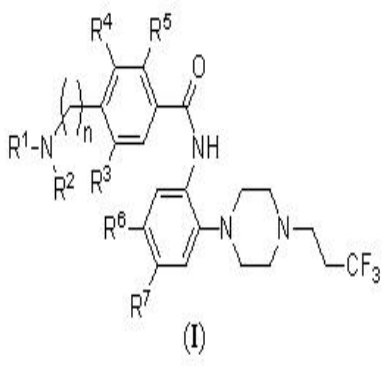
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

| | | | |
|---|---|---|---|
| Radicación | 14 122871 0000 0000 | 2014-06-06 16:50:52 | |
| Trámite | 11 | PCT-PATENTE DE INVENCION CAPITULOS I Y II | |
| Evento | 379 | FASE NACIONAL INCLUIDO CAPITULO II | |
| Actuación | 411 | PRESENTACION | Folios: 421 |
| Dependencia | 2020 | DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES | |
| Pago #1 | 60733 | $ 489250 | |

# DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
# SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(I)

| 1 | **Titulo de la Invención**(200 caractares o espacios máximos) |
|---|---|
| | MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO |

| 2 | **Datos del Solicitante / Titular** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nombre:** | ARENA PHARMACEUTICALS, INC. | **Dirección Electrónica:** | notificacionespatentes@lloredacamacho.com |
| | **Dirección:** | 6166 NANCY RIDGE DRIVE, SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA. | **Domicilio/País de constitución:** | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO |
| | **Identificación:** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| ☐ CEDULA DE CIUDADANIA | | ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA | |
| ☒ EMPRESA EXTRANJERA | | ☐ NIT | |
| ☐ PASAPORTE | | | |
| **Número:** | 651009- | | |

| **3** | **Solicitantes** | | |
|---|---|---|---|
| | **Apellidos - Nombres o Razón Social** | **Tipo** | **Identificación** |
| 1. | ARENA PHARMACEUTICALS, INC. | EE | 651009 |

| **4** | **Datos del Inventor** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Nombre:** | Thuy-Anh TRAN | **Dirección Electrónica:** | notificacionespatentes@lloredacamacho.com |
| | **Dirección:** | 4833 Fairport Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América. | **Domicilio/País de constitución:** | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - CALIFORNIA - SAN DIEGO |
| | **Identificación:** ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica **Número:** - | | | |

| **5** | **Inventor(es)** | |
|---|---|---|
| | **Apellidos - Nombres** | **Domicilio** |
| 1. | TRAN Thuy-Anh | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |
| 2. | BLACKBURN Anthony C. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |

| | | |
|---|---|---|
| 3. | KRAMER Bryan A. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |
| 4. | NAGURA Maiko | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |
| 5. | SAGE Carleton R. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |
| 6. | SHIN Young-Jun | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |
| 7. | ZOU Ning | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA |

| **6** | **Datos Inventor(es)** |
|---|---|

| | **País de Residencia** | **Departamento/Estado** | **Ciudad** | **Dirección** |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | SAN DIEGO | 4833 Fairport Way, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América. |
| 2. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | SAN DIEGO | 12633 Caminito Rosita, San Diego, California 92128, Estados Unidos de América. |
| 3. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | SAN DIEGO | 8863 Duncan Road, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América. |
| 4. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | LA JOLLA | 3128 Via Alicante, Unit D, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América. |
| 5. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | ENCINITAS | 1388 Peachwood Drive, Encinitas, California 92024, Estados Unidos de América. |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 6. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | SAN DIEGO | 11051 Ice Skate Place, San Diego, California 92126, Estados Unidos de América. |
| 7. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | CALIFORNIA | SAN DIEGO | 9829 Fieldthorn Street, San Diego, California 92127, Estados Unidos de América. |

| **7** | **Datos del Representante Legal / Apoderado** | | |
|---|---|---|---|
| **Nombre:** | ALICIA LLOREDA RICAURTE | **Dirección Electrónica:** | notificacionespatentes@lloredacamacho.com |
| **Dirección:** | calle 72 No. 5-83 piso 5. | **Domicilio/País de constitución:** | COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C. |

**Identificación:**

☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE

**Número:** 53215-

**Presentación de Poder**

| | |
|---|---|
| Año de Radicación | |
| Número de Radicación | |

| **8** | **Datos Solicitud: PCT / WO** | | |
|---|---|---|---|
| **Número Solicitud:** | PCT/US2012/063793 | **Fecha Solicitud:** | 07/11/2012 |
| **Número Publicacion:** | WO 2013/070657 A1 | **Fecha Publicacion:** | 16/05/2013 |

| **9** | **Declaraciones de prioridad** | ☒ SI ☐ NO |
|---|---|---|

| | **(33) País de origen** | **Codigo del país** | **(31) No. Solicitud** | **(32) Fecha** |
|---|---|---|---|---|
| 1. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | US | 61/557,088 | 08/11/2011 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2. | ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA | US | 61/718,290 | 25/10/2012 |

| 10 | Reivindicaciones | | |
|---|---|---|---|
| **Número reivindicaciones:** | 53 | **Pago Reivindicaciones:** | No |

