

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 883 701**

(51) Int. Cl.:

**C07D 403/12** (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01) **A61K 31/4015** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 207/273** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2018 PCT/US2018/036635**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18227067**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2018 E 18734735 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.07.2021 EP 3634958**

(54) Título: **Agonistas del receptor 2 del péptido formilado de ciclopropil urea y agonistas del receptor 1 del péptido formilado**

(30) Prioridad:

**09.06.2017 US 201762517259 P**

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

**09.12.2021**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**SMALLHEER, JOANNE M.;**  
**WURTZ, NICHOLAS R.;**  
**VALENTE, MERIAH NEISSEL;**  
**ROSSI, KAREN A. y**  
**KICK, ELLEN K.**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 883 701 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 del receptor 2 del péptido formilado de ciclopripil urea y agonistas del receptor 1 del péptido formilado

**5 Antecedentes de la invención**

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

El receptor 2 del péptido formilado (FPR2) pertenece a un pequeño grupo de receptores acoplados a la proteína G de siete dominios transmembrana que se expresan principalmente por leucocitos fagocíticos de mamífero y se sabe que son importantes en la defensa e 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 del extremo N también se unen a FPR1 y FPR2 humanos. Notablemente, la lipoxina A4 eicosanoide antiinflamatoria, que pertenece a una clase recientemente descubierta de pequeños mediadores de pro-resolución (SPM), se ha identificado como un agonista específico para FPR2 (Ye RD., *et al.*, Pharmacol. Rev., 2009, 61, 119-61).

Los ligandos endógenos de pro-resolución de FPR2, tales como la lipoxina A<sub>4</sub> y la anexina A1, se unen al receptor desencadenando una gran diversidad de cascadas citoplasmáticas tales como el acoplamiento de Gi, la movilización de Ca<sup>2+</sup> y el reclutamiento de β-arrestina. La activación de FPR2 por la lipoxina A<sub>4</sub> 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, linfocitos T y linfocitos 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-1β 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 mejorar 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).

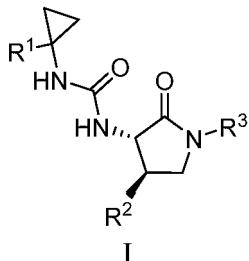
La inflamación crónica forma parte de la vía de patogénesis de numerosas enfermedades humanas y la estimulación de las vías de resolución con agonistas de FPR2 puede tener efectos tanto protectores como reparadores. La lesión por isquemia-reperfusión (I/R) es una característica común de diversas enfermedades asociadas a una alta morbilidad y mortalidad, tales como infarto de miocardio e ictus. La curación no productiva de heridas asociada a la muerte de cardiomiocitos 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 ictus en el cerebro (Gavins FN., *Trends Pharmacol. Sci.*, 2010, 31, 266-76) y una 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, incluyendo: 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). El documento EP3075726 desvela agonistas de FPR2 que son útiles para tratar el infarto de miocardio.

**60 Descripción de la invención**

La invención incluye compuestos de fórmula I, que son agonistas del receptor 2 del péptido formilado (FPR2) y/o agonistas del receptor 1 del péptido formilado (FPR1), composiciones que los contienen y sus usos, por ejemplo, en el tratamiento de aterosclerosis, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades relacionadas.

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I



5

en la que:

R<sup>1</sup> es fenilo, bifenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, 10 isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, azaindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo,

15 benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, bencilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilciclohexiloxi, (trifluoroalcoxi)alcoxi, tetrahidronaftilalcoxi, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilalcoxi, naftilalcoxi, fenilalcoxi, bifenilalcoxi, (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi, (cicloalquil)alcoxi, ((fenil)alcoxi)alcoxi y fenoxy;

20 R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, deuteroalcoxi y haloalcoxi; y

25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que:

30 R<sup>1</sup> es fenilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

35 R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo y alcoxi; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, azindolilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

45 R<sup>2</sup> es fenilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y

R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

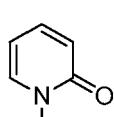
55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo

o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

- 5 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> es fenilo, naftilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tienilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, indolilo, indazolilo, azaindolilo, naftiridinilo, 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxolilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazinilo, oxadiazolilo o tiadiazolilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, fenilo y SO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>.
- 15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>1</sup> se selecciona de fenilo, 4-metilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-cianofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-clorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-fluoro-5-trifluorometilfenilo, 3,5-ditrifluorometilfenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-cloro-3-metilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-cloro-4-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-4-metilfenilo, 2-naftilo, 3-cloro-4-trifluorometilfenilo, 6-metoxi-2-naftilo, 3-metil-5-trifluorometilfenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-metil-5-trifluorometoxifenilo, 3-cloro-5-trifluorometoxi, 2-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 5-cloro-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 6-metil-2-piridilo, 4-metil-2-piridilo, 5-trifluorometil-2-piridilo, 6-fluoro-2-piridilo, 4,6-dimetil-2-piridinilo, 6-metil-2-piridiilo, 5-metil-2-piridilo, 6-cloro-4-metil-2-piridilo, 5-cloro-6-metil-2-piridilo, 6-cloro-2-piridilo, 2-cloro-4-piridinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, 5-metil-2-oxazolilo, 4-metoxi-2-benzotiazolilo, 2-quinolinilo, 4,6-dimetil-2-pirimidinilo, 3-isoquinolinilo, 3-piridazinilo, 6-metoxi-2-benzotiazolilo, 1,7-naftiridin-2-ilo, 6-metil-2-pirazinilo, 1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-ilo, 5-benzotiofenilo, 2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-ilo, 2-benzoxazolilo, 6-cloro-2-quinolinilo, 2-cloro-4-piridinilo, 6-cloro-2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 1-metil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-ilo, 1-metil-1H-indazol-6-ilo, 5-cloro-2-benzoxazolilo, 5-fenil-2-tiazolilo, 6-benzotiazolilo, 2-metil-4-tiazolilo, 4-metil-2-tiazolilo, 1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-ilo, 5-trifluorometoxi-2-benzoxazolilo, 6-trifluorometil-2-benzoxazolilo, 5-metil-2-benzoxazolilo y etoxicarbonilo.
- 30 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, tienilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, indolinilo, indanilo, indanonilo, cromanilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, deuteroalcoxi, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 35 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> es fenilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>2</sup> se selecciona de 2,6-difluoro-4-metoxifenilo, 3-fluoro-5-metoxi-2-piridinilo, 6-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,6-difluoro-4-(metoxi-d3)fenilo, 2,6-difluoro-4-difluorometoxifenilo, 4-bromo-2,6-difluorofenilo y 2,4,6-trifluorofenilo.
- 40 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo o alcoxialquilo;
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo;
- Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, en la que R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, propilo, ciclopropilmetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-hidroxietilo, isobutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo o 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo.
- 50 Para un compuesto de Fórmula I, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluyendo R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Como tal, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.
- 55 A menos que se especifique de otro modo, 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 anular compuesto por 3 a 7 carbonos. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la parte de 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 aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono. Los sistemas anulares bicíclicos 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 anular aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de 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.

5 Heteroarilo incluye piridinonilo N-sustituido:



10 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 a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales pueden prepararse de acuerdo con técnicas orgánicas comunes empleando reactivos disponibles comercialmente.

15 15 Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucouronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

20 20 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.

25 25 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 <sup>13</sup>C y <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales 30 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.

### 35 MÉTODOS BIOLÓGICOS

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 Ca<sup>2+</sup> 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 cadena abajo.

40 45 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 β (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 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.

50 55 El receptor FPR1 se aisló originalmente como un receptor de alta afinidad por péptidos que contienen N-formilmetionina, tales como N-formilmetionina-leucil-fenilalanina (FMLP). La proteína dirige las células fagocíticas y los leucocitos de la sangre de mamífero a sitios de patógenos invasores o tejidos inflamados y activa a estas células para destruir a los patógenos o eliminar desechos celulares.

60 Ensayos de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) de FPR2 y FPR1. Se añadió una mezcla de forskolina

(concentración final 5  $\mu\text{M}$  en el caso de FPR2 o concentración final 10  $\mu\text{M}$  en el caso de FPR1) e IBMX (concentración final 200  $\mu\text{M}$ ) 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  $\mu\text{M}$ . 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  $\mu\text{g/ml}$  de zeocina y 300  $\mu\text{g/ml}$  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 de HTRF cAMP HiRange (Cisbio) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se prepararon soluciones de anti-AMPc conjugado con criptato y 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. Después 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  $\mu\text{M}$  a 0,1 pM representando gráficamente la relación entre la intensidad de fluorescencia desde una emisión de 665 nm con respecto a la intensidad desde la emisión de 590 nm frente a las concentraciones de AMPc. Después 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.

Los Ejemplos ilustrados desvelados 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  $\text{CI}_{50}$  de  $\leq 1 \mu\text{M}$  (1000 nM) en uno de los ensayos. La siguiente Tabla 1 muestra los valores de  $\text{CE}_{50}$  en los ensayos de AMPc de FPR2 y FPR1 medidos para los siguientes ejemplos.

Tabla 1.

Compuesto	$\text{CE}_{50}$ de hFPR1 cAMP ( $\mu\text{M}$ )	$\text{CE}_{50}$ de hFPR2 cAMP2 ( $\mu\text{M}$ )
1	0,82	0,0083
2	0,66	0,033
4	1,0	0,11
8	0,066	0,0057
19	2,3	0,049
26	0,32	0,0064
47	0,27	0,0023
48	0,14	0,0097
50	0,20	0,0017
53	0,43	0,012
63	1,5	0,034
67	0,70	0,063
85	1,6	0,012
94	0,026	0,0015
95	0,019	0,0017
96	0,12	0,0020
110	0,15	0,014
115	0,28	0,025
131	1,0	0,004

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tenían una actividad agonista de FPR2 con valores de  $\text{CE}_{50}$  de  $<0,01 \mu\text{M}$  (10 nM): 1, 17, 21, 22, 30, 32, 35, 36, 37, 38, 43, 44, 47, 48, 54, 61, 86, 94-108 y 128-132.

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tenían una actividad agonista de FPR2 con valores de  $\text{CE}_{50}$  entre 0,01  $\mu\text{M}$  y 0,1  $\mu\text{M}$ : 2, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 24, 25, 28, 31, 34, 39, 40, 41, 42, 45, 46, 49, 50, 51, 53, 58, 59, 62, 65, 66, 67, 68, 72, 73, 74, 76, 79, 81, 82, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 92, 109-123 y 133-140.

Los siguientes Ejemplos se ensayaron en el Ensayo de hFPR2 descrito anteriormente y se encontró que tenían una actividad agonista de FPR2 con valores de  $\text{CE}_{50}$  entre 0,1  $\mu\text{M}$  y 1  $\mu\text{M}$ : 3, 7, 8, 9, 12, 15, 20, 23, 26, 27, 29, 33, 52, 55, 56, 60, 63, 64, 69, 70, 71, 75, 78, 80, 81, 91, 93, 124-127 y 141-142.

#### 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 cardíaca, enfermedades pulmonares incluyendo asma, EPOC,

fibrosis quística, enfermedades neuroinflamatorias incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, ictus y enfermedades inflamatorias crónicas tales como enfermedad inflamatoria del intestino, artritis reumatoide, psoriasis, septicemia y fibrosis renal.

5 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz 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.

10 A menos que se especifique de otro modo, los siguientes términos tienen los significados indicados. El término "paciente" significa un sujeto adecuado para terapia según lo determinado por los expertos 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 expertos en este campo. Los factores de riesgo comunes incluyen, pero sin limitación, la edad, el sexo, el peso, antecedentes familiares, apnea del sueño, consumo 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 (SOP). "Tratar" o "tratamiento" incluyen el tratamiento de un paciente como se entiende por los 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; prevenir la aparición de 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.

25 "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 el suministro 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 saborizantes, 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 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<sup>a</sup> edición, Pharmaceutical Press (2012).

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

40 Las composiciones líquidas suelen estar en intervalos de dosificación unitaria. Generalmente, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml y 100 mg/ml.

45 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedad cardíaca en un paciente.

50 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de enfermedad cardíaca en la que la enfermedad cardíaca se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.

55 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardíaca en la que el tratamiento es posterior al infarto de miocardio.

60 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para dicho uso en el que la enfermedad cardíaca está asociada a insuficiencia cardíaca crónica.

65 Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para dicho uso en el que el tratamiento es para mejorar la curación de heridas del miocardio.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para dicho uso en el que el tratamiento es para mejorar la disminución de la fibrosis miocárdica.

La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos orales y parenterales. Generalmente, 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, el sexo, el estado de salud, la condición médica y el peso del receptor; la naturaleza y extensión de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente; la frecuencia del 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. Generalmente, se requiere más 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.

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.

- 10 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 antiateroscleróticos, agentes antidislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antibesidad, agentes antihiperlipídicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes antirreestenóticos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, 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.
- 15 20 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 de 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), betabloqueantes, 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, captorilo, enalapriilo, lisinopriilo, carvedilolo, metopolol, bisoprolol, serelaxina, espiranolactona, eplerenona, ivabradina, candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.
- 25 30 35 40 Los compuestos de la presente invención también son útiles como patrones o compuestos de referencia, por ejemplo, como control o patrón de calidad, en pruebas o ensayos 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 como referencia 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.

#### 40 MÉTODOS QUÍMICOS

Las abreviaturas, como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1x" para una vez, "2x" para dos veces, "3x" 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 milligramos, "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, "MPa (psi)" para megapascales (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac." para "acuoso", "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "mo" o "μondas" para microondas, "p.f." para punto de fusión, "p" para peso, "MS" o "Espec. de Masas" para espectrometría de masas, "ESI" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alto rendimiento, "LCMS" para cromatografía líquida-espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta resolución, "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, "<sup>1</sup>H" 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 hertzio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son designaciones estereoquímicas conocidas por un experto en la materia.

Ac	Acético
AcOH	ácido acético
ACN (o MeCN)	acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Bn	bencilo
Boc	terc-butil carbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di-terc-butilo

(continuación)

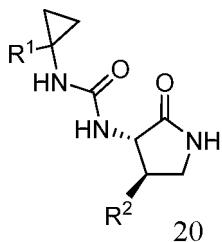
Bu	butilo
dba ( $Pd_2(dbu)_3$ )	dibencilidenacetona
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
Et	etilo
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HBTU	Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
i-Bu	isobutilo
i-Pr	isopropilo
LAH	hidruro de litio y aluminio
Me	metilo
MeOH	metanol
NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-Metilpirrolidona
Ph	fenilo
Pr	propilo
t-Bu	terc-butilo
TBDMS-Cl	t-butildimetilclorosilano
TBDMS	t-butildimethylsilo
TBDPS	t-butildifensilosilo
TBDPS-Cl	t-butildifenilclorosilano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Ts	tosilo

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

5 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 memoria descriptiva. Las variables de los esquemas solo pretenden ilustrar cómo preparar algunos de los compuestos de esta invención.

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

Los compuestos que tienen la Fórmula general I: en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se han definido anteriormente, pueden prepararse por uno o más de los siguientes Esquemas de síntesis.

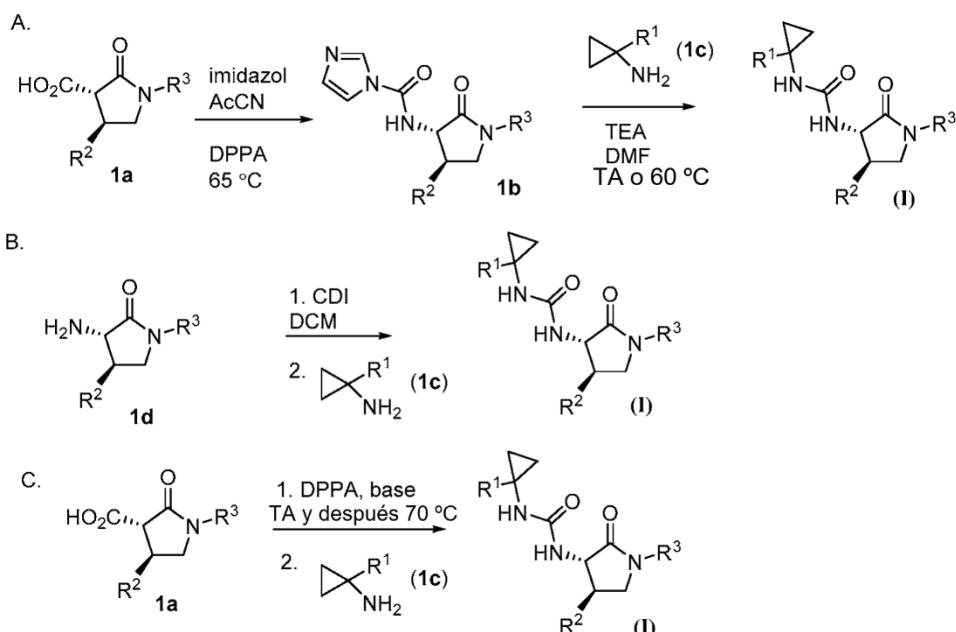


15

Los compuestos de ciclopropilurea de esta invención pueden prepararse mediante las rutas generales descritas en el Esquema 1. Los ácidos carboxílicos de fórmula 1a pueden experimentar una transposición de Curtius en presencia de imidazol a través de la Ruta A para proporcionar intermedios de imidazolcarboxamida 1b. La reacción de 1b con las ciclopripilaminas 1c apropiadas o los clorhidratos de ciclopripilamina correspondientes en presencia de TEA en un

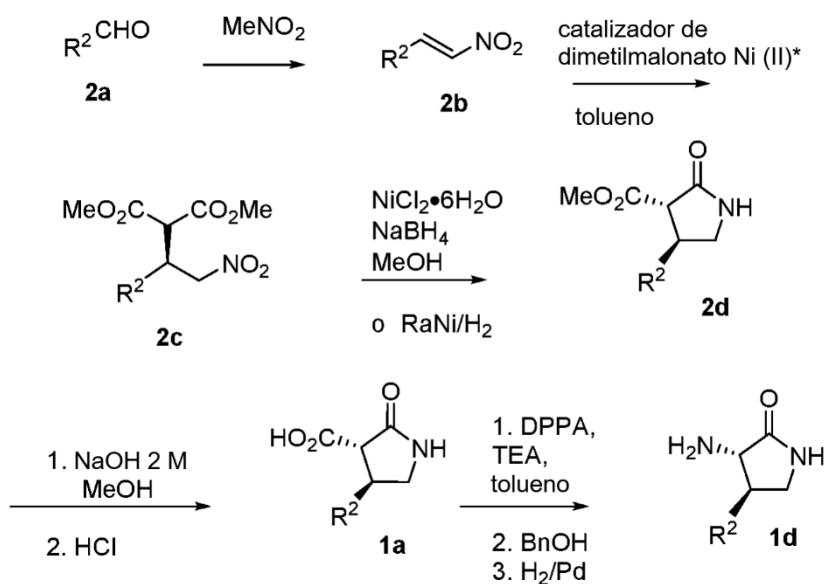
disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura de 25-60 °C proporciona compuestos de urea de esta invención de fórmula (I). Como alternativa, a través de la ruta B, las aminas **1d** se pueden activar con CDI mediante agitación a ta en DCM, y las ciclopropilaminas **1c** pueden añadirse sin aislamiento de la amina activada para formar las ciclopropilureas objetivo. Los intermedios de isocianatos formados en la reacción de Curtius de **1a** también se pueden hacer reaccionar *in situ* con ciclopropilaminas para dar las ureas objetivo en un recipiente como se ilustra en la Ruta C.

