,36 - 4,20 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,58 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 3,07 - 2,98 (m, 1H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 6H), 1,83 - 1,71 (m, 1H).
26	 <p>1-(4-chlorophenyl)-3-((R)-1-(4-((S)-2-(metoximethyl)pirrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)urea</p>	457,2	Método F, TR = 1,85 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,91 (s, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 2H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,57 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 3,09 - 2,96 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 12,2, 5,6 Hz, 1H), 2,05 - 1,82 (m, 6H), 1,81 - 1,65 (m, 1H).
27	 <p>1-((R)-1-(4-((S)-2-(metoximethyl)pirrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea</p>	491,3	Método F, TR = 1,99 min, 98,7 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,72 - 7,46 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 - 3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 - 3,14 (m, 1H), 3,08 - 2,98 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,06 - 1,83 (m, 6H), 1,81 - 1,67 (m, 1H).
28	 <p>1-((R)-1-(4-((R)-3-hydroxypirrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)urea</p>	464,2	Método F, TR = 1,45 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,93 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,28 (m, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,60 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 1,96 - 1,61 (m, 6H).
29	 <p>(R)-1-(1-(4-(4-acetyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea</p>	504,1	Método F, TR = 1,76 min, 94,8 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H) 7,53 - 7,63 (m, 4H) 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H) 6,66 (d, J = 6,36 Hz, 1H) 4,23 - 4,33 (m, 1H) 3,53 - 3,65 (m, 6H) 3,05 - 3,19 (m, 4H) 2,30 (dd, J = 12,10, 5,99 Hz, 1H) 2,04 (s, 3H) 1,92 - 2,00 (m, 2H) 1,70 - 1,82 (m, 1H).

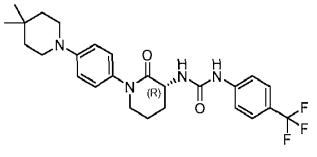
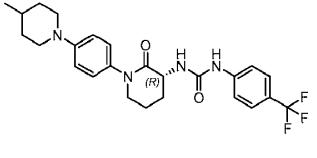
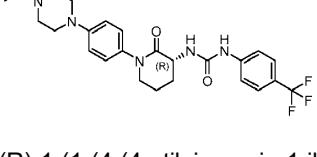
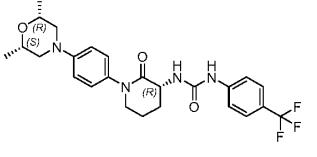
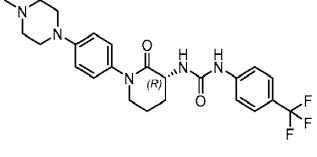
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
30		491,1	Método F, TR = 2,05 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): 89,23 - 9,18 (m, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,64 - 3,56 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 2,83 - 2,82 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 4H), 1,81 - 1,69 (m, 1H), 1,57 - 1,43 (m, 2H).
31		477,1	Método F, TR = 1,83 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,20 (s, 1 H), 7,64 - 7,53 (m, 4 H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,80 Hz, 2 H), 6,66 (d, J = 6,36 Hz, 1 H) 4,81 (d, J = 4,65 Hz, 1 H), 4,31 - 4,23 (m, 1 H), 3,62 - 3,53 (m, 4 H), 3,51 - 3,38 (m, 2 H), 2,71 - 2,61 (m, 1 H), 2,54 (s, 1 H), 2,38 - 2,27 (m, 1 H), 1,99 - 1,91 (m, 3 H), 1,81 - 1,67 (m, 2 H), 1,30-1,18 (m, 1H).
32		477,1	Método F, TR = 1,83 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,21 (s, 1 H), 7,64 - 7,53 (m, 4 H), 7,09 (d, J = 9,05 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 9,05 Hz, 2 H) 6,66 (d, J = 6,60 Hz, 1 H), 4,81 (d, J = 4,89 Hz, 1 H), 4,33 - 4,19 (m, 1 H), 3,66 - 3,54 (m, 4 H), 3,50 - 3,39 (m, 2 H), 2,71 - 2,59 (m, 1 H), 2,53 (s, 1 H), 2,37 - 2,26 (m, 1 H), 2,02 - 1,89 (m, 3 H), 1,80 - 1,70 (m, 2 H), 1,30-1,18 (m, 1H).
33		504,1	Método F, TR = 1,76 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,14 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,97 (s a, 2H), 6,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,34 - 4,21 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,07 (m, 6H), 2,30 (m, 2H), 1,95 (m, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,20 - 1,04 (m, 6H).
34		540,1	Método F, TR = 1,88 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,60 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,16 - 3,09 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,96 (m, 3H), 1,77 (m, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
35	 1-((R)-1-(4-((R)-3-metilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	477	Método F, TR = 2,03 min, 99,21 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,24 - 9,15 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,93 - 6,84 (m, 2H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,94 - 3,79 (m, 2H), 3,73 - 3,49 (m, 6H), 3,05 - 2,94 (m, 1H), 2,37 - 2,24 (m, 1H) 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 3H)
36	 1-(4-metoxifenil)-3-((R)-1-(4-((R)-3-metilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea	439,1	Método F, TR = 1,57 min, 98,37 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 8,57 - 8,52 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 7,16 - 7,09 (m, 2H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,84 - 6,78 (m, 2H), 6,40 - 6,32 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,93 - 3,86 (m, 1H), 3,85 - 3,80 (m, 1H), 3,69 (s, 5H), 3,64 - 3,54 (m, 3H), 3,20 - 3,13 (m, 1H), 3,03 - 2,95 (m, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 3H)
37	 1-((R)-1-(4-((S)-3-metilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	477,1	Método F, TR = 2,012 min , 99,29 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,22 - 9,17 (m, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 4H), 7,15 - 7,10 (m, 2H), 6,92 - 6,86 (m, 2H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 3H), 3,19 - 3,12 (m, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 1H), 2,36 - 2,26 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 2H), 1,01 - 0,96 (m, 3H).
38	 1-((3R)-1-(4-(3-metilpiperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	475,1	Método F, TR = 2,57 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,57-7,59 (m, 4H), 7,09 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,25-4,33 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 4H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,30-2,33 (m, 2H), 1,94-1,96 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 4H), 1,54-1,57 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,40 Hz, 3H).
39	 1-((R)-1-(4-((R)-3-isopropilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	505,2	Método F, TR = 2,39 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H) 7,54 - 7,62 (m, 4H) 7,07 (d, J = 9,00 Hz, 2 H) 6,84 (d, J = 9,00 Hz, 2H) 6,65 (d, J = 6,11 Hz, 1H) 4,22 - 4,31 (m, 1H) 3,89 (d, J = 11,49 Hz, 1H) 3,79 (d, J = 9,05 Hz, 1H) 3,60 (t, J = 6,36 Hz, 2H) 3,45 - 3,54 (m, 3H) 3,39 - 3,25 (m, 2H), 2,25 - 2,35 (m, 2H) 1,90 - 2,00 (m, 2H) 1,80 - 1,66 (m, 1H) 0,95 (d, J = 7,09 Hz, 3H) 0,76 (d, J = 7,09 Hz, 3H).