Esquema 1



- 10 Los intermedios de ácido carboxílico **1a** pueden prepararse como se describe en el Esquema 2 y como se describe en el documento WO2015/079692. Se condensa un arilo o heteroarilaldehído con nitrometano para proporcionar un nitroalqueno **2b**, que a continuación se condensa con dimetilmalonato para dar el intermedio **2c**. La reducción del grupo nitro con NiCl<sub>2</sub>/NaBH<sub>4</sub> proporciona la amina correspondiente que se cicla en la lactama **2d**. A continuación, la hidrólisis del éster proporciona el intermedio ácido **1a**. Los intermedios ácidos de fórmula **1a** se pueden convertir
- 15 adicionalmente en intermedios de amina **1d** mediante una transposición de Curtius en la que el intermedio de isocianato se atrapa *in situ* con alcohol bencílico. La hidrogenólisis del carbamato de bencilo resultante da el intermedio amina, **1d**.

Esquema 2



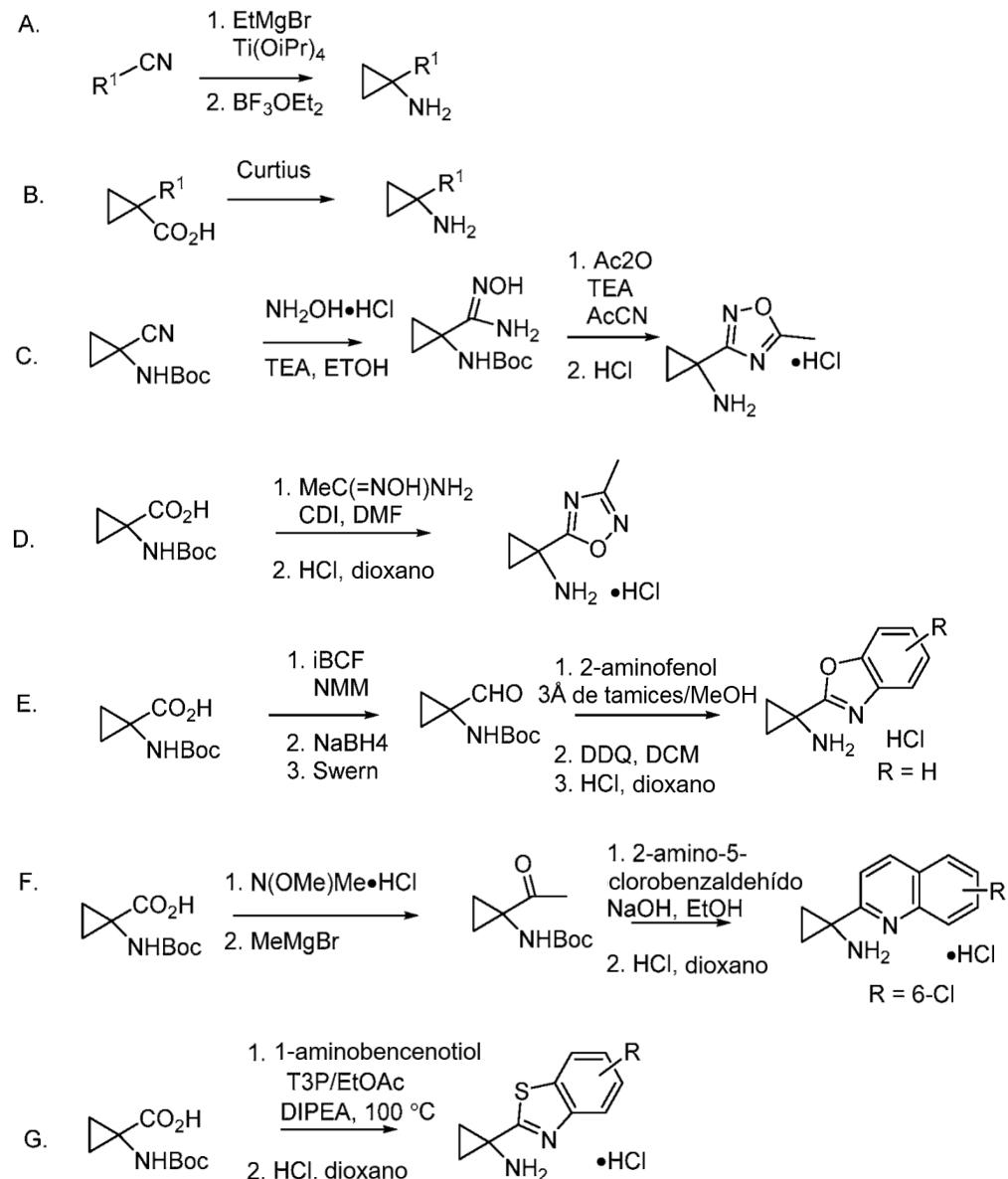
20

\* Bis[S,S]-N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamina] bromuro de níquel (II)

Las ciclopropilaminas de fórmula **1c** están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante diversos métodos conocidos, cuyos ejemplos representativos se muestran en el Esquema 3. El tratamiento de arilo o heteroaril nitrilos **3a** con bromuro de etilmagnesio en presencia de isopropóxido de titanio, seguido de eterato de trifluoruro de boro de acuerdo con el método de Bertus y Szymoniak (J.Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136) proporciona las ciclopropilaminas **1c** necesarias como se describe en el Esquema 2, Ruta A. Los materiales de partida de arilo y heteroarilnitrilo están disponibles comercialmente o se puede obtener a partir de los bromuros correspondientes mediante desplazamiento directo con cianuro de cobre o a través de cianación catalizada por paladio usando métodos conocidos por un experto en la materia. Los bromuros que no están disponibles comercialmente se pueden obtener a partir de las aril o heterarilaminas correspondientes mediante una reacción de Sandmeyer con bromuro de potasio o cobre en condiciones estándar conocidas por un experto en la materia de síntesis orgánica.

Como alternativa, las ciclopropilaminas pueden obtenerse a partir de los ácidos aril o heteroaril ciclopropil carboxílicos correspondientes de fórmula **3d** usando una transposición de Curtius como se describe en el Esquema 3, Ruta B. Además de estos métodos generales, las heteroaril ciclopropilaminas adicionales útiles para la síntesis de los compuestos de esta invención pueden prepararse partiendo de un nitrilo o ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico adecuadamente protegido como se ilustra en el Esquema 2, Rutas C-G y en los siguientes ejemplos. Los grupos protectores de amina adecuados para esta transformación incluyen Boc o Cbz.

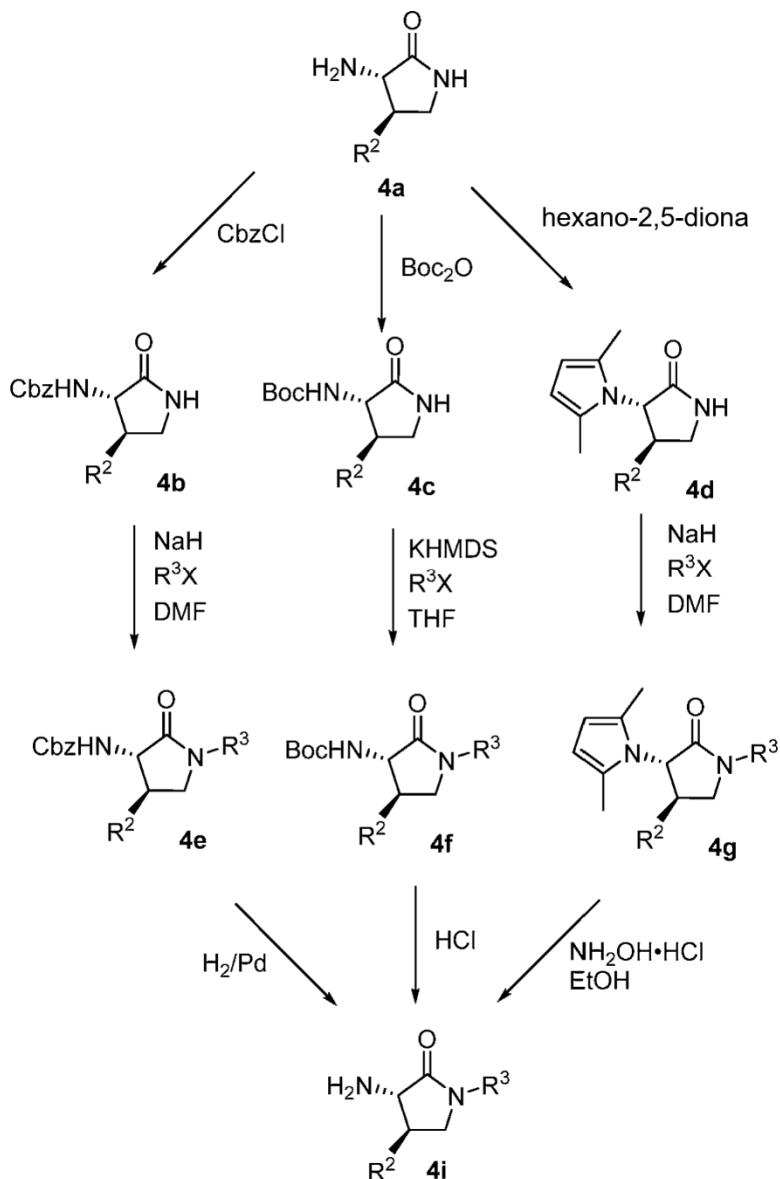
Esquema 3



Los compuestos de esta invención en los que  $\text{R}^3$  es un grupo alquilo o alquilo sustituido pueden prepararse como se

describe en el Esquema 4, en el que el grupo amino de un compuesto de fórmula **4a** se protege primero usando un grupo protector adecuado tal como Boc, Cbz o 2,5-dimetilpirrol o ftalimida para proporcionar los compuestos de fórmula **4b**, **4c** y **4d**, respectivamente. El nitrógeno de lactama se alquila con un bromuro o cloruro de alquilo en presencia de una base tal como hidruro de sodio o hexametilsilazida de potasio a una temperatura de 0 °C a ta para proporcionar los intermedios **4e**, **4f** y **4g**. A continuación, la eliminación del grupo protector proporciona el intermedio de amina **4i** que puede convertirse en compuestos de esta invención siguiendo las etapas descritas en el Esquema 1 para la conversión de la amina **1d** en compuestos de fórmula (I).

Esquema 4



Los siguientes métodos se usaron en los Ejemplos ilustrados, 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 SiO<sub>2</sub> preempaquetados eluyendo bien con gradientes de hexanos y acetato de etilo o bien con DCM y MeOH a menos que se indique otra cosa. La HPLC preparativa de fase inversa se realizó usando columnas C18 con detección UV 220 nm o LCMS prep. eluyendo con gradientes de Disolvente A (agua al 90 %, MeOH al 10 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 10 %, MeOH al 90 %, TFA al 0,1 %) o con gradientes de Disolvente A (agua al 95 %, ACN al 5 %, TFA al 0,1 %) y Disolvente B (agua al 5 %, ACN al 95 %, TFA al 0,1 %) o con gradientes de Disolvente A (agua al 95 %, ACN al 2 %, HCOOH al 0,1 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, HCOOH al 0,1 %) o con gradientes de Disolvente A (agua al 95 %, ACN al 5 %, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, NH<sub>4</sub>OAc 10 mM) o con gradientes de Disolvente A (agua al 98 %, ACN al 2 %, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %) y Disolvente B (ACN al 98 %, agua al 2 %, NH<sub>4</sub>OH al 0,1 %).

Se emplearon métodos LC/MS en la caracterización de los ejemplos. Se realizó un análisis por HPLC/MS analítica de fase inversa en un sistema Waters Acuity acoplado con un espectrómetro de masas Waters MICROMASS® ZQ.

Método A: Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 3 min, con 0,75 min de tiempo de mantenimiento al 100 % de B;

5 visualización UV a 220 nm  
 Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm  
 Caudal: 1,0 ml/min

10 Disolvente A: TFA al 0,1 %, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %  
 Disolvente B: TFA al 0,1 %, agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %

Método B: Gradiente lineal del 0 al 100 % de B durante 3 min, con 0,75 min de tiempo de mantenimiento al 100 % de B;

15 visualización UV a 220 nm  
 Columna: Waters BEH C18 2,1 x 50 mm  
 Caudal: 1,0 ml/min  
 Disolvente A: acetato de amonio 10 mM, agua al 95 %, acetonitrilo al 5 %  
 Disolvente B: acetato de amonio 10 mM, agua al 5 %, acetonitrilo al 95 %

HPLC analítica: Los métodos empleados en la caracterización de los productos de ejemplo se analizaron mediante HPLC analítica de fase inversa: realizada en un sistema de HPLC analítica Shimadzu: que ejecuta el software Discovery VP. TR = tiempo de retención.

25 Método A: Columna SunFire C18 (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y a continuación de 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 B: Columna XBridge Phenyl (3,5 µm C18, 3,0 x 150 mm). Se usó un gradiente de elución (1,0 ml/min) del Disolvente B al 10-100 % durante 12 min y a continuación de 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 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: 0-100 % de B durante 4 minutos, a continuación un mantenimiento de 1 minuto al 100 % de B; 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 de amonio 10 mM; Disolvente B: acetonitrilo al 95 %, agua al 5 % con acetato de amonio 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 4 minutos, a continuación un mantenimiento de 1 minuto al 100 % de B; Flujo: 1,1 ml/min.

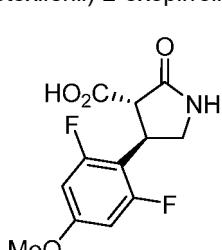
40 40 Se empleó RMN en la caracterización de los ejemplos. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN se obtuvieron con espectrómetros de transformada de Fourier Bruker o JEOL® funcionando a las siguientes frecuencias: <sup>1</sup>H RMN: 400 MHz (Bruker o JEOL®) o 500 MHz (Bruker o JEOL®). <sup>13</sup>C RMN: 100 MHz (Bruker o JEOL®). Los datos espectrales se indican en el formato: desplazamiento químico (multiplicidad, constantes de acoplamiento, número de hidrógenos). Los espectros

45 de <sup>1</sup>H RMN se recogieron en d<sub>6</sub>-DMSO usando una secuencia de supresión de agua, que suprime eficazmente la señal de agua y cualquier pico de protón en la misma región, normalmente entre 3,30-3,65 ppm. 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 <sup>1</sup>H RMN aparecen a 2,49 ppm para CD<sub>2</sub>HSOCD<sub>3</sub>, 3,30 ppm para CD<sub>2</sub>HOD, 1,94 para CD<sub>3</sub>CN y 7,24 ppm para CHCl<sub>3</sub>, y que en los espectros de <sup>13</sup>C RMN

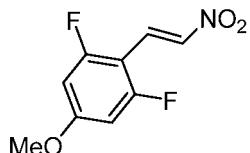
50 aparecen a 39,7 ppm para CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>, 49,0 ppm para CD<sub>3</sub>OD y 77,0 ppm para CDCl<sub>3</sub>. Todos los espectros de <sup>13</sup>C RMN fueron desacoplados de protones.

Los siguientes ejemplos demuestran un alcance parcial de la invención y no pretenden limitar el alcance de la invención.

55 Intermedio 1. Ácido (3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

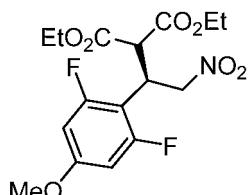


Etapa A. (E)-1,3-difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno:



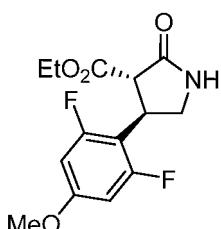
- 5 Se añadió gota a gota una solución de NaOH (0,244 g, 6,10 mmol) en agua (1,50 ml) a -5 °C a una solución de 2,6-difluoro-4-metoxibenzaldehído (1,00 g, 5,81 mmol) y nitrometano (0,313 ml, 5,81 mmol) en MeOH (25 ml). La solución se agitó a -5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1,5 N a 0 °C (10 ml) y se agitó durante 10-15 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x200 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroetanol (1,25 g, 5,36 mmol, 92 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso de color amarillo. Este se recogió en DCM seco (20 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,481 ml, 6,18 mmol) a 0 °C seguido de TEA (1,44 ml, 10,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó (E)-1,3-difluoro-5-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (0,9 g, 81 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa B. 2-(1-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroethyl)malonato de (R)-dietilo:



- 20 A una solución del compuesto de la Etapa A (1,10 g, 5,11 mmol) en tolueno seco (15 ml) se le añadió malonato de dietilo (0,936 ml, 6,14 mmol), y bis[S,S]-N,N'-dibencilciclohexan-1,2-diamina]bromuro de níquel (II) (0,411 g, 0,511 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a ta UN. El disolvente se eliminó al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 2-(1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-nitroethyl)malonato de (R)-dietilo (1,70 g, 4,53 mmol, 89 % de rendimiento) en forma de un líquido gomoso.

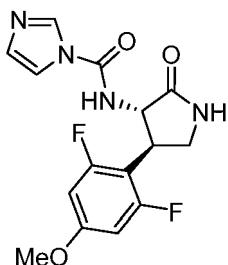
Etapa C. 4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de (3S,4R)-etilo:



- 30 Una solución del compuesto de la Etapa B (19,0 g, 50,6 mmol) en MeOH seco (250 ml) se cargó en un matraz de autoclave y se añadió níquel Raney (13,0 g, 152 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a una presión de hidrógeno de 15 kg con agitación a ta UN. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite, y los sólidos se lavaron con MeOH. A continuación, el filtrado se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de (3S,4R)-etilo (11,2 g, 74 % de rendimiento) en forma de un sólido gomoso de color blanquecino.

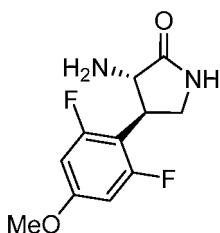
- Intermedio 1. A una solución del compuesto de la Etapa C (8,00 g, 26,7 mmol) en EtOH (80 ml) y THF (32 ml) se le añadió NaOH 1 M (1,28 g, 32,1 mmol) a 0 °C. Despues de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, a continuación a ta durante 3-4 h más. El disolvente se eliminó y el residuo se diluyó con agua (100 ml). La solución acuosa se lavó con MTBE (2x200 ml) y a continuación se acidificó con HCl 1,5 N a 0 °C a pH 1. El sólido de color blanco que precipitó se recogió y se secó para proporcionar el compuesto del título (5,00 g, 66 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco.

- 45 Intermedio 2. N-((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-1H-imidazol-1-carboxamida



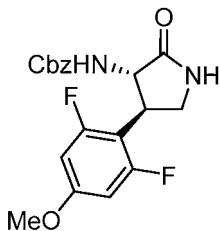
Al Intermedio 1 (300 g, 1,11 mol) se le añadieron acetonitrilo (900 ml) e imidazol (226 g, 3,32 mol) a de 21 °C a 26 °C. La mezcla obtenida se calentó a 32 °C para dar una solución homogénea. La solución homogénea obtenida se añadió 5 gota a gota a una solución de difenilo fosforil azida (548 g, 1,99 mol) en acetonitrilo (450 ml) a 65 °C durante 2 horas y 50 minutos. Después de completar el goteo, la pared del embudo de adición por goteo se lavó con acetonitrilo (150 ml), la solución de lavado se añadió a la solución de reacción, y la solución de reacción se agitó a 65 °C durante 50 minutos. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió trietilamina (448 g, 4,43 mol) a la misma a de 28 °C a 30 °C. Despues de que surgiera un cristal en la misma, la mezcla se agitó a de 28 °C a 29 °C durante 30 minutos. Se añadió 10 agua (1,50 l) a la mezcla obtenida a de 28 °C a 29 °C, y la mezcla se agitó a de 28 °C a 29 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió y se agitó a de 3 °C a 10 °C durante 30 minutos. El sólido precipitado se aisló en un filtro y se lavó 15 con agua (1,50 l), y el disolvente se eliminó. El cristal húmedo obtenido se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (304 g, 82 %). EM (IEN)  $m/z$ : 337 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,38 (1H, t,  $J$  = 9,7 Hz), 3,54 (1H, t,  $J$  = 9,2 Hz), 3,74 (3H, s), 3,93 (1H, c,  $J$  = 9,8 Hz), 4,66 (1H, dd,  $J$  = 11,1, 8,4 Hz), 6,76 (2H, d,  $J$  = 10,7 Hz), 7,03 (1H, t,  $J$  = 1,1 Hz), 7,61 (1H, t,  $J$  = 1,5 Hz), 8,19 (1H, t,  $J$  = 1,1 Hz), 8,33 (1H, s), 8,92 (1H, d,  $J$  = 8,4 Hz).

Intermedio 3. (3S,4R)-3-Amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



20

Etapa A. Éster bencílico del ácido (-)-[(3S\*,4R\*)-4-(4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]carbámico:



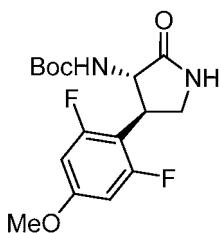
25

Se añadieron trietilamina (4,0 ml) y difenilfosforilazida (6,2 ml) a una solución del Intermedio 1 (6,04 g) en tolueno (128 ml), y la mezcla de reacción se agitó a t a durante 4,5 horas, seguido de calentamiento a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió alcohol bencílico (13,3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. La solución resultante se concentró y el residuo se purificó por chromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,3 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,36 (1H, t,  $J$  = 9,1 Hz), 3,49-3,70 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,42 (1H, dd,  $J$  = 11,5, 8,5 Hz), 5,07 (2H, s), 20,5,16 (1H, s a), 5,98 (1H, s a), 6,89 (2H, d,  $J$  = 7,9 Hz), 7,22 (2H,d,  $J$  = 7,9 Hz), 7,20-7,40 (5H, m). [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -79 (c 0,17, EtOH).

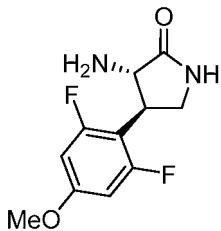
35 Intermedio 3. Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (81 mg) a una solución del compuesto de la Etapa A (810 mg) en etanol (30 ml). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se eliminó por filtración sobre Celite y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por chromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (520 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,22 (1H, t,  $J$  = 8,0 Hz), 3,34-3,43 (2H, m), 3,47 (1H, d,  $J$  = 9,8 Hz), 3,76 (3H, s), 6,74 (2H, d,  $J$  = 11,020 Hz), 7,88 (1H, s). [α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = -90 (c 0,11, EtOH).

40

Intermedio 4. ((3S,4R)-4-(2,6-Difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il) carbamato de *terc*-butilo



Etapa A. (3S,4R)-3-Amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona



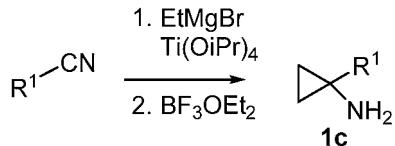
5

El Intermedio 2 (2,78 g, 8,29 mmol) se disolvió en HCl 1 N (16,6 ml, 16,6 mmol), y la solución se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla se enfrió a t a y se añadieron 5,6 g de NaCl sólido, seguido de suficiente agua para disolver la sal. A continuación, la mezcla de reacción se hizo alcalina mediante la adición de una solución de NaOH. El sólido de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el producto de amina (1,73 g, 86 %) que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 4. El compuesto de la Etapa A (1,25 g, 5,15 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadieron TEA (1,44 ml, 10,3 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,79 ml, 7,72 mmol). La mezcla se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico ac. al 5 % y salmuera, a continuación se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el Intermedio 4 (1,53 g, 87 %). MS (ESI) m/z 243,4 ( $\text{M}+\text{H}$ ).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,87 (s, 1H), 6,85 - 6,62 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,45 - 3,32 (m, 2H), 3,26 - 3,19 (m, 1H), 1,74 (s a, 2H).

20

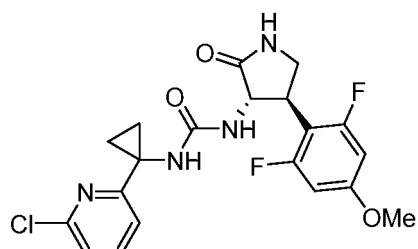
Procedimiento general para la síntesis de ciclopropil aminas **1c** a partir de arilo o heteroarilnitrilos:



25 R<sup>1</sup> = arilo o heteroarilo

El arilo o heteroarilnitrilo (1 equiv.) se disolvió en  $\text{Et}_2\text{O}$  y se añadió isopropóxido de titanio (IV) (1,1 equiv.). La mezcla se enfrió a -50 °C, a continuación se añadió gota a gota una solución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en éter (2,2 equiv.). El baño de refrigeración se retiró, y la reacción se calentó a t a y se agitó durante 1 h. A continuación se añadió cuidadosamente gota a gota eterato de trifluoruro de boro (2,2 equiv.) y la agitación se continuó UN a t a. La mezcla de reacción se diluyó con más cantidad de  $\text{Et}_2\text{O}$ , se inactivó con ~10 ml de HCl 1 M y se agitó hasta que todos los sólidos se disolvieron. Las fases se separaron y la capa de éter se lavó con más cantidad de HCl 1 M. Las capas acuosas combinadas se ajustaron a pH 12 con NaOH ac. al 10 %, a continuación se extrajeron 3x con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. Las aminas en bruto se usaron normalmente sin purificación adicional.

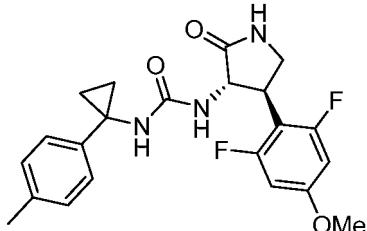
Ejemplo 1. 3-[1-(6-cloropiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea



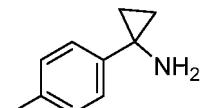
Una mezcla de 1-(6-cloropiridin-2-il)ciclopropanamina, HCl (36,6 mg, 0,178 mmol) y el Intermedio 2 (30,0 mg, 0,0890 mmol) en DMF (0,5 ml) se agitaron durante una noche en DMF (0,5 ml) a 60 °C. La purificación por RP HPLC proporcionó el compuesto del título (25,9 mg, 67 %) MS (ESI) *m/z* 437,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,66 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 7,02 (s a, 1H), 6,73 (d, J=10,9 Hz, 2H), 6,41 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,44 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,74 (m, 4H), 3,52 - 3,32 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 1,33 (s a, 2H), 1,09 (s a, 2H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,38 min (Método B).

Ejemplo 2. 1-[<sup>(3S,4R)</sup>-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4-metilfenil)ciclopropil]urea

10



2A. 1-(p-tolil)ciclopropanamina

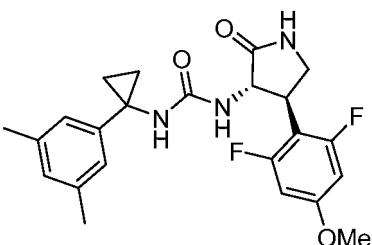


15

A una suspensión de ácido 1-(p-tolil)ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,567 mmol) en DMF (0,284 ml) se le añadió TEA (0,870 ml, 0,624 mmol) seguido de la adición gota a gota de difenilfosforil azida (0,135 ml, 0,624 mmol), y la mezcla se agitó UN a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se añadieron gota a gota agua (12 ml) y HCl 1 N (2,5 ml), y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se extrajo con EtOAc. La capa acuosa se neutralizó con una solución al 10 % de hidróxido sódico a pH 10 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron para dar 2A (20 mg, 24 %). MS (ESI) *m/z* 148 (M+H).

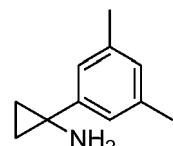
25 Ejemplo 2. El Ejemplo 2 se preparó a partir del Intermedio 2 y 2A usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1. MS (ESI) *m/z* 416,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 6,98 (d, J=7,4 Hz, 2H), 6,92 - 6,77 (m, 3H), 6,72 (d, J=10,8 Hz, 2H), 6,19 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,45 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,15 - 0,92 (m, 4H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,46 min (Método D).

30 Ejemplo 3. 1-[<sup>(3S,4R)</sup>-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3,5-dimetilfenil)ciclopropil]urea



3A. 1-(3,5-dimetilfenil)ciclopropanamina

35

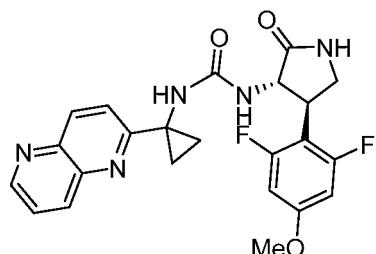


A una solución de 3,5-dimetilbenzonitrilo (250 mg, 1,91 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,614 ml, 2,10 mmol) en Et<sub>2</sub>O (8,74 ml) se le añadió lentamente una solución 3 M de EtMgBr en Et<sub>2</sub>O (1,40 ml, 4,19 mmol) a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a ta durante 1 h. A continuación, se añadió lentamente BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub> (0,483 ml, 3,81 mmol). La mezcla se agitó a ta UN. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de

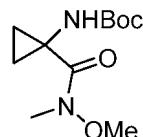
~10 ml de HCl 1 N. Se añadió éter (150 ml) para extraer la capa acuosa. La capa orgánica se lavó de nuevo con HCl 1 N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH al 10 % en peso a pH = 12, a continuación se extrajeron con EtOAc. El disolvente se eliminó para dar 3A en forma de un aceite de color amarillo (179 mg, 58 %). MS (ESI)  $m/z$  162,1 (M+H).

Ejemplo 3. El Ejemplo 3 se preparó a partir del Intermedio 2 y 3A como se ha descrito para el Ejemplo 1. MS (ESI)  $m/z$  430,1 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,89 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 6,18 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,61 - 3,58 (m, 1H), 3,58 (s a, 1H), 3,40 (t a, J=9,0 Hz, 1H), 3,27 (t a, J 9,6 Hz, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,05 (s a, 4H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,66 min (Método D).

Ejemplo 4. 1-[*(3S,4R)*-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(1,5-naftiridin-2-il)ciclopropil]urea

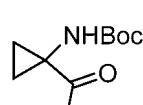


4A. (1-(metoxi(metil)carbamoyl)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo



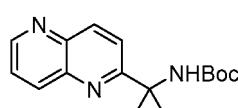
Una mezcla de ácido 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxílico (0,50 g, 2,5 mmol), HATU (1,13 g, 2,98 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,267 g, 2,73 mmol) y DIPEA (2,17 ml, 12,4 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno durante ~2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en NaOH 1 M. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4A en forma de un sólido cristalino incoloro. (0,472 g, 78 %). MS (ESI)  $m/z$  245,5 (M+H).

4B. (1-acetilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo



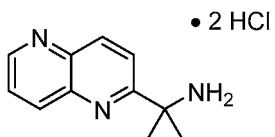
Se disolvió 4A (0,245 g, 1,00 mmol) en THF y la solución se enfrió a 0 °C en un baño de agua con hielo/sal en una atmósfera de nitrógeno. Una solución de bromuro de metilmagnesio, 3 M en éter (1,00 ml, 3,01 mmol) se añadió gota a gota, y la mezcla de reacción se dejó alcanzar la ta y a continuación se agitó UN. La mezcla de reacción se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4B en forma de un sólido cristalino de color blanco, (0,128 g, 64 % de rendimiento). MS (ESI)  $m/z$  200,4 (M+H).

4C. (1-(1,5-naftiridin-2-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

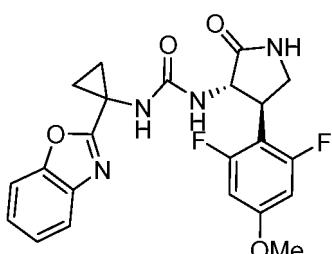


Se disolvió NaOH recién pulverizado (10,6 mg, 0,265 mmol) en etanol (1,0 ml) y se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de (1-acetilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (23,0 mg, 0,115 mmol) y 3-aminopicolinaldehído (14,4 mg, 0,118 mmol) en etanol (1,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a ta. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 4C (22 mg, 67 %) MS (ESI)  $m/z$  286,5 (M+H).