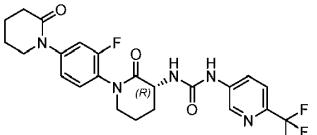
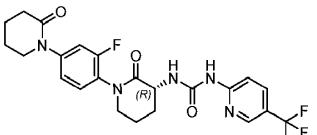
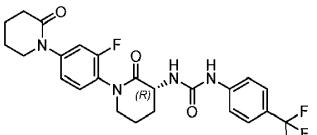
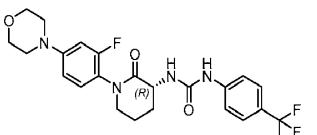
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
40	 (R)-1-(1-(4-(4,4-dimethylpiperidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	489,2	Método F, TR = 2,67 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,26-4,29 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 4H), 2,29-2,33 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,42-1,45 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).
41	 (R)-1-(1-(4-(4-methylpiperidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	475,1	Método F, TR = 2,56 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,56-7,61 (m, 4H), 7,09 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,23-4,31 (m, 1H), 3,58-3,63 (m, 4H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,33-2,33 (m, 1H), 1,94-1,97 (m, 2H), 1,67-1,73 (m, 3H), 1,49-1,54 (m, 1H), 1,21-1,24 (m, 2H), 0,93 (d, J = 6,40 Hz, 3H).
42	 (R)-1-(1-(4-(4-ethylpiperazin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	490,1	Método F, TR = 1,71 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 4H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 1H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,67 (m, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 1H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
43	 1-((R)-1-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	491,1	Método F, TR = 2,15 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,58-7,59 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H), 3,68-3,71 (m, 2H), 3,55-3,61 (m, 4H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,21-2,33 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,77-1,78 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,40 Hz, 6H).
44	 (R)-1-(1-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	476,1	Método F, TR = 2,02 min, 98,9 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 4H), 7,13 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,20 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 4H), 2,67-2,71 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,33 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,74-1,80 (m, 1H).

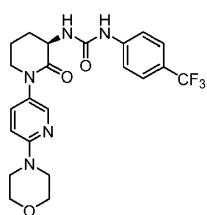
(continuación)

Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
45		461,1	Método F, TR = 2,66 min, 97 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,58-7,59 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 7,20 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 6,80 Hz, 1H), 7,425 - 4,29 (m, 1H), 3,37-3,61 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 4H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,93-1,97 (m, 2H), 1,77-1,78 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 4H), 1,53 - 1,55 (m, 2H).
46		463,1	Método F, TR = 2,22 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 8,80 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,40 Hz, 1H), 4,27-4,30 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 4H), 3,59-3,63 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 4H), 2,28-2,33 (m, 1H), 1,94 - 1,97 (m, 2H), 1,71 - 1,78 (m, 1H).
47		490,2	Método F, TR = 1,48 min, 98,83 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 - 6,71 (m, 3H), 4,30 (dt, J = 11,7, 6,1 Hz, 1H), 4,14 (s a, 2H), 3,70 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,02 - 1,72 (m, 7H).
48		487,3	Método F, TR = 1,64 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 - 7,94 (m, 2H), 7,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,46 - 4,27 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,83 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 - 3,53 (m, 5H), 3,16 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
49		476,2	Método F, TR = 1,43 min, 97,8 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 (s a, 1H), 8,08 - 7,98 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 4H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,76 - 3,62 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 2H), 2,38 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H), 1,91 - 1,77 (m, 5H)

(continuación)

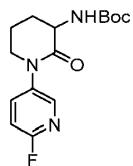
Ej.	Estructura y Nombre	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
50	 (R)-1-(1-(2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(6-(trifluoromethyl)piridin-3-yl)urea	494,2	Método F, TR = 1,36 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,40 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,1 Hz, 1H) 4,37 (dt, J = 11,9, 6,1 Hz, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 4H), 2,40 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 12,1, 5,5 Hz, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,72 (m, 5H).
51	 (R)-1-(1-(2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(5-(trifluoromethyl)piridin-2-yl)urea	494,2	Método F, TR = 1,49 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,77 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,15 - 8,00 (m, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 4H), 2,40 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 5H).
52	 (R)-1-(1-(2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	493,2	Método F, TR = 1,58 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,17 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 3H), 7,38 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,29 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 4H), 2,40 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (dd, J = 12,3, 5,7 Hz, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,84 - 1,75 (m, 5H).
53	 (R)-1-(1-(2-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea	481,2	Método F, TR = 1,72 min, 100,0 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,16 (s, 1H), 7,72 - 7,46 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 2H), 6,67 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,31 (dt, J = 11,7, 6,0 Hz, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 4H), 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 4H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,66 (m, 1H).

Ejemplo 54: (R)-1-(1-(6-Morfolinopiridin-3-yl)-2-oxopiperidin-3-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)urea



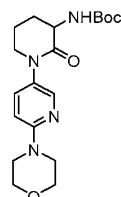
5

Ejemplo 54A: (1-(6-Fluoropiridin-3-yl)-2-oxopiperidin-3-yl)carbamato de terc-butilo



A una solución de (2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (5,0 g, 23 mmol) en DMF (50 ml) a ta se le añadieron 5-bromo-2-fluoropiridina (2,9 ml, 28 mmol), fosfato potásico tribásico (9,9 g, 47 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,41 g, 4,7 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con yoduro de cobre (I) (0,44 g, 2,3 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó usando cromatografía en columna para proporcionar el Ejemplo 54A (3,5 g, 11 mmol, rendimiento del 49 %) en forma de un sólido de color blanco. MS(ESI) m/z: 310,5 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,79 (dd, J = 2,50, 0,50 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93-7,90 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H, J = 8,8, 3,2 Hz), 4,18-4,05 (m, 1H), 4,70-4,55 (m, 2H), 2,10-1,71 (m, 4H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 54B: (1-(6-Morfolinopiridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



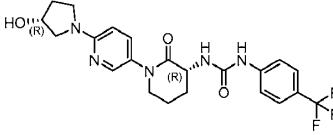
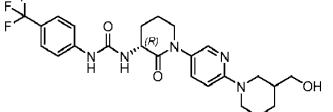
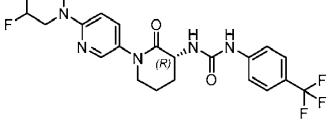
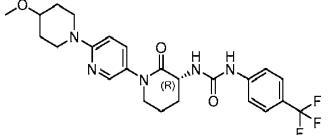
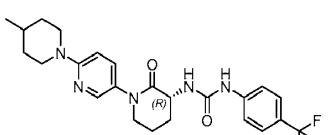
15 A una solución agitada del Ejemplo 54A (1,0 g, 3,2 mmol) en DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadieron morfolina (0,34 g, 3,9 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 130 °C y se agitó durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el compuesto en bruto se purificó usando por cromatografía en columna para proporcionar el Ejemplo 54B (0,50 g, 1,3 mmol, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS(ESI) m/z: 377,5 [M+H]⁺.

Ejemplo 54C: Clorhidrato de 3-amino-1-(6-morfolinopiridin-3-il)piperidin-2-ona

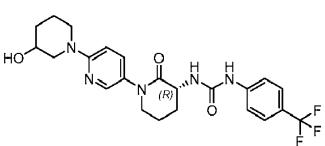
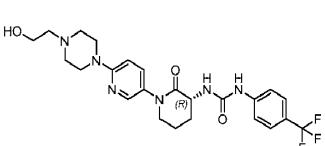
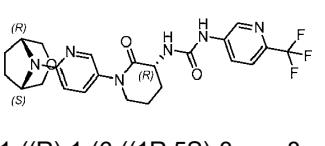
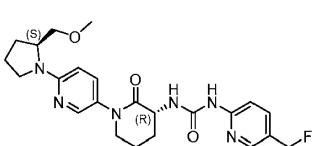
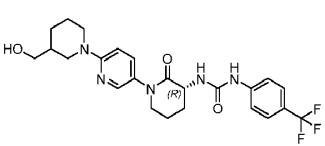
25 A una solución enfriada con hielo del Ejemplo 54B (0,80 g, 2,1 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,3 ml, 21 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante dos horas. El disolvente se evaporó y la muestra se secó a presión reducida para obtener un sólido gomoso. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar el Ejemplo 54C (0,66 g, 2,1 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanquecino. El producto se usó en la etapa posterior sin purificación.

Ejemplo 54: se añadieron secuencialmente TEA (0,20 ml, 1,4 mmol) y 1-isocianato-4-(trifluorometil)benceno (0,15 g, 0,80 mmol) a una solución agitada del Ejemplo 54C (0,20 g, 0,64 mmol) en THF (3 ml) en atmósfera de nitrógeno a ta. La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua enfriada con hielo y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna seguido de HPLC quiral para proporcionar el Ejemplo 54 (18 mg, 0,038 mmol, rendimiento del 5,9 %). MS(ESI) m/z: 464,2 [M+H]⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 4H), 7,50 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,30 (dt, J = 11,6, 6,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,66 (m, 4H), 3,65 - 3,56 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 4H), 2,29 (dd, J = 12,5, 6,1 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,86 - 1,74 (m, 1H). TR = 1,521 min, 97,9 %, (Método F)

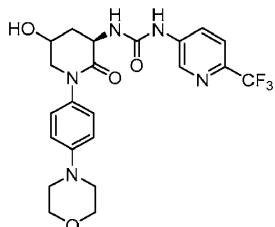
45 Los ejemplos adicionales de compuestos de esta invención que se muestran en la Tabla 2 a continuación se prepararon usando combinaciones de los procedimientos descritos en el Ejemplo 54 o modificaciones de los mismos conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica.

Ej.	Estructura	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	¹ H RMN
55		464	Método F, TR = 1,61 min, 99,3 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 4H), 7,40 (dd, J = 8,93, 2,57 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 4,94 (s a, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,23 - 4,33 (m, 1H), 3,58 (d, J = 5,38 Hz, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 4H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 1,93 - 2,05 (m, 3H), 1,72 - 1,92 (m, 2H)
56		492,1	Método F, TR = 1,85 min, 97,8 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 4H), 7,43 (dd, J = 9,17, 2,57 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 5,38 Hz, 1H), 4,22 - 4,33 (m, 2H), 4,08 - 4,17 (m, 1H), 3,57 - 3,63 (m, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 2H), 2,76 - 2,94 (m, 1H), 2,53 - 2,61 (m, 1H), 2,23 - 2,35 (m, 2H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,64 - 1,85 (m, 3H), 1,59 (s a, 1H), 1,50 - 1,35 (m, 1H).
57		480,2	Método F, TR = 2,06 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 4H), 7,44 (dd, J = 8,93, 2,81 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 4,65 - 4,83 (m, 1H), 4,25 - 4,33 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 3,56 - 3,74 (m, 4H), 3,42 - 3,31 (m, 1H), 2,28 (dd, J = 12,35, 5,75 Hz, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,90 (m, 4H), 1,55 - 1,46 (m, 1H)
58		492,1	Método F, TR = 1,96 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,21 - 9,14 (m, 1H), 8,03 - 7,97 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 4H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 3,81 - 3,60 (m, 3H), 3,31 - 3,21 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,33 - 2,18 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,72 (m, 4H), 1,46 - 1,31 (m, 2H)
59		476,1	Método F, TR = 2,31 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,19 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,54 - 7,64 (m, 4H), 7,42 (dd, J = 9,05, 2,69 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 4,27 - 4,32 (m, 1H), 3,57 - 3,64 (m, 2H), 3,32-3,42 (m, 4H), 2,23 - 2,31 (m, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,70 - 1,65 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 1H), 1,02 - 1,14 (m, 2H), 0,91 (d, J = 6,36 Hz, 3H).