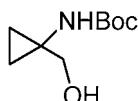
4D. 1-(1,5-naftiridin-2-il)ciclopropanamina, 2 HCl



- 5 Se disolvió 4C (22 mg, 0,077 mmol) en dioxano (0,5 ml) y se añadió una solución de HCl 4 N en dioxano (0,50 ml, 2,0 mmol). Se formó un precipitado gelatinoso espeso que impidió la agitación de la mezcla. La reacción se diluyó con un poco de MeOH (~1 ml) para obtener una solución transparente, que a continuación se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con un poco más de MeOH y se evaporó para proporcionar 4D en forma de un sólido de color blanquecino que se secó UN al vacío y se usó sin purificación adicional (20 mg, 100 %). MS (ESI) *m/z* 186,4 (M+H). El Ejemplo 4 se preparó a partir del Intermedio 2 y 4D como se ha descrito para el Ejemplo 1. MS (ESI) *m/z*: 10 454,4 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,87 (d, *J*=3,05 Hz, 1 H), 8,20 (t, *J*=8,54 Hz, 2 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,69 (dd, *J*=8,54, 3,97 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 6,72 (d a, *J*=10,99 Hz, 2 H), 6,46 (d a, *J*=8,54 Hz, 1 H), 4,47 (t a, *J*=9,77 Hz, 1 H), 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H), 3,36 - 3,44 (m, 1 H), 3,30 (t a, *J*=9,46 Hz, 1 H), 1,59 (d a, *J*=18,01 Hz, 2 H), 1,19 (s a, 2 H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 0,96 min (Método A).
- 15 Ejemplo 5. 3-[1-(1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

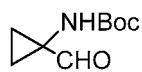


- 20 5A. (1-(hidroximetil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:



- Se disolvió ácido 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocárcico (1,00 g, 4,97 mmol) en DME (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación. Se añadió N-metilmorfolina (0,546 ml, 4,97 mmol) y la mezcla se enfrió a -15 °C.
- 25 Se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (0,653 ml, 4,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min, a continuación se filtró en un matraz de 100 ml enfriado en un baño de agua con hielo/sal. Los sólidos se lavaron con 2 porciones pequeñas de DME, a continuación se añadió rápidamente una solución de NaBH<sub>4</sub> (0,282 g, 7,45 mmol) en agua (2,0 ml) a la mezcla agitada. La agitación se continuó a 0 °C durante ~20 min, a continuación la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo 5A en forma de un aceite transparente que cristalizó después de un periodo de reposo (0,86 g, 92 % de rendimiento) y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 188,4 (M+H).
- 30

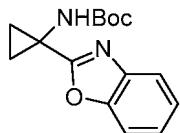
5B. (1-formilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:



- 35 Se añadió gota a gota una solución de DMSO (0,391 ml, 5,51 mmol) en DCM (2,4 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (0,482 ml, 5,51 mmol) en DCM (12 ml) a -70 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó durante 5 min, a continuación se añadió gota a gota una solución de 5A (0,860 g, 4,59 mmol) en DCM (2,4 ml).
- 40 La mezcla se agitó a -70 °C durante 15 min y a continuación se añadió TEA (3,20 ml, 23,0 mmol). Despues de 5 min más a -70 °C, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a ta. La agitación se continuó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua y se vertió en DCM. Las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5B en forma de

un sólido cristalino de color blanco (0,513 g, 60 %). MS (ESI) *m/z* 186,4 (M+H).

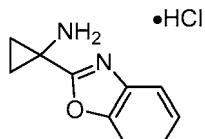
5C. (1-(benzo[d]oxazol-2-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:



5

A una mezcla de 5B (0,15 g, 0,81 mmol) y 2-aminofenol (0,093 g, 0,85 mmol) en MeOH (2,5 ml) en una vial a presión nominal se le añadieron 3A de tamices moleculares (~10-12 gránulos). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno, se tapó y se calentó en un bloque en pastel a 45 °C UN con agitación suave. Los tamices se eliminaron por filtración y el filtrado se evaporó. El residuo se recogió en DCM (2,5 ml) y se añadió DDQ (0,20 g, 0,89 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno a ta, a continuación se inactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl ac. saturado y se diluyó con más cantidad de DCM. Esta mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 5C en forma de un aceite de color pardo oscuro (0,053 g, 24 % de rendimiento). MS (ESI) *m/z* 275,5 (M+H).

5D. 1-(benzo[d]oxazol-2-il)ciclopropanamina, HCl:

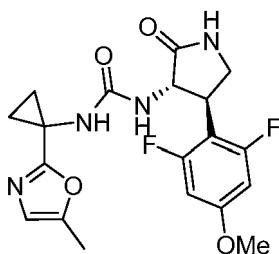


20

Se recogió 5C (0,053 g, 0,19 mmol) en dioxano (1,0 ml) y se añadió HCl 4 N en dioxano (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con un poco de MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar 5D que se secó al vacío y se usó sin purificación en la siguiente etapa. (ESI) *m/z* 175,4 (M+H).

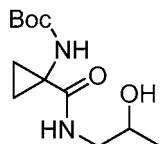
25 Ejemplo 5. Una mezcla del Intermedio 2 (25 mg, 0,074 mmol), 5D (16 mg, 0,074 mmol) y TEA (0,031 ml, 0,22 mmol) en DMF (0,85 ml) se agitó a ta UN. La purificación por RP-HPLC proporcionó el compuesto del título (7,3 mg, 21 %). MS (ESI) *m/z*: 443,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1 H), 7,46 - 7,63 (m, 2 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 6,67 (d a, J=10,99 Hz, 2 H), 6,49 (d a, J=8,24 Hz, 1 H), 4,45 (t a, J=9,61 Hz, 1 H), 3,73 - 3,80 (m, 1 H), 3,32 - 3,45 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H), 3,26 (t a, J=9,46 Hz, 1 H), 1,51 (s a, 2 H), 1,18 - 1,33 (m, 2 H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,39 min (Método C).

Ejemplo 6. 1-[((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-[1-(5-metil-1,3-oxazol-2-il)ciclopropil]urea



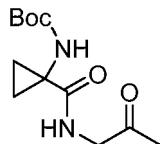
35

6A. (1-((2-hidroxipropil)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:



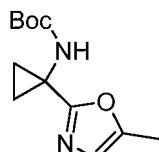
40 Se disolvió ácido 1-((*terc*-butoxicarbonil)amino)ciclopropanocarboxílico (0,200 g, 0,994 mmol) en DMF (5 ml) con agitación en una atmósfera de nitrógeno y se añadieron TBTU (0,383 g, 1,19 mmol) y TEA (0,180 ml, 1,29 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a ta. A continuación se añadió 1-aminopropan-2-ol (0,084 ml, 1,1 mmol) y la agitación se continuó a ta UN. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x), NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron.

45 El producto en bruto 6A se usó sin purificación en la siguiente etapa (0,119 g, 46 %). MS (ESI) *m/z* 257,5 (M+H).

6B. (1-((2-oxopropil)carbamoil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

5 Se disolvió 6A (0,119 g, 0,461 mmol) en DCM (4 ml) y se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,293 g, 0,691 mmol). La mezcla se agitó a t a durante 1 h. La reacción se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado y se añadió más cantidad de DCM. Las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 6B (0,118 g, 100 %), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 257,5 (M+H).

10

6C. (1-(5-metioxazol-2-il)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo

15 15 Se disolvió 6B (0,118 g, 0,460 mmol) en THF (2,0 ml) en un vial para microondas de 5 ml y se añadió reactivo de Burgess (0,132 g, 0,552 mmol). El vial se lavó abundantemente con nitrógeno y se tapó. El vial se puso en un bloque en pastel precalentado a 100 °C y se calentó durante 5-10 min. Se añadió una alícuota adicional de reactivo de Burgess (0,132 g, 0,552 mmol). El vial se tapó de nuevo se volvió a calentar a 100 °C durante 10-15 min más. La reacción se enfrió a t a, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 6C (63 mg, 57 % de rendimiento). MS (ES) *m/z* 239,1 (M+H).

20

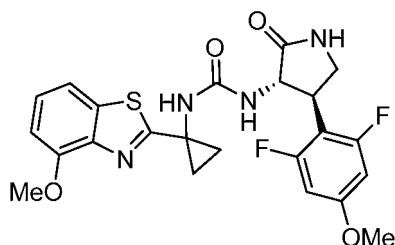
## 6D 1-(5-metioxazol-2-il)ciclopropanamina, HCl

25

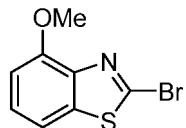
6D se preparó a partir de 6C usando el procedimiento descrito para 50D. MS (ES) *m/z* 139,1 (M+H).

30 El Ejemplo 6 se preparó a partir del Intermedio 2 y 6D como se ha descrito para el Ejemplo 1. MS (ESI) *m/z* 407,1 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 6,69 (d a, J=10,99 Hz, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 6,33 (d a, J=8,24 Hz, 1 H), 4,44 (t a, J=9,61 Hz, 1 H), 3,67 - 3,77 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H), 3,33 - 3,46 (m, 1 H), 3,25 (t a, J=9,61 Hz, 1 H), 2,16 (s, 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 2 H), 0,94 - 1,12 (m, 2 H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,24 min (Método B).

35 Ejemplo 7. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1 -(4-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]urea

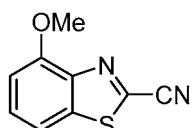


40 7A. 2-bromo-4-metoxibenzo[d]tiazol



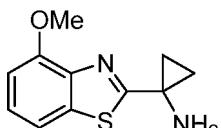
A una suspensión de 4-metoxibenzo[d]tiazol-2-amino (0,620 g, 3,40 mmol) y p-TSA monohidrato (1,96 g, 10,3 mmol) en acetonitrilo (20 ml) a 10 °C se le añadió gota a gota una solución de NaNO<sub>2</sub> (0,475 g, 6,88 mmol) y KBr (1,13 g, 9,46 mmol) en agua (5 ml) durante un periodo de 25 min. La reacción se agitó a 10 °C durante 10 min, a continuación se dejó calentar hasta la ta y se agitó durante 2,0 h. A la mezcla de reacción se le añadió bicarbonato sódico (pH a 9,0), agua y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ac. saturado, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para dar 7A (0,56 g, 67 % de rendimiento) en forma de un sólido de color ligeramente amarillo. MS (ESI) m/z: 244,0/246,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,37 (m, 2H), 6,92 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H).

7B. 4-metoxibenzo[d]tiazol-2-carbonitrilo



Un vial para microondas se cargó con cianuro de cobre (I) (89 mg, 0,99 mmol) y 7A (220 mg, 0,91 mmol) en DMF (0,45 ml). La mezcla se calentó a 200 °C durante 30 min en un reactor de microondas. La solución de color negro resultante se diluyó con EtOAc (~100 ml) y se filtró, y el filtrado se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 7B (68 mg, 40 %). MS (ESI) m/z 191,0 (M+H).

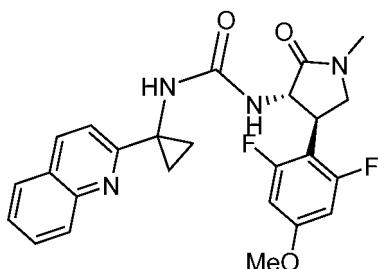
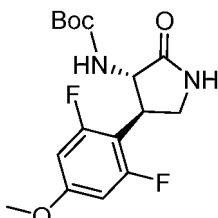
7C. 1-(4-metoxibenzo[d]tiazol-2-il)ciclopropanamina



7C se preparó a partir de 7B siguiendo el procedimiento general para la síntesis de ciclopropil aminas descrito anteriormente. A una solución de 7B (68,0 mg, 0,360 mmol) y Ti(O*i*Pr)<sub>4</sub> (115 µl, 0,393 mmol) en Et<sub>2</sub>O (1640 µl) se le añadió lentamente una solución 3 M de EtMgBr en Et<sub>2</sub>O (262 µl, 0,786 mmol) a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla se calentó a ta durante 1 h. A continuación se añadió lentamente BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (91,0 µl, 0,720 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 días. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de ~10 ml de HCl 1 N. Se añadió más cantidad de éter para extraer la capa acuosa. La capa orgánica se lavó de nuevo con HCl 1 N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH ac. al 10 % a pH = 12, a continuación se extrajeron con EtOAc. El disolvente se retiró del último extracto para dar 7C que se usó sin purificación adicional, (28,5 mg, rendimiento del 36 %). MS (ESI) m/z 221,0 (M+H).

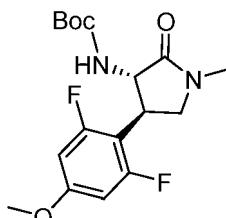
Ejemplo 7. El compuesto del título se preparó a partir del Intermedio 2 y 7C usando el procedimiento descrito para el Ejemplo 1. MS (ESI) m/z 489,06 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,48 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (t, J=8,1 Hz, 1H), 6,97 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,71 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,50 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,44 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 - 3,36 (m, 1H), 3,30 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 1,65 - 1,47 (m, 2H), 1,33 - 1,17 (m, 2H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,32 min (Método D).

Ejemplo 8. 1-[*(3S,4R)*-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea

8A. ((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo

5

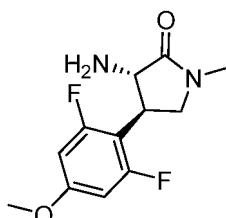
El Intermedio 3 (0,40 g, 1,6 mmol) se disolvió en THF (8,3 ml) y se añadieron TEA (0,92 ml, 6,6 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (0,54 g, 2,5 mmol). La mezcla se agitó UN en una atmósfera de nitrógeno a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La capa ac. se extrajo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con ácido cítrico ac. al 5 % y salmuera, a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por chromatografía ultrarrápida para proporcionar 8A en forma de una espuma de color blanco. (0,51 g, 90 %). MS (ESI) *m/z* 343,3 (M+H).

8B. ((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo.

15

Se disolvió 8A (0,51 g, 1,5 mmol) en THF (7,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la solución se enfrió a 0 °C. Una solución de KHMDS 1 M en THF (1,5 ml, 1,5 mmol) se añadió gota a gota con agitación, seguido después de ~5 min de la adición gota a gota de Mel (0,14 ml, 2,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante ~1 h, a continuación UN a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por chromatografía ultrarrápida para proporcionar 8B (0,39 g, 73 %) contaminado con un poco de producto dimetilado. El producto se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 357,3 (M+H).

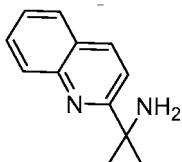
25 8C. (3S,4R)-3-amino-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metilpirrolidin-2-ona



30 Se disolvió 8B (0,16 g, 0,45 mmol) en una mezcla de dioxano (1,0 ml) y HCl 4 N en dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol). La solución se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH y se evaporó. El residuo se disolvió de nuevo en DCM y se agitó con una solución ac. 1,5 M de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> durante 1 h. Las fases se separaron, y la capa ac. se extrajo con DCM (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 8C en forma de un sólido de color blanco que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 257,2 (M+H).

35

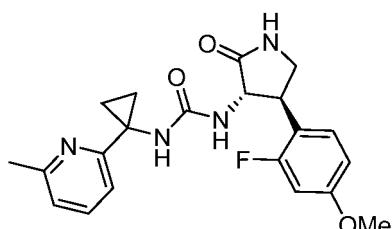
8D. 1-(quinolin-2-il)ciclopropanamina



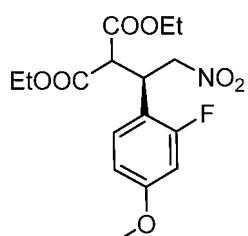
- 5 A una solución de quinolin-2-carbonitrilo (250 mg, 1,62 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,523 ml, 1,78 mmol) en Et<sub>2</sub>O (7,4 ml) se le añadió lentamente una solución 3 M de EtMgBr en Et<sub>2</sub>O (0,119 ml, 3,57 mmol) a -50 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a t a durante 1 h. Se añadió lentamente BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (0,411 ml, 3,24 mmol). La mezcla se agitó a t a UN. La reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de ~10 ml de HCl 1 N y se añadieron 150 ml de éter para extraer la capa acuosa. La capa orgánica se lavó de nuevo con HCl 1 N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con NaOH al 10 % en peso a pH = 12, a continuación se extrajeron con EtOAc.
- 10 10 El disolvente se evaporó para dar el producto en bruto 8D en forma de un residuo oleoso de color pardo oscuro (235 mg, 79 %). MS (ESI) *m/z* 185,2 (M+H).

Ejemplo 8. Se añadió CDI (14 mg, 0,086 mmol) a una solución de 8C (20 mg, 0,078 mmol) en DCM (0,2 ml), y la mezcla se agitó durante ~5 min a t a en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió una solución de 8D (16 mg, 0,087 mmol) en DCM (0,10 ml) junto con 0,10 ml más de DCM como enjuague. La agitación se continuó UN a t a. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título (6,0 mg, 16 %). MS (ESI) *m/z*: 467,0 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,15 (s a, 2 H) 1,47 - 1,66 (m, 2 H) 2,79 (s, 3 H) 3,28 - 3,48 (m, 1 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,48 (t a, J=9,21 Hz, 1 H) 6,52 (d a, J=8,25 Hz, 1 H) 6,75 (d a, J=10,94 Hz, 2 H) 7,19 (s a, 1 H) 7,43 (d a, J=7,32 Hz, 1 H) 7,49 (t a, J=7,45 Hz, 1 H) 7,67 (t a, J=7,66 Hz, 1 H) 7,80 (d a, J=8,33 Hz, 1 H) 7,90 (d a, J=8,08 Hz, 1 H) 8,17 (d a, J=8,50 Hz, 1 H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,11 min (Método C).

Ejemplo 9. 1-[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea



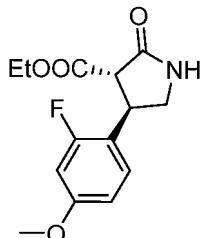
- 25 9A. (E)-2-fluoro-4-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno
- 30 Se disolvió 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (10 g, 65 mmol) en formiato de 2-hidroxietanaminio (7,0 g, 65 mmol) y se añadió nitrometano (11 ml, 0,20 mol). La mezcla de reacción resultante se agitó a t a durante 10 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar 9A (8,0 g, 63 % de rendimiento) en forma de un sólido de color naranja.
- 35 9B. 2-(1-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-nitroethyl)malonato de (R)-dietilo



- 40 A una solución de 9A (2,00 g, 10,1 mmol) en tolueno seco (10 ml) se le añadieron malonato de dietilo (1,55 ml, 10,1 mmol) y (3aS,3'aS,7aS,7'aS)-1,1',3,3'-tetrabencil-2,2-dibromo-hexadecahidro-2,2'-espirobi[ciclohexa[d]1,3-diaza-2-niquelaciclopentano] (0,407 g, 0,507 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a t a durante 15 h. La

purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 9B (3,0 g, 66 % de rendimiento).

9C. 4-(2-Fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxilato de (3S,4R)-etilo



5

A una solución de 9B (2,8 g, 7,8 mmol) en metanol (20 ml) se le añadió cuidadosamente una aleación de aluminio-níquel (2,0 g, 24 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 1,96 MPa (284 psi) de hidrógeno a ta durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y los sólidos se lavaron con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 9C (2,0 g, 73 % de rendimiento) en forma de un líquido incoloro.

9D. Ácido (3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico

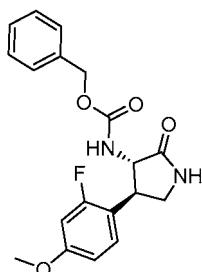


15

A una solución de 9C (2,0 g, 7,1 mmol) en EtOH (20 ml) y THF (6 ml) se le añadió NaOH (7,1 ml, 7,1 mmol) a 0 °C. Después de la finalización de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación a ta durante 3-4 h. El disolvente se eliminó completamente, y la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y la capa acuosa se lavó con MTBE (2x20 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó con HCl 1,5 N a 0 °C a pH 1. El sólido de color blanco que precipitó se recogió por filtración y se secó al vacío durante 15 h para proporcionar 9D (1,2 g, 4,6 mmol, 65 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. MS (ESI) *m/z* 254,1 (M+H).

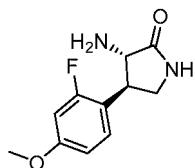
9E. ((3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de bencílico

25



A una solución de 9D (0,80 g, 3,2 mmol) en tolueno (30 ml) se le añadieron TEA (0,48 ml, 3,5 mmol) y difenilfosforil azida (0,75 ml, 3,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 4,5 h, a continuación se calentó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadió alcohol bencílico (1,6 ml, 16 mmol). Después, la mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera sucesivamente, a continuación se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar 9E (0,35 g, 26 %). MS (ESI) *m/z* 359,2 (M+H).

35 9F. (3S,4R)-3-amino-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)pirrolidin-2-ona

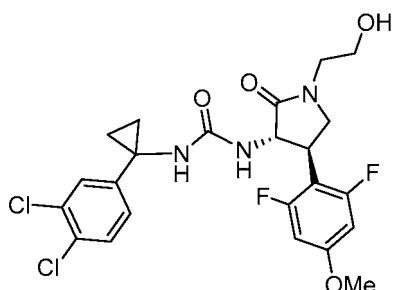


5 A una solución purgada con nitrógeno de 9E (350 mg, 0,98 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió Pd/C (35 mg, 0,33 mmol), y la mezcla se agitó en un globo de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y los sólidos se lavaron con metanol. El filtrado se evaporó para dar 9F (190 mg, 87 %) en forma de un sólido de color blanquecino. MS (ESI)  $m/z$  225,2 (M+H).

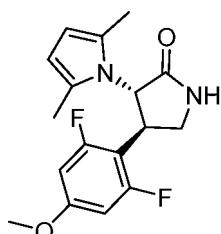
10 Ejemplo 9. A una solución enfriada a 0 °C de 1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropanamina (60 mg, 0,40 mmol) y TEA (0,34 ml, 2,4 mmol) en THF (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (48 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 9F (50 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,14 ml, 0,81 mmol) en DCM (2 ml) y la agitación se continuó a 0 °C durante 15 min más y a continuación a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó, y el residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título (3,9 mg, 2,3 %). MS (ESI)  $m/z$  399,0 (M+H).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (s, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,04 (d,  $J$ =7,8 Hz, 1H), 6,94 (d,  $J$ =7,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,72 (m, 3H), 6,25 (d,  $J$ =9,0 Hz, 1H), 4,46 (dd,  $J$ =11,1,8,9 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,02 (s, 2H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,11 min (Método B).

15 Ejemplo 10. 3-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

20



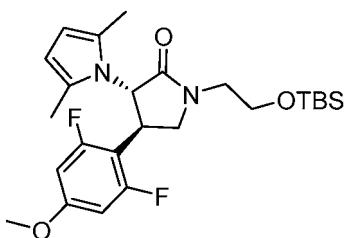
10A. (3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirrolidin-2-ona



25

El Intermedio 3 (0,300 g, 1,24 mmol) se disolvió en MeOH (8,0 ml), y la solución se agitó a ta en una atmósfera de nitrógeno mientras se añadieron gota a gota 2,5-hexanodiona (0,146 ml, 1,24 mmol) y ácido acético (0,071 ml, 1,2 mmol). A continuación, la mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C con agitación UN. La solución de reacción se evaporó para eliminar el MeOH. Se añadió NaOH 1 M al residuo, y la mezcla se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 10A en forma de una espuma de color blanco. (0,318 g, 80 %). MS (ESI)  $m/z$  321,5 (M+H).

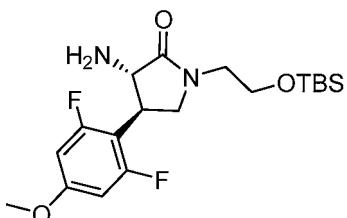
35 10B. (3S,4R)-1-(2-((tert-butildimethylsilyl)oxi)ethyl)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-3-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)pirrolidin-2-ona



Se disolvió 10A (0,100 g, 0,312 mmol) en DMF (1,1 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de NaH, (al 60 % en aceite, 14,0 mg, 0,343 mmol) en DMF (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a ta, a continuación se enfrió de nuevo a 0-5 °C.

- 5 Se añadió gota a gota (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (80,0 µl, 0,375 mmol), y la agitación se continuó durante 30 min a 0-5 °C, a continuación durante 3 días a ta. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x) y salmuera, a continuación se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 10B (0,129 g, 86 % de rendimiento) en forma de un aceite incoloro. MS (ESI) *m/z* 479,7 (M+H).

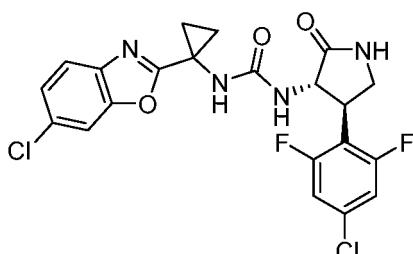
10 10C. (3S,4R)-3-amino-1-(2-((tert-butylsilyl)oxy)ethyl)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pirrolidin-2-ona



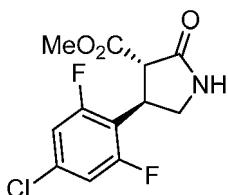
15 Una mezcla de 10B (0,123 g, 0,257 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (0,179 g, 2,57 mmol) y TEA (0,179 ml, 1,29 mmol) en etanol (2,0 ml) y agua (0,2 ml) se agitó y se calentó a 78 °C UN. Se añadió más cantidad de clorhidrato de hidroxilamina (0,179 g, 2,57 mmol) y TEA (0,179 ml, 1,29 mmol) y la mezcla de reacción se calentó de nuevo UN a 78-80 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y EtOAc y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x), y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se secaron al vacío para proporcionar 10C (94 mg, 91 % de rendimiento) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 401,6 (M+H).

Ejemplo 10. Se disolvió 10C (20,0 mg, 0,050 mmol) en DCM (0,2 ml) y se añadió CDI (8,9 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 5-10 min, a continuación se añadió una solución de 1-(3,4-diclorofenil)ciclopropanamina (12 mg, 0,060 mmol, preparada a partir de 3,4-diclorobenzonitrilo de acuerdo con el procedimiento general 1) en DCM (0,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a ta, a continuación se evaporó. El producto de urea en bruto (31 mg, 0,050 mmol) se recogió en TBAF 1 M en THF (0,20 ml, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó a ta UN. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título (2,6 mg, 10 %). MS (ESI) *m/z*: 514,4 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,06 - 1,22 (m, 4 H) 2,86 - 2,96 (m, 1 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 3,52 (d a, *J*=14,65 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,79 - 3,93 (m, 1 H) 4,51 (t a, *J*=9,46 Hz, 1 H) 6,33 (d a, *J*=8,54 Hz, 1 H) 6,69 (d a, *J*=10,68 Hz, 2 H) 6,94 (d a, *J*=7,93 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,40 (d a, *J*=8,24 Hz, 1 H). Tiempo de retención de HPLC: 1,50 min (Método A).

30 Ejemplo 83. 3-[1-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea

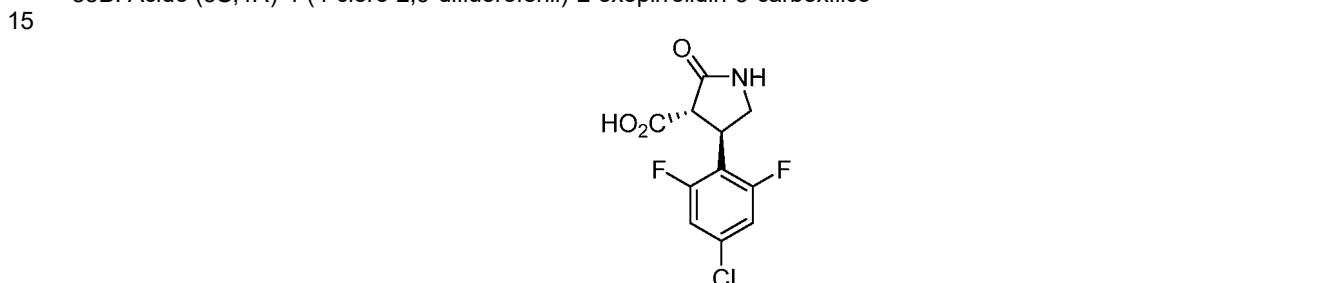


40 83A. (3S,4R)-4-(4-Chloro-2,6-difluorophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-carboxylato de metilo



Se disolvió (R)-2-(1-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-nitroethyl)malonato de dimetilo (0,643 g, 1,83 mmol, preparado a partir de 4-cloro-2,6-difluorobenzaldehído como se ha descrito para el Intermedio 1, Etapas A y B) en MeOH (25 ml), y la solución se enfrió a 0 °C con agitación en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de níquel (II) hexahidrato (0,348 g, 1,46 mmol), seguido de la adición en porciones de NaBH<sub>4</sub> (0,277 g, 7,31 mmol). Una vez se completó la adición, el baño de refrigeración se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de Celite, y los sólidos se lavaron con MeOH. El filtrado se evaporó. El residuo se repartió entre EtOAc y NH<sub>4</sub>Cl sat. y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con más cantidad de NH<sub>4</sub>Cl sat. y salmuera, a continuación se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 83A (0,386 g, 73 % de rendimiento) en forma de un sólido cristalino de color blanco. MS (ESI) *m/z* 290,0 (M+H).

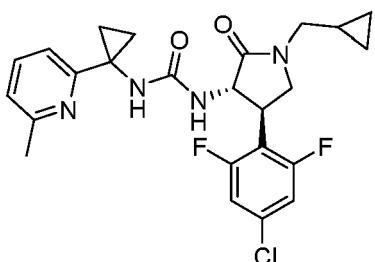
83B. Ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-carboxílico



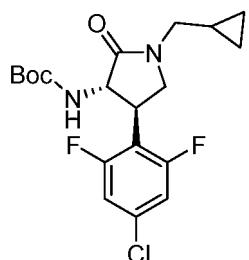
20 83B (0,347 g, 1,259 mmol, 96 % de rendimiento) se preparó a partir de 84A siguiendo el procedimiento descrito para el Intermedio 1 MS (ESI) *m/z* 276,0 (M+H).

Ejemplo 83. Se añadieron TEA (0,013 ml, 0,091 mmol) y difenilfosforil azida (0,018 ml, 0,084 mmol) a 83B (0,021 g, 0,076 mmol) en tolueno (0,7 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h, a continuación se calentó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió 1-(6-clorobenzo[d]oxazol-2-il)ciclopropan-1-amina, HCl (20,5 mg, 0,0840 mmol, preparado a partir de 2-amino-5-clorofenol usando el procedimiento descrito para 5C), seguido inmediatamente de TEA (0,013 ml, 0,091 mmol) en ~0,5 ml de tolueno. A continuación, la mezcla de reacción se calentó durante 3 h a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a t<sub>a</sub>, se diluyó con agua y se extrajo 3x con EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por RP-HPLC para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 29 % de rendimiento). 1H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,60 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,29 (d a, J=8,54 Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 6,54 (d a, J=7,93 Hz, 1 H) 4,48 (t a, J=9,31 Hz, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,29 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 1,52 (s a, 3 H) 1,16 - 1,32 (m, 2 H). MS (ESI) *m/z*: 481,0 (M+H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 1,58 min (Método C).

Ejemplo 94. 1-((3*S*,4*R*)-1-(ciclopropilmethyl)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil)urea

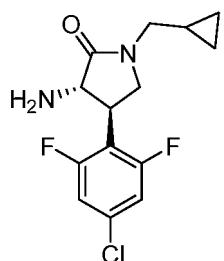


40 94A. (ciclopropilmethyl)((3*S*,4*R*)-1-(ciclopropilmethyl)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



El Intermedio 4 (100 mg, 0,292 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió NaH, 60 % en aceite (12,8 mg, 0,321 mmol) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a temperatura ambiente, a continuación se enfrió de nuevo a 0-5 °C. Se añadió gota a gota (bromometil)-ciclopropano, y la agitación se continuó durante 30 min en un baño de hielo, a continuación a ta UN. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl al 10 %. La capa ac. se extrajo de nuevo con EtOAc, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, a continuación se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 94A. (77,6 mg, 67,0 %) MS (ESI) m/z 397,3 (M+H).

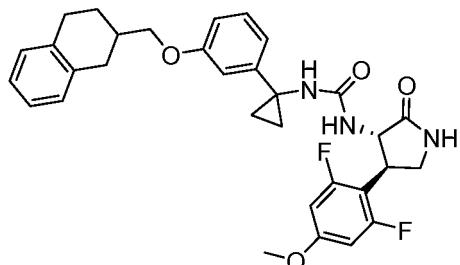
94B. (3S,4R)-3-amino-1-(cyclopropylmethyl)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)pyrrolidin-2-ona, TFA



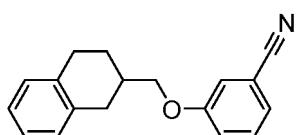
15 Se disolvió 94A (77 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de DCM (0,97 ml) y TFA (75 µl, 0,97 mmol), y la mezcla de reacción se agitó UN a ta. La mezcla de reacción se concentró, y el sólido resultante se secó al vacío para proporcionar 94B (58 mg, 75 %). MS (ESI) m/z 297,2 (M+H).

20 Ejemplo 94. Se disolvieron 94B (28 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,013 ml, 0,094 mmol) en THF (0,5 ml) y se añadió cloruro de 4-nitrofenilo (19,0 mg, 0,094 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se añadieron 1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropan-1-amina (14,0 mg, 0,094 mmol) y TEA (0,026 ml, 0,189 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C UN. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó para dar el producto en bruto que se purificó por cromatografía RP para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 56 % de rendimiento). MS (ESI) m/z 471,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,56 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 3,40 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,19 (m, 1H), 3,07 (dd, J=13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,27 - 1,05 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 1H), 0,33-0,22 (m, 2H), 0,02 (dd, J=11,3, 4,6 Hz, 2H). Tiempo de retención de HPLC analítica: 2,14 min (Método D).

30 Ejemplo 128. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1-{3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metoxi]fenil)ciclopropil}-urea



35 128A. 3-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metoxi)benzonitrilo

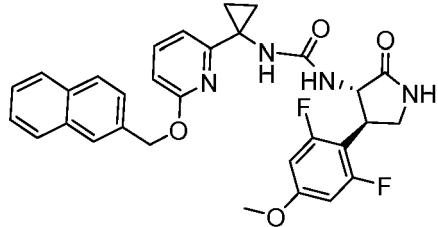


Se disolvieron 3-hidroxibenzonitrilo (0,100 g, 0,839 mmol) y (1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metanol (0,204 g, 1,26 mmol) en THF (4,20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió trifenilfosfina (0,440 g, 1,68 mmol), seguido de la adición gota a gota de DIAD (0,326 ml, 1,68 mmol). La agitación se continuó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 128A (0,170 g, 77 %). MS (ESI) m/z 264,0 (M+H).

Ejemplo 128. El nitrilo 128A se convirtió en la ciclopropil amina usando el procedimiento general descrito anteriormente, y la amina se condensó con el Intermedio 2 como se ha descrito para el Ejemplo 1. La purificación por RP HPLC seguida de SFC quiral (columna Chiraldak AD eluyendo con CO<sub>2</sub> al 65 %/IPA al 35 % con DEA al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título en forma del primer diastereómero de elución. MS (ESI) m/z: 562,3 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,76 (s a, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 7,07 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 2H), 6,66 - 6,56 (m, 3H), 6,11 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,42 (t, J=9,4 Hz, 1H), 3,90 (d a, J=6,2 Hz, 2H), 3,76 (d a, J=9,9 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (t, J=9,4 Hz, 1H), 2,93 - 2,86 (m, J=16,5, 4,7 Hz, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,16 (d a, J=4,7 Hz, 1H), 2,02 (d a, J=14,2 Hz, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 1H), 1,16 - 1,00 (m, 4H). No se ocultó un protón en la lactama por la supresión de agua. Tiempo de retención de HPLC analítica: 2,15 min (Método C).

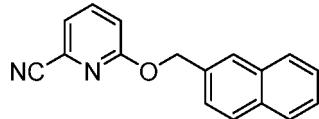
Ejemplo 130. 1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifénil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1-{6-[naftalen-2-il]metoxi}piridin-2-il)ciclopropilurea

20



130 A. 6-(naftalen-2-ilmetoxi)picolinonitrilo.

25



Se disolvió naftalen-2-ilmetanol (0,23 g, 1,4 mmol) en THF (4,0 ml) y se añadió NaH, 60 % en aceite (0,032 g, 0,79 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10-15 min, la solución se enfrió a 0 °C, y se añadió gota a gota una solución de 6-cloropicolinonitrilo (0,10 g, 0,72 mmol) en THF (3,0 ml) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se calentó durante una noche a 66 °C. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar 130A en forma de un sólido de color blanco (78 mg, 41,5 %). MS (ESI) m/z 283,0 (M+Na).