(continuación)

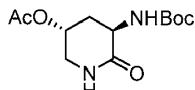
Ej.	Estructura	LCMS (M+H)+	Método de HPLC, TR (min.) y Pureza	¹ H RMN
60	 1-((3R)-1-(6-(3-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	478,1	Método F, TR = 1,78 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,19 (s, 1H), 7,99 (s, 1H) 7,59 (s, 4H), 7,45 (d, J = 10,03 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,07 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 6,60 Hz, 1H), 4,31 (s a, 1H) 4,12 (s a, 1H) 3,95 (d, J = 11,49 Hz, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 2H), 3,49 - 3,31 (m, 2H), 2,88 - 2,93 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,96 - 1,62 (m, 4H) 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,28 - 1,19 (m, 1H).
61	 (R)-1-(1-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	507,1	Método F, TR = 1,63 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,69 Hz, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 4H), 7,46 (dd, J = 9,05, 2,69 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 6,85 Hz, 1H), 4,46 (s a, 1H), 4,26 - 4,34 (m, 1H), 3,57 - 3,66 (m, 2H), 3,51 - 3,57 (m, 2H), 3,44 - 3,49 (m, 5H), 3,42 - 3,31 (m, 3H), 2,44 (t, J = 6,11 Hz, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 1,93 - 2,02 (m, 2H), 1,73 - 1,86 (m, 1H)
62	 1-((R)-1-(6-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea	491,3	Método F, TR = 1,38 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,79 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,61 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 2,92 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,32 - 2,23 (m, 1H), 2,05 - 1,94 (m, 2H), 1,86 - 1,80 (m, 3H), 1,78 - 1,72 (m 2H).
63	 1-((R)-1-(6-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)urea	493,2	Método F, TR = 1,67 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,78 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,16 - 8,01 (m, 2H), 7,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,15 (s a, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 5H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,05 - 1,77 (m, 7H).
64	 1-((3R)-1-(6-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea	492,1	Método F, TR = 1,85 min, 98,1 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 9,20 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,45 Hz, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 4 H), 7,43 (dd, J = 9,05, 2,45 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 9,05 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 6,85 Hz, 1 H), 4,55 (t, J = 5,38 Hz, 1 H), 4,22 - 4,33 (m, 2 H), 4,08 - 4,17 (m, 1 H), 3,57 - 3,63 (m, 2 H), 3,31 - 3,22 (m, 3 H), 2,82 - 2,76 (m, 1 H), 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 1,93 - 2,02 (m, 2 H), 1,64 - 1,85 (m, 3 H), 1,59 (s a, 1 H), 1,50 - 1,35 (m, 1 H), 1,11 - 1,25 (m, 1 H)

Ejemplo 65: 1-((3R)-5-Hidroxi-1-(4-morfolinofenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)urea



5

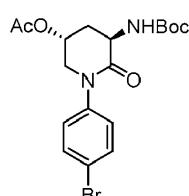
Ejemplo 65A: acetato de trans-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxopiperidin-3-ilo



- 10 Se sintetizó trans-5-hidroxi-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo usando los procedimientos que se encuentran en Gordon, Sandra et al, Farmaco, 52(10), 603-608; 1997. Se añadió anhídrido acético (20 ml, 210 mmol) a una solución de trans-(5-hidroxi-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 35 mmol) en piridina (20 ml) a ta y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida para dar el Ejemplo 65A (8,0 g, 29 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

15

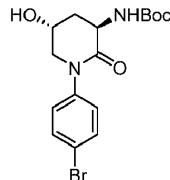
Ejemplo 65B: acetato de trans-1-(4-bromofenil)-5-((terc-butoxicarbonil)amino)-6-oxopiperidin-3-ilo



- 20 Una mezcla del Ejemplo 65A (6,0 g, 22 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (5,3 g, 26 mmol), acetato de cobre (II) (4,8 g, 26 mmol) y TEA (9,2 ml, 66 mmol) en DCM (30 ml) se agitó durante 2 h en un atmósfera de oxígeno a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna (1:4 de acetato de etilo/hexanos) para producir el Ejemplo 65B (3,0 g, 7,0 mmol, rendimiento del 32 %). MS(ESI) m/z: 427,0/429,0 (M+H)⁺.

25

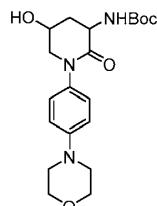
Ejemplo 65C: (trans-1-(4-bromofenil)-5-hidroxi-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



- 30 Se añadió LiOH (0,19 g, 8,0 mmol) a una solución del Ejemplo 65B (3,4 g, 8,0 mmol) en THF/agua (1:1, 30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar los volátiles y se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico. La solución se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep. para producir el Ejemplo 65C (2,0 g, 5,2 mmol, rendimiento del 65 %). MS(ESI) m/z: 385,0/387,0 (M+H)⁺.

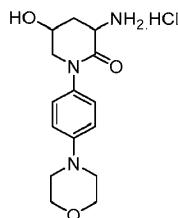
35

Ejemplo 65D: (5-hidroxi-1-(4-morfolinofenil)-2-oxopiperidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada del Ejemplo 65C (0,30 g, 0,78 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadieron morfolina (0,14 g, 0,78 mmol) y Cs_2CO_3 (0,51 g, 1,56 mmol). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con PdOAc_2 (0,017 g, 0,078 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenilo (0,073 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 3 min y se calentó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna para proporcionar una mezcla de enantiómeros trans del Ejemplo 65D (0,12 g, 0,22 mmol, 27,6 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS(ESI) m/z: 392,3 [M+H]⁺.

- 10 Ejemplo 65E: Clorhidrato de 3-amino-5-hidroxi-1-(4-morfolinofenil)piperidin-2-ona



15 A una solución enfriada con hielo del Ejemplo 65D (0,15 g, 0,38 mmol) en 1,4-dioxano (0,5 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (0,96 ml, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó a t a durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un sólido gomoso.

20 El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml) y se secó para proporcionar el Ejemplo 65E (0,12 g, 0,26 mmol, 67 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS(ESI) m/z: 291,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: A una solución enfriada con hielo del Ejemplo 65E (0,10 g, 0,31 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadieron K_2CO_3 (0,11 g, 0,76 mmol) y (6-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamato de fenilo (0,095 g, 0,34 mmol). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a t a y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna seguido de HPLC quiral para dar el Ejemplo 65 (1,5 mg, 0,003 mmol, 1,0 %). MS(ESI) m/z: 480,2 (M+H)⁺; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,43 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,15 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 - 7,04 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 7,02 - 6,86 (m, J = 8,3 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,30 (s a, 1H), 4,68 - 4,46 (m, 1H), 4,17 (s a, 1H), 3,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,73 (s a, 4H), 3,48 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,10 (s a, 4H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,13 - 1,98 (m, 1H); TR = 1,11 min, 93,2 % (Método F). Separación por SFC: Tiempos de retención: Pico 01 = 6 min, Pico 02 = 7,8 min, Pico 03 = 10,7 min y Pico 04 = 13,5 min; Método: Columna/dimensiones: Luxcelulosa-2 (250 X 21,5 mm, 5u); Temperatura: 30 °C; Flujo Total: 70,0 g/min; % de CO₂: 60 %; % de Co-disolvente: 40 % de NH₄OH al 0,2 % en Metanol; Contrapresión: 100 bar.

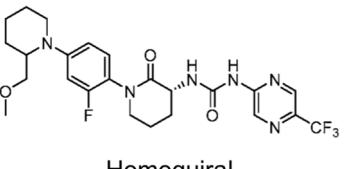
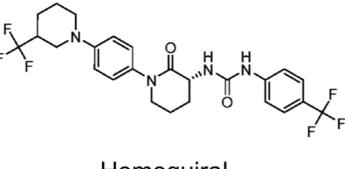
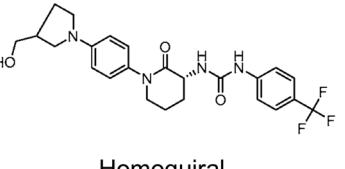
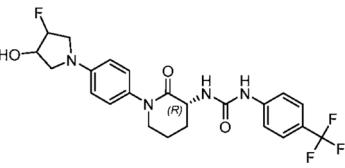
35 Los Ejemplos adicionales de compuestos de esta invención que se muestran en la Tabla 3 a continuación se prepararon usando combinaciones de los procedimientos descritos en ejemplos previos o modificaciones de los mismos conocidas por un experto en la materia de la síntesis orgánica.

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) ⁺	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
66	<p>Homoquiral 1-((3R)-1-(4-(2-(Metoximetil)pirrolidin-1-yl)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(trifluorometil)phenylurea</p>	491,3	Método F, TR = 1,96 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 (s, 1H), 7,67 - 7,51 (m, 4H), 7,12 - 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,62 - 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,41 - 3,38 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (s, 3H), 3,24 - 3,16 (m, 2H), 3,07 - 2,99 (m, 1H), 2,30 (dd, J = 12,6, 6,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 6H), 1,81 - 1,70 (m, 1H).

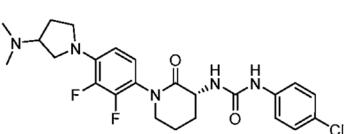
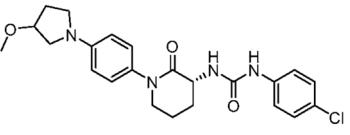
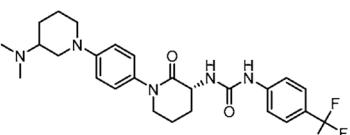
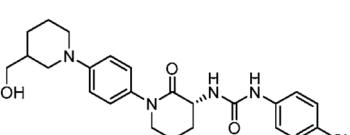
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
67	<p>(R)-1-(1-(4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluoromethyl)pirazin-2-il)urea</p>	485,2	Método F, TR = 1,82 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,16 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,75 - 8,70 (m, 1H), 7,79 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 3,72 - 3,58 (m, 6H), 2,59 - 2,55 (m, 2H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,03 - 1,97 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 1H).
68	<p>(R)-1-(1-(4-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)fenil)urea</p>	483,2	Método F, TR = 2,037 min, 97,7 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,64 - 7,53 (m, 4H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,71 - 3,45 (m, 6H), 2,59 - 2,49 (m, 2H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,02 - 1,89 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H).
69	<p>N-((S)-1-(4-((R)-2-Oxo-3-(3-(4-(trifluoromethyl)fenil)ureido)piperidin-1-il)fenil)pirrolidin-3-il)acetamida</p>	504,3	Método F, TR = 1,662 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 8,19 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,62 - 8,57 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,38 - 4,30 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,63 - 3,54 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,04 (dd, J = 9,5, 4,4 Hz, 1H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,92 (m, 2H), 1,90 - 1,86 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,76 (m, 1H).
70	<p>(R)-1-(1-(4-(3,3-Difluoropiperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)fenil)urea</p>	497,2	Método F, TR = 2,060 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,21 (s, 1H), 7,62 - 7,57 (m, 4H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,45 - 3,42 (m, 2H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 2,28 (dd, J = 12,2, 5,1 Hz, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 4H), 1,82 - 1,73 (m, 3H).

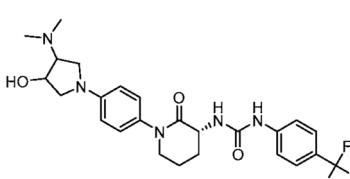
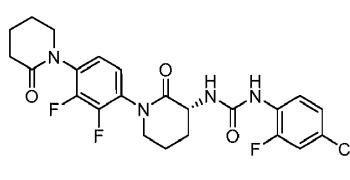
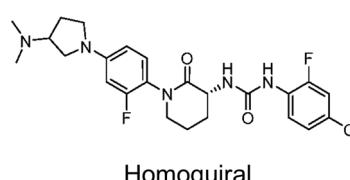
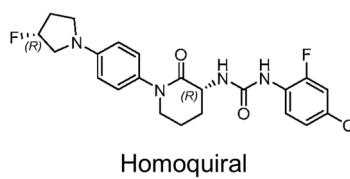
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
71	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-1-(2-Fluoro-4-(metoximethyl)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(5-(trifluorometil)pirazin-2-il)urea</p>	525,3	Método F, TR = 2,065 min, 97,9 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s, 1H), 9,07 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,75 - 8,70 (m, 1H), 7,81 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,76 - 6,65 (m, 2H), 4,38 (dt, J = 12,2, 6,3 Hz, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,47-3,61 (m, 2H) 3,31 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 2,93 - 2,83 (m, 3H), 2,73 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 2,35 - 2,29 (m, 1H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,69 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 3H), 1,47 (m, 1H).
72	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-2-Oxo-1-(4-(3-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)piperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea</p>	529,2	Método F, TR = 2,204 min, 94,9 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,70 - 7,50 (m, 4H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,22 (m, 1H), 3,78 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,52 (m, 3H), 2,79 - 2,59 (m, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,06 - 1,88 (m, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,69 - 1,54 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 1H).
73	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(Hidroximetil)pirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea</p>	477,2	Método F, TR = 1,718 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,22 (s, 1H), 7,66 - 7,53 (m, 4H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,73 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 1H), 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,05 - 1,82 (m, 3H), 1,72 - 1,64 (m, 2H).
74	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-Fluoro-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea</p>	481,2	Método F, TR = 1,692 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,74 - 7,48 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,54 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 55 Hz, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,68 - 3,38 (m, 5H), 3,23 - 3,18 (m, 1H), 2,34 - 2,29 (m, 1H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H).