Ejemplo 130. 130A se convirtió en la ciclopropilamina correspondiente usando el procedimiento general descrito anteriormente. La amina resultante se condensó con el Intermedio 2 como se ha descrito para el Ejemplo 1 para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) m/z: 559,4 (M+H). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 - 7,82 (m, 5H), 7,50 (t a, J=7,2 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,71 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,60 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 6,32 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,44 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,29 (t, J=9,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 2H). No se observó un protón debido a la supresión de agua. Tiempo de retención de HPLC: 2,15 min (Método C).

Se prepararon ejemplos adicionales de compuestos mostrados en la Tabla 2 a continuación usando combinaciones de los procedimientos descritos en los esquemas anteriores y ejemplos o modificaciones de los mismos conocidos por un experto en la materia de síntesis orgánica.

Tabla 2.

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
11		3-[1-(4-chlorophenyl)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	436,1	1,51 (D)
12		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3-metoxifenil)ciclopropil]urea	432,2	1,46 (D)
13		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3-fluorofenil)ciclopropil]urea	420,3	1,41 (D)
14		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4-fluorofenil)ciclopropil]urea	420,3	1,49 (D)
15		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(2-fluorofenil)ciclopropil]urea	420,2	1,4 (D)
16		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(piridin-2-il)ciclopropil]urea	403,2	0,81 (C)
17		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	417,1	1,38 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
18		3-[1-(4-cianofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]urea	427,3	1,22 (C)
19		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]-3-{1-[3-(trifluorometil)fenil]ciclopropil}urea	470,3	1,56 (C)
20		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]-3-[1-(3-metilfenil)ciclopropil]urea	416	1,45 (D)
21		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]-3-[1-(4-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	417	1,41 (D)
22		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]-3-[1-(4-metoxifenil)ciclopropil]urea	431,9	1,37 (D)
23		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirolidin-3-il]-3-[1-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)ciclopropil]urea	471,2	1,5 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>b</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
24		3-[1-(3-chlorophenyl)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	436,2	1,48 (D)
25		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-fluoropyridin-2-il)cyclopropyl]urea	421,2	1,24 (D)
26		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)cyclopropyl]urea	453,2	0,99 (C)
27		3-[1-(3,5-dichlorophenyl)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	470,3	1,65 (C)
28		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4,6-dimethylpyrimidin-2-il)cyclopropyl]urea	431,9	1,01 (C)
29		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(isoquinolin-3-il)cyclopropyl]urea	453,1	1,02 (C)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
30		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4,6-dimetilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	430,9	1,36 (D)
31		3-[1-(6-cianopiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	428,2	134 (C)
32		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(piridazin-3-il)ciclopropil]urea	404,2	0,86 (D)
33		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-metil-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	431,4	0,97 (C)
34		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(5-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	417,3	0,86 (C)
35		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]urea	489,4	1,33 (C)
36		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]ciclopropil]urea	489,1	1,68 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
37		1-(1-(3-(2-(benciloxi)etoxi)fenil)ciclopropil)-3-((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il)urea	552,3	1,78 (C)
38		3-{1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	537,8	1,87 (D)
39		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}urea	486,3	1,62 (D)
40		3-[1-(4-cloro-3-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	450,3	1,6 (D)
41		3-[1-(6-cloro-4-metilpiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	451,2	1,45 (D)
42		3-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	470,2	1,55 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>a</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
43		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(1,7-naftiridin-2-il)ciclopropil]urea	453,9	1,1 (D)
44		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpirazin-2-il)ciclopropil]urea	418,3	1,1 (C)
45		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1-{1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]urea	456,4	1,13 (D)
46		3-{1-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil)ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	520,3	1,77 (D)
47		3-[1-(5-cloro-6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	451,2	1,47 (D)
48		3-[1-(6-cloropiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2-fluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	419	(Método)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
49		3-[1-(1-benzotiofen-5-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	457,9	1,55 (D)
50		3-[1-(3-cloro-4-metilfenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	449,8	1,64 (D)
51		3-[1-(2,2-difluoro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	482,1	1,62 (D)
52		3-[1-(2,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	470,1	1,67 (D)
53		3-[1-(6-cloroquinolin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	487,4	1,46 (C)
54		3-[1-(2-cloropiridin-4-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	437	1,33 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>b</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
55		3-[1-(6-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]urea	477,3	1,53 (C)
56		3-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]urea	459,2	1,37 (C)
57		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]-3-(1-{1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl}cyclopropyl)urea	456,2	1,14 (D)
58		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]-3-[1-(1-methyl-1H-indazol-6-yl)cyclopropyl]urea	455,9	1,19 (D)
59		3-[1-(5-chloro-1,3-benzoxazol-2-yl)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]urea	477,1	1,47 (D)
60		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-yl]-3-[1-(naphthalen-2-yl)cyclopropyl]urea	452,1	1,6 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>a</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
61		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(5-fenil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]urea	484,9	1,48 (D)
62		3-{1-[3-cloro-4-(trifluorometil)feni]ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	503,8	1,71 (D)
63		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metoxinaftalen-2-il)ciclopropil]urea	482,1	1,54 (D)
64		3-[1-(1,3-benzotiazol-6-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	458,9	1,16 (D)
65		3-[1-(1,3-benzotiazol-5-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	459	1,21 (D)
66		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[3-metil-5-(trifluorometil)feni]ciclopropil}urea	484,1	1,69 (C)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
67		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	497,4	4,60 (C)
68		3-[1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	454,1	1,67 (C)
69		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)ciclopropil]urea	423,0	1,13 (D)
70		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4-metil-1,3-tiazol-2-il)ciclopropil]urea	423,1	1,12 (D)
71		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(2,2-dimetil-2H-cromen-6-il)ciclopropil]urea	483,9	1,67 (D)
72		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[5-(trifluorometoxi)-1,3-benzoxazol-2-il]ciclopropil}urea	527,1	1,61 (D)
73		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[3-metil-5-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}urea	500,1	1,77 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
74		3-{1-[3-chloro-5-(trifluoromethoxy)phenyl]cyclopropyl}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	519,9	1,82 (D)
75		-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[6-(trifluoromethyl)-1,3-benzoxazol-2-il]cyclopropyl}urea	511,1	1,57 (D)
76		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-methyl-1,3-benzoxazol-2-il)cyclopropyl]urea	457,1	1,40 (D)
77		1-(1-(6-chloropyridin-2-il)cyclopropyl)-3-((3S,4R)-4-(4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il)urea	401,1	1,27 (D)
78		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1-phenylcyclopropyl)urea	402	1,37 (C)
79		3-[1-(5-chloropyridin-2-il)cyclopropyl]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-methoxyphenyl)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	437,2	1,34 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
80		1-((3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-(metoxi-d3)fenil)-2-oxopirrolidin-3-il)-3-(1-(m-tolil)ciclopropil)urea	419,1	1,46 (D)
81		3-[1-(7-cloro-1,3-benzotiazol-2-il) ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	493,0	1,49 (D)
82		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropil}urea	527,1	1,68 (D)
83		3-[1-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	481,0	1,58 (C)
84		1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	457,2	1,09 (C)
85		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]urea	473,2	1,44 (C)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
86		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)ciclopropil]urea	472,9	1,59 (C)
87		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]urea	461,0	1,36 (D)
88		3-[1-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]-1-[(3 S,4R)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	471,2	1,43 (D)
89		1-[(3S,4R)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[3-(trifluorometoxi)fenil]ciclopropil}urea	480,0	1,58 (D)
90		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(4-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)ciclopropil]urea	473,3	1,33 (D)
91		3-[1-(6-cloropiridin-2-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-[2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-2-oxopirrolidin-3-il]urea	457,2	1,56 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
92		1-[(3S,4R)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	447,3	0,98 (C)
93		1-[(3S,4R)-4-(6-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	411,2	1,22 (D)
94		1-[(3S,4R)-1-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	471,3	1,29 (C)
95		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-propilpirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	495,0	1,38 (C)
96		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-[4-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]ciclopropil]urea	527,2	1,75 (D)
97		1-[(3S,4R)-1-(cianometil)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil]urea	509,2	1,88 (C)

(continuación)

Ej. N. <sup>a</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
98		3-[1-(3,4-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S, 4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il]urea	566,2	1,97 (C)
99		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(8-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil]urea	471,2	1,42 (C)
100		1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(5-cloro-6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	455,2	2,07 (D)
101		3-[1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-propilpirrolidin-3-il]urea	512,1	2,07 (D)
102		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	489,3	1,12 (C)
103		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-[8-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-il]ciclopropil]urea	551,2	1,70 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
104		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	535,3	1,43 (C)
105		3-[1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S, 4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pirrolidin-3-il]urea	552,2	2,07 (C)
106		1-[(3S,4R)-1-(cianometil)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	492,3	1,69 (D)
107		3-[1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	514,2	1,71 (D)
108		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-metilpropil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	473,3	1,40 (C)
109		1-[(3S,4R)-4-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	501,0	1,60 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
110		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)pirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	499,4	1,71 (D)
111		1-[(3S,4R)-1-(cianometil)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	456,2	1,46 (D)
112		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(8-metilquinolin-2-il)ciclopropil]urea	467,1	1,40 (C)
113		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(8-metoxiquinolin-2-il)ciclopropil]urea	483,2	1,08 (C)
114		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-[3-(2-metilpropoxi)fenil]ciclopropil]urea	474,3	1,77 (D)
115		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	513,3	0,95 (C)

(continuación)

Ej. N. <sup>a</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
116		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	513,2	1,31 (C)
117		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	461,3	1,37 (D)
118		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	489,3	1,06 (C)
119		1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-1-[(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil]-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	517,5	1,03 (C)
120		3-(1-{[1,1'-bifenil]-3-il}ciclopropil)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	478,0	1,72 (C)
121		3-(1-{3'-cloro-[1,1'-bifenil]-3-il}ciclopropil)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	512,0	2,00 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>a</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
122		1-[(3S,4R)-4-(4-bromo-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	466,0	1,49 (D)
123		1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3,5-diclorofenil)ciclopropil]urea	474,0	1,85 (D)
124		1-[(3S,4R)-4-(4-cloro-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(6-metilpiridin-2-il)ciclopropil]urea	421,0	0,96 (C)
125		3-(1-[[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	478,2	1,85 (D)
126		1-[(3S,4R)-2-oxo-4-(2,4,6-trifluorofenil)pirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	441,3	1,54 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
127		1-[(3S,4R)-4-(4-ciclopropil-2,6-difluorofenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(quinolin-2-il)ciclopropil]urea	463,2	1,33 (C)
128		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-{3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)metoxi]fenil}ciclopropil]urea	562,4	2,14 (D)
129		3-{1-[3-({biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il)metoxi]fenil}ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	534,2	2,20 (D)
130		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-{6-[(naftalen-2-il)metoxi]piridin-2-il}ciclopropil]urea	559,4	2,14 (C)
131		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-{3-[(naftalen-2-il)metoxi]fenil}ciclopropil]urea	558,3	2,00 (C)
132		3-(1-{3-[2-(benciloxi)etoxi]fenil}ciclopropil)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	552,0	1,78 (D)
133		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-{1-[3-(4-fenilbutoxi)fenil}ciclopropil]urea	550,3	2,20 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>o</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
134		3-(1-{6-[2-(benciloxi)etoxi]piridin-2-il}ciclopropil)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	553,2	1,97 (D)
135		3-(1-{1-bencil-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il}ciclopropil)-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	532,2	1,81 (D)
136		3-{1-[3-(ciclohexilmethoxy)fenil]ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	514,3	2,05 (C)
137		3-{1-[3-(ciclobutilmethoxy)fenil]ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	486,3	1,85 (D)
138		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-(1-{6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)etoxi]piridin-2-il}ciclopropil)urea	545,1	1,62 (D)
139		3-{1-[3-({biciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-7-il}metoxi)fenil]ciclopropil}-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	534,2	1,91 (D)

(continuación)

Ej. N. <sup>b</sup>	Estructura <sup>b</sup>	Nombre	Obs. (M+H)	TR (min) <sup>a</sup>
140		3-[1-(1-bencil-1H-indazol-6-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	532,3	1,70 (D)
141		1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]-3-[1-(3-fenoxifenil)ciclopropil]urea	494,3	1,93 (D)
142		3-[1-(2-bencil-2H-indazol-6-il)ciclopropil]-1-[(3S,4R)-4-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)-2-oxopirrolidin-3-il]urea	532,3	1,66 (D)

<sup>a</sup>Método analítico mostrado entre paréntesis<sup>b</sup>Datos de RMN para compuestos representativos en la Tabla 2:

Ejemplo 11: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,22 (d a, J=8,2 Hz, 2H), 7,00 (d a, J=7,9 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,73 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,25 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,44 (s a, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,49 - 3,22 (m, 2H), 1,10 (s a, 4H).

5

Ejemplo 12: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,75 - 6,64 (m, 3H), 6,62 (s a, 1H), 6,58 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 6,21 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,46 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,37 (s a, 1H), 3,28 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 4H).

10 Ejemplo 13: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,85 - 6,78 (m, 2H), 6,71 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,29 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,41 - 3,37 (m, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,17 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,22 - 1,03 (m, 4H).

15 Ejemplo 14: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,72 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,23 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,39 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 3,29 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 1,07 (s a, 4H).

20 Ejemplo 16: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (d a, J=3,4 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,20 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 7,09 (d a, J=4,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,74 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,35 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,47 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,45 - 3,12 (m, 2H), 1,38 (s a, 2H), 1,12 - 0,90 (m, 2H).

25 Ejemplo 17: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,74 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,34 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 4,46 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 3,85 - 3,70 (m, 4H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,36 (d a, J=18,1 Hz, 2H), 1,08 - 0,91 (m, 2H).

Ejemplo 18: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,12 (d, J=7,9 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,73 (d, J=10,9 Hz, 2H), 6,34 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,39 (t a, J=8,9 Hz, 1H), 3,35 - 3,24 (m, 1H), 1,28 - 1,14 (m, 4H).

30 Ejemplo 20: <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,91 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 6,86 (s a,

- 1H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,71 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,21 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,45 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,41 (s a, 1H), 3,28 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,08 (s a, 4H). Ejemplo 22:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 6,92 (d a, J=7,8 Hz, 2H), 6,82 (s a, 1H), 6,76 - 6,66 (m, 4H), 6,19 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,79 (s a, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,64 - 3,49 (m, 1H), 3,39 (t a, J=9,0 Hz, 1H), 3,28 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 1,12 - 0,94 (m, 4H).
- 5 Ejemplo 23:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,75 (s a, 1H), 7,96 (s a, 2H), 7,35 (s a, 1H), 7,17 (s a, 1H), 6,76 (d a, J=11,1 Hz, 2H), 6,51 (s a, 1H), 4,46 (d a, J=10,4 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,46 - 3,34 (m, 1H), 3,35 - 3,23 (m, 1H), 1,53 - 1,37 (m, 2H), 1,16 (s a, 2H).
- 10 Ejemplo 24:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s a, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,70 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,27 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,80 - 3,63 (m, 3H), 3,44 - 3,24 (m, 1H), 3,16 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,20 - 1,03 (m, 4H).
- 15 Ejemplo 25:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,76 (c, J=7,9 Hz, 1H), 7,10 (s a, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,84 (d, J=6,1 Hz, 1H), 6,71 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,39 (d, J=8,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 - 3,34 (m, 1H), 3,30 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,16 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,31 (s a, 2H), 1,08 (s a, 2H).
- 20 Ejemplo 26:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,93 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,85 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,71 (t a, J=7,5 Hz, 1H), 7,53 (t a, J=7,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,32 - 7,03 (m, 2H), 6,73 (d a, J=10,8 Hz, 2H), 6,49 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 3,63 (s a, 4H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,30 (s a, 1H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 1,18 (s a, 2H).
- 25 Ejemplo 27:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,88 (s a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 - 6,92 (m, 3H), 6,65 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,52 - 4,35 (m, 1H), 3,82 - 3,59 (m, 4H), 3,38 (s a, 1H), 3,28 (s, 1H), 1,23 - 1,04 (m, 4H). Ejemplo 28:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s a, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76 - 6,59 (m, 3H), 6,36 - 6,25 (m, 1H), 4,55 - 4,41 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 3,29 - 3,18 (m, 1H), 3,15 (d, J=5,1 Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,45 - 1,28 (m, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H).
- 30 Ejemplo 29:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,13 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 2H), 7,66 - 7,50 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,69 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,41 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=10,4 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,39 - 3,20 (m, 1H), 1,90 (s a, 2H), 1,48 (s a, 2H), 1,19 - 1,04 (m, 2H).
- 35 Ejemplo 30:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,02 (s a, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 3H), 7,14 - 6,98 (m, 1H), 6,80 - 6,64 (m, 2H), 4,51 - 4,28 (m, 1H), 3,82 - 3,70 (m, 4H), 3,47 - 3,34 (m, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 1H), 2,48 (s a, 3H), 2,34 (s a, 3H), 1,50 - 1,35 (m, 2H), 1,25 - 1,05 (m, 2H).
- 40 Ejemplo 31:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,75 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,45 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,47 - 3,13 (m, 2H), 1,42 (d a, J=3,4 Hz, 2H), 1,14 (s a, 2H).
- 45 Ejemplo 33:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,61 (t a, J=7,74 Hz, 1 H), 7,11 (d a, J=7,49 Hz, 1 H), 7,04 - 7,08 (m, 1 H), 7,02 (s a, 1 H), 6,73 (d a, J=10,94 Hz, 2 H), 6,45 (d a, J=7,41 Hz, 1 H), 4,45 (t a, J=9,34 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,56 (d a, J=7,57 Hz, 1 H), 3,44 - 3,52 (m, 1 H), 3,39 (t a, J=9,13 Hz, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 1,39 (d a, J=10,18 Hz, 2 H), 1,06 (s a, 2 H).
- 50 Ejemplo 34:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (s, 1H), 7,95 (s a, 1H), 7,40 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 7,08 (d a, J=4,9 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,75 (d a, J=11,1 Hz, 2H), 6,33 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 4,46 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,65 - 3,57 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 3,30 (t a, J=9,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,33 (d a, J=15,7 Hz, 2H), 1,07-0,96 (m, 2H).
- 55 Ejemplo 35:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (s a, 1H), 7,67 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,01 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,50 (s a, 1H), 4,54 (t a, J=8,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,47 - 3,36 (m, 1H), 3,30 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 1,65 - 1,41 (m, 2H), 1,26 (s a, 2H).
- 60 Ejemplo 36:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,39 (d a, J=8,1 Hz, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,13 (d a, J=10,0 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,67 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,38 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 4H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 3,28 (t a, J=9,4 Hz, 1H), 1,32 - 1,09 (m, 4H).
- 65 Ejemplo 37:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (s a, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,69 (d a, J=10,68 Hz, 3 H) 6,56 - 6,65 (m, 2 H) 6,19 (d a, J=8,54 Hz, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,44 (t a, J=9,61 Hz, 1 H) 4,05 - 4,12 (m, 2 H) 3,74 - 3,78 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 1,00 - 1,16 (m, 4 H). Dos protones ocultos por la supresión de agua. Ejemplo 38:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,64 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,41 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,48 - 4,31 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,59 - 3,47 (m, 1H), 3,44 - 3,07 (m, 2H), 1,32 (s a, 2H), 1,20 (d a, J=5,5 Hz, 2H).
- 66 Ejemplo 39:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,32 (t a, J=8,2 Hz, 1H), 7,09 (d a, J=7,7 Hz, 1H), 6,97 (s a, 3H), 6,68 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,32 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,43 - 3,35 (m, 1H),

3,28 (t a, J=9,7 Hz, 1H), 3,17 (d a, J=5,0 Hz, 1H), 1,15 (s a, 4H).

Ejemplo 40:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,18 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (s a, 1H), 6,90 (s a, 1H), 6,80 (d a, J=6,5 Hz, 1H), 6,71 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,26 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (t a, J=9,1 Hz, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 3,16 (d a, J=5,0 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,09 (s a, 4H).

Ejemplo 41:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,06 (s a, 2H), 7,00 (s a, 1H), 6,71 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,42 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,2 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 3,29 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 3,16 (d a, J=4,0 Hz, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,32 (s a, 2H), 1,07 (s a, 2H).

Ejemplo 42:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,42 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 2H), 6,71 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,30 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 1,24 - 1,05 (m, 4H).

Ejemplo 43:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,17 (s, 1 H), 8,51 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 8,25 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 7,84 (d, J=5,49 Hz, 1 H), 7,65 (d a, J=8,54 Hz, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 6,72 (d a, J=10,68 Hz, 2 H), 6,47 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 4,46 (t a, J=9,61 Hz, 1 H), 3,76 - 3,84 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,40 (t a, J=9,46 Hz, 1 H), 3,30 (t a, J=9,61 Hz, 1 H), 1,53 - 1,75 (m, 2 H), 1,20 (s a, 2 H).

Ejemplo 44:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,29 (s a, 2H), 7,30 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (d, J=5,5 Hz, 2H), 6,71 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,43 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 3H), 3,51 - 3,36 (m, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,43 - 1,29 (m, 2H), 1,13 - 1,04 (m, 2H).

Ejemplo 45:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,64 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,72 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,43 - 6,36 (m, 1H), 6,35 - 6,28 (m, 1H), 4,69 - 4,35 (m, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 1,92 - 1,89 (m, 3H), 1,46 - 1,29 (m, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 46:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,46 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,08 - 6,87 (m, 2H), 6,66 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,55 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 1,27 - 1,01 (m, 4H).

Ejemplo 47:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,03 (d a, J=7,3 Hz, 1H), 6,96 (s a, 1H), 6,75 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,34 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,25 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,77 (1H, m), 3,30 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,46 - 1,28 (m, 2H), 1,05 (s a, 2H).

Ejemplo 49:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s a, 1H), 7,80 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 1H), 7,10 - 6,88 (m, 2H), 6,71 - 6,64 (m, 2H), 6,29 - 6,22 (m, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,40 (t a, J=9,2 Hz, 1H), 3,33 - 3,24 (m, 1H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,15 (d a, J=5,5 Hz, 4H).

Ejemplo 50:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,15 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,84 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 6,70 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,23 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,49 - 4,39 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,54 - 3,44 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,15 - 0,97 (m, 4H).

Ejemplo 51:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 - 6,91 (m, 1H), 6,85 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 6,67 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,27 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,42 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,62 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 1,16 - 1,01 (m, 4H).

Ejemplo 52:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,57 - 7,43 (m, 2H), 7,25 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,16 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,36 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (d a, J=9,2 Hz, 1H), 3,39 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 3,24 (t a, J=9,0 Hz, 1H), 1,05 - 0,90 (m, 4H). Ejemplo 53:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (d a, J=8,85 Hz, 1H) 8,03 (d, J=1,83 Hz, 1H) 7,89 - 7,98 (m, 1H) 7,82 (d, J=9,16 Hz, 1H) 7,67 (dd, J=9,00, 2,29 Hz, 1H) 7,48 (d a, J=8,54 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 6,73 (d a, J=10,68 Hz, 2H) 6,45 (d a, J=8,54 Hz, 1H) 4,46 (t a, J=9,46 Hz, 1H) 3,76 - 3,85 (m, 1H) 3,74 (s, 3H) 3,41 (t a, J=8,70 Hz, 1H) 3,23 - 3,34 (m, 1H) 1,49 - 1,67 (m, 2H) 1,10 - 1,25 (m, 2H)

Ejemplo 54:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,17 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,04 (d a, J=18,9 Hz, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 6,72 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,45 - 6,35 (m, 1H), 4,50 - 4,37 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,56 - 3,37 (m, 1H), 3,34 - 3,23 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 1,33 - 1,16 (m, 4H).

Ejemplo 55:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,92 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,55 (d, J=8,54 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J=8,70, 1,68 Hz, 1H), 7,16 (s, 1 H), 6,66 (d a, J=10,99 Hz, 2 H), 6,45 - 6,60 (m, 1 H), 4,44 (t a, J=9,46 Hz, 1 H), 3,67 - 3,73 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,39 (t a, J=8,70 Hz, 1 H), 3,22 - 3,35 (m, 1 H), 1,46 - 1,58 (m, 2 H), 1,26 (m, J=10,70 Hz, 2 H).

Ejemplo 56:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,79 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 1H), 6,72 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,52 (d a, J=7,0 Hz, 1H), 4,61 - 4,44 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,65 - 3,48 (m, 1H),

3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,37 - 3,26 (m, 1H), 1,72 - 1,45 (m, 2H), 1,31 (s a, 2H).

Ejemplo 57:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,20 (d a, J=3,7 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,24 (s a, 1H), 7,02 - 6,85 (m, 2H), 6,66 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,13 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,48 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,26 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 1,19 - 0,87 (m, 4H).

Ejemplo 58:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 2H), 7,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,78 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 6,66 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,28 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,45 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,40 (s a, 1H), 3,33 - 3,21 (m, 1H), 1,30 - 1,04 (m, 4H).

Ejemplo 59:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,59 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 7,37 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 6,68 (d, J=11,00 Hz, 2 H) 6,53 (d, J=8,50 Hz, 1 H) 4,47 (t, J=9,60 Hz, 1 H) 3,74 - 3,82 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,40 (t a, J=8,85 Hz, 1 H) 3,23 - 3,33 (m, 1 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 1,26 (m, J=12,50 Hz, 2 H).

Ejemplo 60:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 7,73 (dd a, J=14,5, 8,4 Hz, 2H), 7,56 (s a, 1H), 7,51 - 7,35 (m, 2H), 7,10 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,67 (d a, J=10,4 Hz, 2H), 6,31 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,46 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,77 - 3,60 (m, 4H), 3,41 (t a, J=8,5 Hz, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 1,30 - 1,05 (m, 4H).

Ejemplo 61:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t a, J=7,6 Hz, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 6,60 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,50 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 4,51 (s a, 1H), 3,78 - 3,63 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,29 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 1,53 - 1,35 (m, 2H), 1,22 (s a, 2H).

Ejemplo 62:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,62 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,68 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,37 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,70 - 3,56 (m, 3H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,30 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 1,32 - 1,12 (m, 4H).

Ejemplo 63:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,65 (t, J=9,8 Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,70 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,28 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,47 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,46 (d a, J=5,8 Hz, 2H), 3,29 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 1,25 - 1,08 (m, 4H).

Ejemplo 64:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,30 (s, 1H), 8,01 - 7,87 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,18 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,71 (d a, J=11,1 Hz, 2H), 6,34 (d a, J=8,6 Hz, 1H), 4,44 (s a, 1H), 3,95 - 3,77 (m, 1H), 3,82 - 3,69 (m, 3H), 3,29 (s a, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 1,23 - 1,10 (m, 4H).

Ejemplo 65:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,35 (s, 1H), 7,98 (d a, J=8,5 Hz, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,18 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 1H), 6,69 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,34 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,53 - 3,47 (m, 2H), 3,29 (s a, 1H), 1,23 - 1,09 (m, 4H).

Ejemplo 66:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s a, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,14 (d a, J=17,8 Hz, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,68 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,31 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,45 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,55 - 3,47 (m, 2H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,32 - 1,03 (m, 4H).

Ejemplo 67:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 8,12 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=7,70 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=8,25 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 1 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H) 6,54 (d a, J=10,45 Hz, 2 H) 6,01 - 6,16 (m, 1 H) 5,75 (d a, J=7,70 Hz, 1 H) 4,48 - 4,62 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 3,75 (s, 3 H) 3,57 - 3,65 (m, 2 H) 3,54 (d a, J=9,08 Hz, 2 H) 3,29 - 3,41 (m, 2 H) 1,19 - 1,33 (m, 4 H).

Ejemplo 68:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,89 (s a, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,68 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,29 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,42 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,74 (d a, J=10,1 Hz, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 3,33 - 3,22 (m, 1H), 1,18 - 1,01 (m, 4H).

Ejemplo 69:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,70 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,66 (s a, 1H), 6,32 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,46 (d a, J=9,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,65 (m, 4H), 3,45 - 3,36 (m, 1H), 3,31 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,22 (s, 2H), 1,00 (s a, 2H).

Ejemplo 70:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,68 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,40 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,47 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 4H), 3,41 (t a, J=9,2 Hz, 1H), 3,29 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,47 - 1,30 (m, 2H), 1,16 (s a, 2H).

Ejemplo 71:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 5H), 6,55 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 6,27 (d, J=9,8 Hz, 1H), 6,20 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 5,72 (d, J=9,8 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,63 - 3,48 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,29 (s, 1H), 1,33 (s, 6H), 1,01 (s a, 4H).

Ejemplo 72:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,83 (s, 1 H) 7,66 (d, J=8,75 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,31 (d a, J=8,33 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,65 (d a, J=10,69 Hz, 2 H) 6,47 - 6,47 (m, 1 H) 4,46 (t a, J=9,38 Hz, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 1 H) 3,73

(s, 3 H) 3,41 (t a, J=9,17 Hz, 1 H) 3,23 - 3,34 (m, 1 H) 1,55 (s a, 2 H) 1,21 - 1,28 (m, 2 H).

Ejemplo 74:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 6,66 (d a, J=10,6 Hz, 2H), 6,25 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,45 (dd, J=10,3, 8,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 4H), 3,42 (s, 1H), 3,36 - 3,18 (m, 1H), 1,30 - 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 75:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 - 8,01 (m, 1 H) 7,91 - 7,96 (m, 1 H) 7,80 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,68 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 6,66 (d a, J=10,99 Hz, 2 H) 6,49 - 6,61 (m, 1 H) 4,47 (t a, J=9,31 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,75 (d a, J=9,77 Hz, 1 H) 3,33 - 3,51 (m, 1 H) 3,26 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 1,58 (s a, 2 H) 1,24 - 1,36 (m, 2 H).

Ejemplo 76:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s, 1 H) 7,43 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,12 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 6,68 (d a, J=10,99 Hz, 2 H) 6,48 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 4,47 (t a, J=9,61 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,66 - 3,81 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 1 H) 3,26 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 1,48 (s a, 2 H) 1,13 - 1,28 (m, 2 H).

Ejemplo 78:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (s a, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,11 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 6,99 (d a, J=7,4 Hz, 2H), 6,85 (s a, 1H), 6,72 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,25 (d a, J=8,3 Hz, 1H), 4,44 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,52 - 3,45 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 1,09 (d a, J=8,9 Hz, 4H).

Ejemplo 79:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,40 (s, 1 H), 7,93 (s a, 1H), 7,70 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,20 (d a, J 7,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,75 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,37 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,45 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 4H), 3,49 - 3,35 (m, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 1H), 1,44 - 1,29 (m, 2H), 1,08 (s a, 2H).

Ejemplo 80:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,91 (s a, 1 H) 7,02 - 7,16 (m, 1 H) 6,90 (d a, J=7,63 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,78 (d a, J=7,93 Hz, 1 H) 6,70 (d a, J=10,68 Hz, 2 H) 6,19 (d a, J=8,54 Hz, 1 H) 4,44 (t a, J=9,61 Hz, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 3,36 - 3,48 (m, 1 H) 3,27 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 2,22 (s, 3 H) 1,07 (s a, 4 H).

Ejemplo 81:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s a, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 6,69 (d a, J=10,8 Hz, 2H), 6,62 (d a, J=5,9 Hz, 1H), 4,50 (s a, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,35 - 3,15 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,35 (s a, 2H)

Ejemplo 82:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,23 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,00 (s a, 1H), 7,69 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,75 (d a, J=10,9 Hz, 2H), 6,58 (d a, J=6,8 Hz, 1H), 4,55 (t a, J=8,8 Hz, 1H), 3,85 - 3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,31 (d a, J=9,6 Hz, 1H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,54 (m, 2H), 1,36 (s a, 2H).

Ejemplo 83:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,02 (s, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,60 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 7,29 (d a, J=8,54 Hz, 2 H) 7,24 (s, 1 H) 6,54 (d a, J=7,93 Hz, 1 H) 4,48 (t a, J=9,31 Hz, 1 H) 3,73 - 3,85 (m, 1 H) 3,29 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 1,52 (s a, 3 H) 1,16 - 1,32 (m, 2 H).

Ejemplo 85:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (s a, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 6,74 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,49 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 4,56 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,62 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,12 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,74 - 1,41 (m, 2H), 1,29 (s a, 2H).

Ejemplo 86:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 (s a, 1H), 7,76 (t a, J=4,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, J=4,9 Hz, 2H), 6,73 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,53 - 6,45 (m, 1H), 4,55 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,88 - 3,75 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,30 (t a, J=9,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,12 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,77 - 1,46 (m, 2H), 1,30 (s a, 2H).

Ejemplo 87:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,94 (s, 1 H) 7,59 (dd, J=8,70, 5,04 Hz, 1 H) 7,49 (dd, J=8,39, 2,29 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 6,68 (d a, J=10,99 Hz, 2 H) 6,49 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 4,46 (t a, J=9,61 Hz, 1 H) 3,72 (s, 1 H) 3,67 - 3,83 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,13 - 1,30 (m, 2 H).

Ejemplo 88:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ ppm 7,52 (d a, J=8,53 Hz, 1 H) 7,48 - 7,51 (m, 1 H) 7,32 (dd, J=8,39, 1,79 Hz, 1 H) 7,25 (d a, J=7,70 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=11,00 Hz, 1 H) 6,29 (s a, 1 H) 6,16 (s a, 1 H) 5,67 (d a, J=5,23 Hz, 1 H) 4,56 (t, J=8,67 Hz, 3 H) 3,71 (d a, J=9,63 Hz, 1 H) 3,52 (t a, J=8,94 Hz, 1 H) 3,21 (t a, J=9,63 Hz, 1 H) 2,95 - 3,15 (m, 2 H) 1,51 - 1,70 (m, 2 H) 1,36 (s a, 2 H).

Ejemplo 89:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (s, 1 H), 7,37 - 7,26 (m, 2H), 7,09 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,60 (d, J=11,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,55 (t, J=8,7 Hz, 3H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,09 (d, J=4,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 4H), 1,17 (d, J=4,6 Hz, 4H).

Ejemplo 90:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (s, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H) 7,07 - 7,18 (m, 2 H) 6,86 (d, J=8,24 Hz, 1 H) 6,65 (d a, J=10,99 Hz, 2 H) 6,47 (d a, J=8,54 Hz, 1 H) 4,44 (t a, J=9,46 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,39 (t a, J=8,85 Hz, 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 1 H) 3,08 - 3,20 (m, 1 H) 1,48 (s a, 2 H) 1,20 (d a, J=13,73 Hz, 2 H).

Ejemplo 91:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 1H), 7,79 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,40 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,58 - 4,44 (m, 1H), 3,85 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,29 - 3,25 (m, 1H), 1,36 (d, J=11,5 Hz, 2H), 1,09 (s a, 2H).