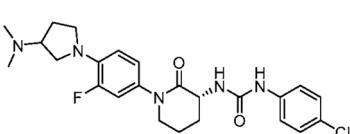
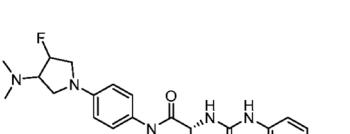
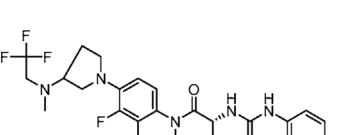
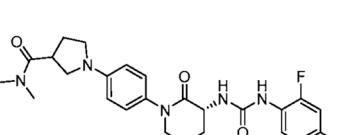
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
75	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(dimethylamino)pirrolidin-1-il)-2,3-difluorophenyl)-2-oxopiperidin-3-urea</p>	492,2	Método F, TR = 1,591 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,67 - 6,47 (m, 2H), 4,39 - 4,22 (m, 1H), 3,61 - 3,39 (m, 5H), 3,27 - 3,22 (m, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,37 - 2,18 (m, 7H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 2H), 1,88 - 1,68 (m, 2H).
76	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(3-methoxypirrolidin-1-il)phenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	443,2	Método F, TR = 1,736 min, 97,5 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,21 (m, 2H), 7,06 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,63 - 6,42 (m, 3H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,15 (m, 6H), 2,31 (dt, J = 11,9, 5,7 Hz, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 1H).
77	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-Dimethylamino)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)fenil)urea</p>	504,3	Método F, TR = 1,532 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,26 (s, 1H), 7,67 - 7,54 (m, 4H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,78 - 3,71 (m, 1H), 3,64 - 3,58 (m, 3H), 3,43 - 3,38 (m 1H), 2,67 - 2,61 (m, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 7H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,85 - 1,71 (m, 2H), 1,60 - 1,49 (m, 1H), 1,42 - 1,30 (m, 1H).
78	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(3-hidroximetil)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-urea</p>	457,3	Método F, TR = 1,564 min, 98,5 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,94 (s, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 7,17 - 7,02 (m, 2H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,34 - 4,17 (m, 1H), 3,68 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 12,0, 10,0 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 2H), 1,84 - 1,64 (m, 4H), 1,55 (d, J = 13,0 Hz, 1H).

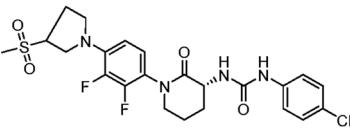
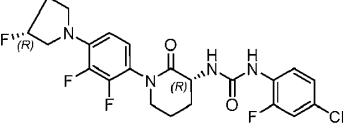
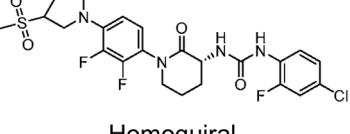
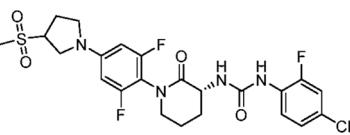
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
79	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3R)-1-(4-(3-(Dimetilamino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)urea</p>	506,3	Método F, TR = 1,515 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,71 - 7,47 (m, 4H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,19 (m, 2H), 3,59 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,54 - 3,43 (m, 2H), 3,12 (dd, J = 9,9, 6,5 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 9,9, 5,3 Hz, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,37 - 2,21 (m, 7H), 2,03 - 1,89 (m, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 1H).
80	 <p>(R)-1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-(1-(2,3-difluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	495,2	Método F, TR = 1,618 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 3,75 - 3,62 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 2,46 - 3,41 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H), 1,95 - 1,72 (m, 5H).
81	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(3-(dimethylamino)pirrolidin-1-il)-2-fluorophenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	492,2	Método F, TR = 1,615 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,16 - 7,02 (m, 2H), 6,50 - 6,26 (m, 2H), 4,40 - 4,24 (m, 1H), 3,60 - 3,42 (m, 4H), 3,26 - 3,17 (m, 1H), 3,04 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 2,89-2,74 (m, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 8H), 2,02 - 1,87 (m, 2H), 1,87 - 1,63 (m, 2H).
82	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((R)-1-(4-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	449,1	Método F, TR = 1,839 min, 94,1 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,75 - 8,70 (m, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 3H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,53-5,39 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 1H), 3,66 - 3,53 (m, 3H), 3,51 - 3,40 (m, 3H), 2,35 - 2,19 (m, 3H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H).