- Ejemplo 92:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,13 (d, J=8,85 Hz, 1 H) 7,88 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H) 7,66 (t a, J=7,63 Hz, 1 H) 7,42 - 7,53 (m, 2 H) 7,31 (d a, J=7,32 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,65 (d a, J=10,68 Hz, 1 H) 6,36 (d a, J=8,85 Hz, 1 H) 4,54 (t a, J=8,54 Hz, 2 H) 4,43 (t a, J=10,07 Hz, 1 H) 3,25 (dt, J=10,76, 5,46 Hz, 1 H) 3,12 - 3,20 (m, 2 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 1,48 - 1,70 (m, 2 H) 1,17 (s a, 2 H).
- Ejemplo 93:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,82 (s, 1H), 7,45 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J=9,0 Hz, 1H), 4,56 (t, J=8,7 Hz, 3H), 4,47 - 4,33 (m, 1H), 3,65 (d, J=10,5 Hz, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,47 - 1,27 (m, 2H), 1,09 - 0,95 (m, 2H).
- Ejemplo 94.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,77 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,56 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,21 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,34 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,64 - 3,50 (m, 4H), 3,40 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,36 - 3,19 (m, 1H), 3,07 (dd, J=13,9, 6,9 Hz, 1H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,27 - 1,05 (m, 2H), 0,90 - 0,78 (m, 2H), 0,76 - 0,66 (m, 1H), 0,33 - 0,22 (m, 2H), 0,02 (dd, J=11,3, 4,6 Hz, 2H).
- Ejemplo 95.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,16 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,71 (d, J=10,8 Hz, 2H), 6,41 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,53 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,88 - 3,67 (m, 4H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,47 - 3,31 (m, 2H), 3,14 (dt, J=13,4, 6,8 Hz, 1H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,21 - 1,12 (m, 2H), 0,86 (t, J=7,3 Hz, 3H).
- Ejemplo 96.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,94 (s a, 1H), 7,79 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 6,71 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,59 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,54 (t a, J=10,1 Hz, 1H), 3,77 - 3,59 (m, 4H), 3,41 (t a, J=9,3 Hz, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 1,66 (d a, J=9,5 Hz, 1H), 1,57 (s a, 1H), 1,36 (s a, 2H).
- Ejemplo 97.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,32 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,71 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,51 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 3H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,47 (t, J=9,5 Hz, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 4H).
- Ejemplo 98.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,43 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 6,73 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,38 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,49 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,65 (dt, J=14,1, 7,1 Hz, 2H), 3,53 (t a, J=8,7 Hz, 1H), 3,46 - 3,33 (m, 1H), 2,93 (c, J=7,3 Hz, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 4H).
- Ejemplo 99.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H), 7,74 (d a, J=7,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,73 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,45 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,47 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,30 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,17 (d, J=4,9 Hz, 1H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,17 (s a, 2H).
- Ejemplo 100.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (s a, 1H), 7,62 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,34 (d a, J=8,5 Hz, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,00 - 6,94 (m, 1H), 6,41 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,48 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,51 - 3,40 (m, 1H), 3,34 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,47 - 1,27 (m, 2H), 1,04 (s a, 2H).
- Ejemplo 101.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 (s, 1H), 7,05 (d, J=1,6 Hz, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,66 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,31 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,47 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75 - 3,66 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,41 - 3,26 (m, 2H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 2H), 1,21 - 1,09 (m, 4H), 0,85 (t, J=7,3 Hz, 3H).
- Ejemplo 102.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (d, J=15,3 Hz, 1H), 7,13-7,05 (m, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,71 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,37 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 4,53 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,40 (s a, 2H), 1,27 (d a, J=5,2 Hz, 6H), 1,07 (d a, J=7,3 Hz, 2H).
- Ejemplo 103.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,41 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,67 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,34 (d a, J=8,4 Hz, 1H), 4,88 (c, J=8,9 Hz, 2H), 4,47 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,31 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 1,64 - 1,52 (m, 2H), 1,20-1,13 (m, 2H).
- Ejemplo 104.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 2H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 6,79 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,70 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,61-4,47 (m, 1H), 4,28 (dd a, J=15,3, 10,1 Hz, 1H), 4,00 (dd a, J=15,7, 9,6 Hz, 1H), 3,77 (s, 4H), 3,67 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,49 (m, 1H), 1,68 - 1,51 (m, 2H), 1,27 - 1,12 (m, 2H).
- Ejemplo 105.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,29 (s, 1H), 7,04 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,67 (d, J=10,4 Hz, 2H), 6,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,49 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 1H), 3,85 (d a, J=9,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,59 - 3,53 (m, 1H), 1,27 - 1,07 (m, 4H).
- Ejemplo 106.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,22 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,93 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,70 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,27 (d, J=5,8 Hz, 1H), 6,76 (d, J=10,7 Hz, 2H),

6,62 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,54 - 4,33 (m, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,54 - 3,43 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, J=17,7 Hz, 2H), 1,22 - 1,15 (m, 2H).

Ejemplo 107.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,30 (s, 1H), 7,07 (s, 2H), 7,06-7,00 (m, 1H), 6,68 (d, J=10,6 Hz, 2H), 5,645 - 6,38 (m, 1H), 4,52 (t, J=9,4 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71 (c, J=9,5 Hz, 1H), 3,62 - 3,47 (m, 4H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,21 - 3,15 (m, 1H), 1,21 - 1,09 (m, 4H).

Ejemplo 108.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,63 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,16-7,04 (m, 3H), 6,99 (s a, 1H), 6,73 (d, J=11,0 Hz, 2H), 4,51 (t, J=9,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 4H), 3,55 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (t, J=9,3 Hz, 1H), 3,21 - 3,13 (m, 1H), 10 2,94 (dd a, J=13,3, 6,9 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,90 (dt, J=13,7, 6,8 Hz, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, J=5,5 Hz, 2H), 0,84 (dd a, J=19,7, 6,6 Hz, 6H).

Ejemplo 110.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,62 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,74 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,51 (t, J=9,6 Hz, 1H), 4,25 (dd, J=14,8, 9,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, J=15,3, 9,5 Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 15 3,75 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (t, J=9,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,48 - 1,34 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H).

Ejemplo 111.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,96 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,77 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,52 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 3H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 1,09 - 0,97 (m, 2H).

Ejemplo 112.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,10 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,82 (s a, 1H), 7,71 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,52 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 7,44 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,70 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,35 (d a, J=8,6 Hz, 1H), 4,49 (t, J=9,1 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 4H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,67 - 1,54 (m, 2H), 1,22 - 1,12 (m, 2H). No se observó un protón en el anillo de lactama debido a la supresión de agua.

Ejemplo 113.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (d a, J=8,7 Hz, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,47 (d a, J=8,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,12 (d a, J=7,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,70 (d a, J=10,6 Hz, 2H), 6,35 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,48 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 1H), 3,31 (s a, 1H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,14 (s a, 2H)

Ejemplo 114.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,08 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 3H), 6,62 (s a, 1H), 6,57 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,27 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 1,98 (tt, J=13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 4H), 0,97 (d, J=6,4 Hz, 6H). No se observaron dos protones en el anillo de lactama debido a la supresión de agua.

Ejemplo 115.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,48 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,06-6,92 (m, 3H), 6,75 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,48 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J=16,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J=16,5 Hz, 1H), 4,57 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,59 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,45 - 3,41 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 - 1,31 (m, 2H), 1,07 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 116.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,55 - 7,45 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 3H), 6,74 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,42 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,60 - 4,43 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 1H), 3,56 - 3,46 (m, 3H), 3,45 - 3,33 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,38 (d a, J=8,5 Hz, 2H), 1,03 (s a, 2H).

Ejemplo 117.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,54 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 1H), 6,70 (d, J=10,7 Hz, 2H), 4,56 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75 - 3,65 (m, 1H), 3,62 - 3,48 (m, 4H), 3,47 - 3,35 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,46-1,35 (m, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 2H).

Ejemplo 118.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,70 (d, J=10,8 Hz, 2H), 6,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,56 (t, J=9,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 4H), 3,68 - 3,60 (m, 2H), 50 3,06 (s a, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,44 - 1,32 (m, 2H), 1,24 (s a, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,06 - 0,95 (m, 2H).

Ejemplo 119.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,49 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, J=7,6 Hz, 2H), 6,53 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,78 (d a, J=16,5 Hz, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 3,69 - 3,60 (m, 2H), 3,60 - 3,48 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,36 (d, J=15,6 Hz, 2H), 1,08 - 0,90 (m, 2H).

Ejemplo 120.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,81 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,7 Hz, 2H), 7,44 (t, J=7,5 Hz, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 3H), 7,30 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,61 (d, J=10,6 Hz, 2H), 6,17 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,46 (t, J=9,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,84 - 3,70 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 3,36-3,24 (m, 1H), 1,29 - 1,05 (m, 4H).

Ejemplo 121.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,41 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 1H), 6,60 (d, J=10,7 Hz, 2H), 6,28 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,43 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,27 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 1,21 (s a, 3H), 1,18 - 1,06 (m, 2H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos debido a la supresión de agua.

Ejemplo 123.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,98 (s a, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 3H), 7,09 - 6,93 (m, 3H), 6,36 (d, J=8,5 Hz,

1H), 4,46 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 3,31 (t, J=9,5 Hz, 1H), 1,19 (s a, 2H), 1,15 - 1,02 (m, 2H). Un protón en el anillo de lactama oculto debido a la supresión de agua.

5 Ejemplo 125.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s a, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,72 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,25 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,47 (t, J=9,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,33 - 3,26 (m, 1H), 1,19 - 1,06 (m, 4H). Un protón en el anillo de lactama oculto por la supresión de agua.

10 Ejemplo 127.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8,14 (d a, J=8,85 Hz, 1 H) 7,94 (s a, 1 H) 7,90 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,80 (d a, J=8,24 Hz, 1 H) 7,67 (t a, J=7,63 Hz, 1 H) 7,49 (t a, J=7,32 Hz, 1 H) 7,38 (d a, J=7,63 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 6,82 (d a, J=10,38 Hz, 2 H) 6,43 (d a, J=8,54 Hz, 1 H) 4,50 (t a, J=9,00 Hz, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 1 H) 3,31 (t a, J=9,31 Hz, 1 H) 1,85 - 1,98 (m, 1 H) 1,46-1,67 (m, 2 H) 1,08 - 1,19 (m, 2 H) 0,88 - 1,02 (m, 2 H) 0,68 (s a, 2 H). Un protón en el anillo de lactama oculto por la supresión de agua.

15 Ejemplo 128.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77 (s a, 1H), 7,13 - 7,04 (m, 5H), 6,75 (s, 1H), 6,73 - 6,67 (m, 2H), 6,67 - 6,56 (m, 3H), 6,11 (d, J=8,3 Hz, 1H), 4,43 (t, J=9,3 Hz, 1H), 3,90 (d a, J=6,0 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,81 - 3,70 (m, 1H), 2,96 - 2,87 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, J=10,8 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 2,07 - 1,95 (m, J=12,8 Hz, 1H), 1,57 - 1,42 (m, 1H), 1,15 - 1,00 (m, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

20 Ejemplo 129.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s a, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m, 3H), 6,64 (d a, J=10,4 Hz, 3H), 6,10 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, J=7,1 Hz, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,40 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,95 (d, J=13,9 Hz, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

25 Ejemplo 130.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,96 - 7,82 (m, 5H), 7,50 (t a, J=7,2 Hz, 4H), 6,85 (s, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,71 (d a, J=11,0 Hz, 2H), 6,60 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 6,32 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,44 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,45 - 3,34 (m, 1H), 3,29 (t, J=9,5 Hz, 1H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,06 - 0,91 (m, 2H). Un protón en el anillo de lactama oculto por la supresión de agua.

30 Ejemplo 132.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7,92 (s a, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 4 H) 7,24 - 7,31 (m, 1 H) 7,09 (t, J=7,93 Hz, 1 H) 6,83 (s, 1 H) 6,69 (d a, J=10,68 Hz, 3 H) 6,56 - 6,65 (m, 2 H) 6,19 (d a, J=8,54 Hz, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 4,44 (t a, J=9,61 Hz, 1 H) 4,05 - 4,12 (m, 2 H) 3,74 - 3,78 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,23 - 3,31 (m, 1 H) 1,00 - 1,16 (m, 4 H). Dos protones del anillo de lactama ocultos debido a la supresión de agua.

35 Ejemplo 133.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s a, 1H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 1H), 7,07 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 3H), 6,58 (s a, 1H), 6,56 (d a, J=7,9 Hz, 1H), 6,18 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,42 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,91 (s a, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,29 - 3,23 (m, 1H), 2,63 (s a, 2H), 1,70 (s a, 4H), 1,15 - 0,99 (m, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

40 Ejemplo 134.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s a, 1H), 7,48 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,21 (m, 5H), 6,87 (s, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,71 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,51 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 3H), 3,41 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 1,45 - 1,28 (m, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 2H).

45 Ejemplo 135.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,76 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 5H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,73 (d a, J=10,7 Hz, 2H), 6,45 - 6,38 (m, 1H), 6,34 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,48 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,54 - 1,35 (m, 2H), 1,15 - 1,01 (m, 2H). Un protón en el anillo de lactama oculto por la supresión de agua.

50 Ejemplo 136.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90 (s a, 1H), 7,07 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 3H), 6,59 (s a, 1H), 6,55 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,19 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 4,42 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (d, J=6,1 Hz, 2H), 3,26 (t, J=9,6 Hz, 1H), 1,78 (d a, J=12,2 Hz, 2H), 1,74 - 1,59 (m, 4H), 1,32 - 1,13 (m, 4H), 1,12 - 0,95 (m, 6H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

55 Ejemplo 137.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,78 (s a, 1H), 7,08 (t, J=7,9 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,68 - 6,62 (m, J=11,5 Hz, 4H), 6,60 (d a, J=7,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,44 (t, J=9,5 Hz, 1H), 3,92 - 3,85 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,41 (d a, J=9,4 Hz, 1H), 2,74 - 2,61 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, J=9,0 Hz, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 2H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,12 - 1,03 (m, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

60 Ejemplo 138.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,93 (s a, 1H), 7,51 (t, J=7,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d a, J=6,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J=8,5 Hz, 1H), 4,46 (t a, J=9,6 Hz, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 2H), 4,10 (c, J=9,3 Hz, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 1,39 (d a, J=6,7 Hz, 2H), 1,02 (s a, 2H). Tres protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

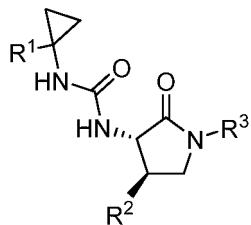
65 Ejemplo 139.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s a, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 3H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 6,78 - 6,68 (m,

3H), 6,64 (d a, J=10,4 Hz, 3H), 6,10 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 4,44 (t, J=9,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,11 (m, J=7,1 Hz, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,40 (t, J=9,2 Hz, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,95 (d, J=13,9 Hz, 1H), 1,15 - 1,01 (m, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.

- 5 Ejemplo 140.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (s, 1H), 7,96 - 7,86 (m, 1H), 7,58 (d a, J=8,2 Hz, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,31 - 7,20 (m, 3H), 7,18 (d a, J=7,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,78 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 6,66 (d, J=11,0 Hz, 2H), 6,27 (d, J=8,5 Hz, 1H), 5,64 - 5,48 (m, 2H), 4,45 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68 - 3,63 (m, J=6,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 1H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 1,25-1,08 (m, 4H).
- 10 Ejemplo 141.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 2H), 7,19 (t, J=7,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 6,95 (d, J=7,9 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,80 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 3H), 6,22 (d, J=8,2 Hz, 1H), 4,42 (t, J=9,6 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,28 (t a, J=9,8 Hz, 1H), 1,09 (s a, 4H). Dos protones en el anillo de lactama ocultos por la supresión de agua.
- 15 Ejemplo 142.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,27 (m, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,52 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 6H), 6,89 (s, 1H), 6,73 (d a, J=8,9 Hz, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 2H), 6,19 (d a, J=8,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,42 (t a, J=9,5 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,47 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 1H), 1,17 - 1,01 (m, 4H).
- 20 Será evidente para un experto en la materia que la presente divulgación no se limita a los ejemplos ilustrativos anteriores y que puede realizarse de otras maneras específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. Por lo tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los efectos ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



I

5

en la que:

- R<sup>1</sup> es fenilo, bifenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, azaindolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, bencilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, fenilciclohexiloxi, (trifluoroalcoxi)alcoxi, tetrahidronaftilalcoxi, biciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-7-ilalcoxi, naftilalcoxi, fenilalcoxi, bifenilalcoxi, (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metoxi, (cicloalquil)alcoxi, ((fenil)alcoxi)alcoxi y fenoxy;
- R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, deuteroalcoxi y haloalcoxi; y
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, haloalquilo, (cicloalquil)alquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- R<sup>1</sup> es fenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi y ((fenil)alcoxi)alcoxi;
- R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que:

- R<sup>1</sup> es fenilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;
- R<sup>2</sup> es fenilo, piridinilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de halo y alcoxi; y
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y
- R<sup>2</sup> es fenilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi; y
- R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo;  
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 55 5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo o

pirazinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, tienopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 5
7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es fenilo, dihidrobenzofuranilo, benzodioxolilo, cromenilo, naftalenilo, oxazolilo, tiazolilo, (fenil)tiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzotiofenilo, indazolilo, benzoaxazolilo, benzotiazolilo, pirrolopiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo o naftiridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 10
8. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es fenilo o dihidrobenzofuranilo, y está sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi.
- 15
9. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilalquilo, cianoalquilo, arilalquilo o heteroarilalquilo.
- 10
10. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo o hidroxialquilo.
- 20
11. 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.
- 25
12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad cardíaca.
- 30
14. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad cardíaca se selecciona del grupo que consiste en angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria aguda, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica y daño iatrogénico cardíaco.
- 35
15. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el tratamiento es posterior al infarto de miocardio.