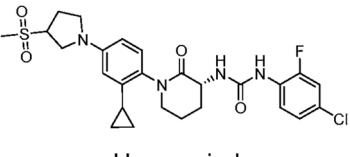
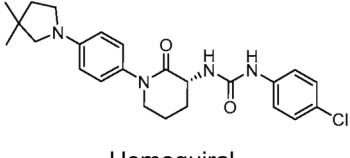
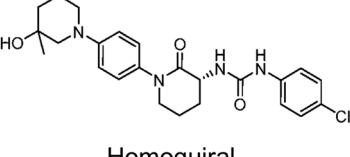
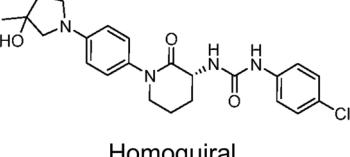
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
83	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3<i>R</i>)-1-(4-(dimethylamino)pirrolidin-1-il)-3-fluorophenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	474,2	Método F, TR = 1,546 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,90 (s, 1H), 7,49 - 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34 - 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,46 - 6,29 (m, 2H), 4,28 (dt, J = 11,6, 5,9 Hz, 1H), 3,59 - 3,47 (m, 2H), 3,47 - 3,40 (m, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 2H), 2,85-2,75 (m 1H), 2,32 - 2,25 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 7H), 2,04 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,65 (m, 2H).
84	 <p>Homoquiral</p> <p>1-((3<i>R</i>)-1-(4-(3-Dimethylamino)-4-fluoropirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-(trifluoromethyl)fenil)urea</p>	508,3	Método F, TR = 1,406 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 4H), 7,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,61 - 5,40 (m, 1H), 4,31 - 4,24 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,64 - 3,51 (m, 3H), 3,41-3,25 (m, 2H), 2,63 - 2,48 (s, 6H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,84 - 1,78 (m, 1H).
85	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3<i>R</i>)-1-(2,3-difluoro-4-(3-(methyl(2,2,2-trifluoroethyl)amino)pirrolidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	560,2	Método F, TR = 2,184 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 6,65 - 6,47 (m, 2H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,66 - 3,43 (m, 4H), 3,43 - 3,34 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,19 - 2,07 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 2H), 1,87 - 1,69 (m, 2H).
86	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-((<i>R</i>)-3-(3-(4-Chloro-2-fluorophenyl)ureido)-2-oxopiperidin-1-il)fenil)-N,N-dimethylpirrolidin-3-carboxamida</p>	502,2	Método F, TR = 1,649 min, 99,3 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (s, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,64 - 3,54 (m, 2H), 3,53 - 3,39 (m, 2H), 3,35 - 3,22 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,23 - 2,01 (m, 2H), 2,01 - 1,83 (m, 2H), 1,79 - 1,67 (m, 1H).

(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
87	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3<i>R</i>)-1-(2,3-difluoro-4-(3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)urea</p>	527,1	Método F, TR = 1,618 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,26 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 2H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 3,74 - 3,72 (m, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 3H), 3,46 - 3,39 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,36 - 2,33 (m, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,82 - 1,75 (m, 1H).
88	 <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((<i>R</i>)-1-(2,3-difluoro-4-(<i>R</i>)-3-fluoropyrrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)urea</p>	485,1	Método F, TR = 1,936 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,67 - 6,49 (m, 1H), 5,41 (d, J = 40,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 1H), 3,77 - 3,46 (m, 6H), 2,33 - 2,15 (m, 3H), 2,03 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 1H).
89	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((3<i>R</i>)-1-(2,3-difluoro-4-(3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)urea</p>	545,1	Método F, TR = 1,680 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 1H), 6,72 - 6,55 (m, 1H), 4,41 - 4,29 (m, 1H), 4,06-4,03 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,47 (m, 3H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,43 - 2,19 (m, 3H), 2,06 - 1,86 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 1H).
90	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((3<i>R</i>)-1-(2,6-difluoro-4-(3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl)phenyl)-2-oxopiperidin-3-yl)urea</p>	545,2	Método F, TR = 1,733 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,05 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 4,11 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,59 (m, 2H), 3,59 - 3,30 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,35 - 2,25 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,67 (m, 1H).

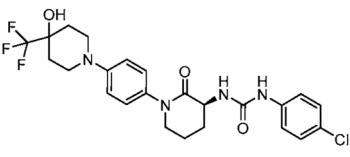
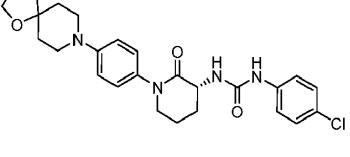
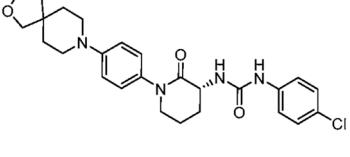
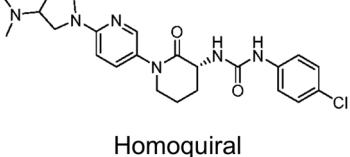
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
91	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chloro-2-fluorophenyl)-3-((3R)-1-(2-cyclopropyl-4-(3-(methylsulfonyl)pirrolidin-1-il)phenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	549,2	Método F, TR = 1,930 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,17 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,15 - 6,10 (m, 1H), 4,32 - 4,28 (m, 1H), 4,14 - 4,00 (m, 1H), 3,64 - 3,46 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 4H), 1,99 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 1,88 - 1,65 (m, 2H), 0,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,82 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 0,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H).
92	 <p>Homoquiral</p> <p>(R)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(1-(4-(3,3-dimethylpirrolidin-1-il)phenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	441,2	Método E, TR = 2,07 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,20 - 9,15 (m, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 6,74 - 6,71 (m, 2H), 4,53 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 3,81 (m, 2H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 3,29 - 3,25 (m, 2H), 2,94 (td, J = 1,8, 3,7 Hz, 3H), 2,23 - 2,18 (m, 2H), 2,06 - 1,99 (m, 3H), 1,37 (m, 6H).
93	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(3-hydroxy-3-methylpiperidin-1-il)phenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	457,2	Método F, TR = 1,8 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,24 - 9,17 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 6,82 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,36 - 3,27 (m, 2H), 3,19 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,94 (td, J = 1,8, 3,8 Hz, 2H), 2,25 - 2,16 (m, 2H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,80 - 1,72 (m, 3H), 1,43 (s, 3H).
94	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(4-(3-hydroxy-3-methylpirrolidin-1-il)phenyl)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	443,1	Método E, TR = 1,5 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 6,79 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,67 (m, 2H), 5,03 (s, 1H), 4,56 - 4,44 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,53 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m, 3H), 2,26 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,91 (m, 1H), 1,61 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
95		455,2	Método F, TR = 1,6 min, 98 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,56 - 6,52 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 2H), 3,89 - 3,84 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 3H), 2,02 - 1,88 (m, 3H), 1,83 - 1,66 (m, 2H).
96		439,1	Método E, TR = 1,76 min, 92 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,08 - 7,03 (m, 2H), 6,56 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 6,52 - 6,45 (m, 2H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,62 - 3,58 (m, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 2,02 - 1,84 (m, 2H), 1,81 - 1,66 (m, 1H), 1,30 - 1,19 (m, 2H), 0,45 (m, 4H).
97		453,2	Método E, TR = 2,4 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 2H), 6,83 - 6,73 (m, 3H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 3,86 - 3,82 (m, 2H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,51 - 3,42 (m, 1H), 3,25 (dd, J = 7,6, 8,6 Hz, 1H), 2,56 - 2,51 (m, 1H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 2H), 2,10 - 1,92 (m, 3H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,76 - 0,64 (m, 2H), 0,48 - 0,39 (m, 2H).
98		449,2	Método E, TR = 1,7 min, 96 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,17 (s, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,07 (m, 2H), 6,61 - 6,53 (m, 3H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 4,26 (td, J = 6,1, 11,4 Hz, 1H), 3,74 - 3,55 (m, 4H), 3,54 - 3,51 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 1H).
99		459,2	Método E, TR = 2,0 min, 98 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 - 8,89 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 2H), 6,96 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,26 (td, J = 5,9, 11,6 Hz, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 2H), 3,52 - 3,41 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,87 - 1,67 (m, 5H), 1,34 (s, 3H).

(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
100	 <p>Homoquiral</p> <p>(R)-1-(4-Chlorophenyl)-3-(1-(4-(4-hidroxi-4-(trifluorometil)piperidin-1-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)urea</p>	511,2	Método E, TR = 1,4 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,92 (s, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,17 - 7,09 (m, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 2H), 6,54 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 4H), 2,99 - 2,94 (m, 2H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 2H), 1,85 - 1,68 (m, 5H).
101	 <p>(R)-1-(1-(4-(1-Oxa-8-azaespiro[4.5]decane-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-chlorophenyl)urea</p>	483,1	Método F, TR = 1,7 min, 99 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 1H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 4H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 4H), 1,69 - 1,48 (m, 7H).
102	 <p>Homoquiral</p> <p>(R)-1-(1-(4-(2-Oxa-8-azaespiro[4.5]decane-8-il)fenil)-2-oxopiperidin-3-il)-3-(4-chlorophenyl)urea</p>	483,2	Método E, TR = 1,2 min, 95 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,42 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,15 (td, J = 6,1, 11,7 Hz, 1H), 3,68 - 3,62 (m, 2H), 3,51 - 3,47 (m, 2H), 3,13 - 2,97 (m, 6H), 2,20 - 2,13 (m, 1H), 1,91 - 1,79 (m, 2H), 1,65 - 1,60 (m, 3H), 1,54 - 1,48 (m, 4H).
103	 <p>Homoquiral</p> <p>1-(4-Chlorophenyl)-3-((3R)-1-(6-(3-dimethylamino)pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2-oxopiperidin-3-ilurea</p>	457,2	Método F, TR = 1,284 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,93 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,35 - 7,21 (m, 2H), 6,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,20 (m, 1H), 3,73 - 3,49 (m, 4H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 3,15 - 3,05 (m, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,32 - 2,08 (m, 8H), 2,04 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,68 (m, 2H).

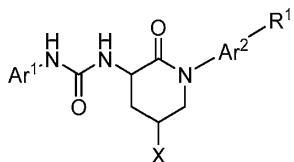
(continuación)

Ej.	Estructura	LCMS (M+H) +	Método de HPLC, TR (min) y Pureza	¹ H RMN
104		490,2	Método F, TR = 1,659 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,25 - 9,20 (m, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,63 - 7,58 (m, 4H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (m, 2H), 4,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,62 (m., 2H), 3,01 - 2,82 (m, 3H), 2,32 - 2,28 (m, 1H), 1,98 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).
105		450,2	Método F, TR = 1,181 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (dt, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,51 - 5,38 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 3,72 (t, J = 13,3 Hz, 1H), 3,67 - 3,50 (m, 4H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 2,08 (m, 1H), 2,05 - 1,85 (m, 2H), 1,83 - 1,68 (m, 1H).
106		448,2	Método F, TR = 1,240 min, 98,2 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,49 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,90 (m, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 2H), 3,52 - 3,39 (m, 4H), 2,31 - 2,27 (m, 1H), 2,12 - 1,82 (m, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 1H).
107		473,2	Método F, TR = 1,968 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,88 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,13 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 6,55 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,31 - 4,22 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,86 - 1,66 (m, 5H).
108		525,2	Método F, TR = 1,662 min, 100 %	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,23 (s, 1H), 7,69 - 7,52 (m, 4H), 7,10 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,66 - 3,51 (m, 4H), 3,46 - 3,40 (m, 1H), 3,33 - 3,30 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,87 (m, 2H), 1,85 - 1,73 (m, 1H).

Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores, y que puede materializarse en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren en todos los aspectos como ilustrativos y no restrictivos, haciendo referencia a las reivindicaciones adjuntas y no a los ejemplos anteriores.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5

donde:

Ar¹ es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo o benzodioxilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi y alquiltio;
 Ar² es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi;
 R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, cicloalquilo, hidroxi, alcoxi, fluoroalcoxi, (R²)(R³)N, alquilcarbonilo, ((R²)(R³)N)carbonilo, alquilsulfonilo y oxo;
 o R¹ es 4-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-il), 1-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptanilo, 2-oxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-il, o 8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octanilo, o tetrahidro-1H-furo[3.4-c]pirrol-5(3H)-ilo; y
 R² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alquilcarbonilo o alquilsulfonilo;
 R³ es hidrógeno o alquilo;
 o NR²R³ tomados juntos se selecciona entre azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre flúor, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y
 X es hidrógeno, flúor, hidroxi o alcoxi;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

2. Un compuesto de la reivindicación 1 donde

Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi y alquiltio;
 Ar² es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi;
 R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, fluoroalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxi, alcoxi, fluoroalcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y oxo; y
 X es hidrógeno, flúor, hidroxi o alcoxi;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

3. Un compuesto de la reivindicación 1 donde Ar¹ es fenilo o piridinilo y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi, flúor y alquiltio.

40

4. Un compuesto de la reivindicación 1 donde Ar² es fenilo o piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, fluoroalquilo, alcoxi y fluoroalcoxi.

45

5. Un compuesto de la reivindicación 1 donde R¹ es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, homopiperazinilo u homomorfolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, flúor, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, hidroxi, alcoxi, fluoroalcoxi, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo y oxo.

50

6. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, un diluyente o un excipiente farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

55

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardíaca en un paciente que lo necesita.

9. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde la enfermedad cardíaca se selecciona entre el grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto

de miocardio, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.

- 5 10. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 en donde el tratamiento es posterior a un infarto de miocardio.