**11 Reducción de tasas.**

*Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.*

☐ SI ☒ NO

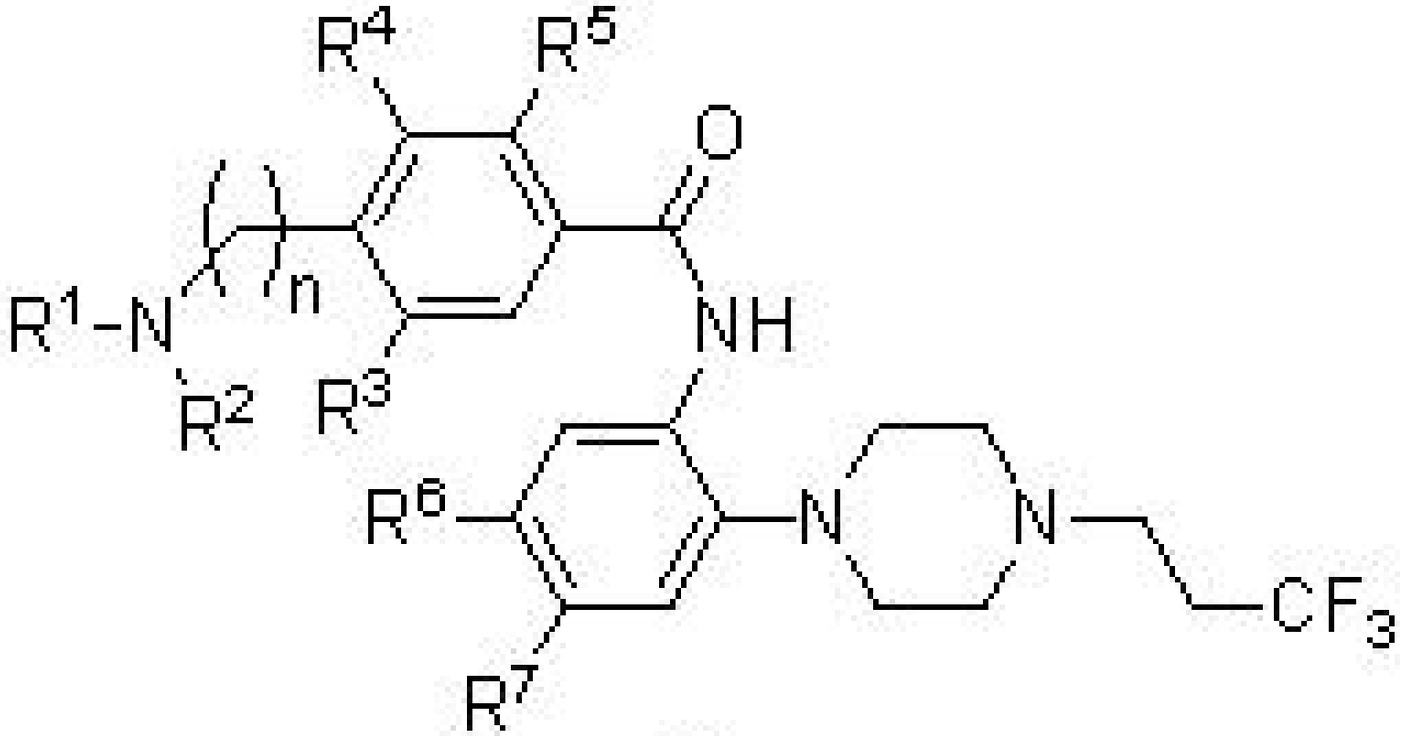
**Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolucón vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.**

☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

**Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos**

**12 Documentos Anexos**

☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☒ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional
☐ Listado de secuencias
☒ Artes finales 12 x 12 cm
☒ Poderes, si fuere el caso
☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
☒ Otros Anexos




(I)

**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL**

**(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD)**

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

# MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (**I**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos que modulan la actividad del receptor Mas y son útiles en métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo que resultan de isquemia, o reperfusión posterior a isquemia y cualquier complicación o complicaciones posteriores relacionadas con los mismos. La presente invención se refiere, además, a métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos de la vasculatura que resultan de vasoconstricción o hipertensión y cualquier complicación o complicaciones posteriores que resultan de presión arterial elevada y/o perfusión tisular reducida. Estas enfermedades y trastornos incluyen, por ejemplo, trastornos vasculares, tal como: enfermedad coronaria, aterosclerosis, isquemia, lesión por reperfusión, angina de pecho, infarto de miocardio, el fenómeno de no reflujo, hipertensión, ansiedad, ataque isquémico transitorio, disfunción eréctil, colitis isquémica, isquemia mesentérica, isquemia aguda de las extremidades, decoloración de la piel causada por flujo sanguíneo reducido a la piel, estenosis de la arteria renal, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica y nefropatía diabética; y trastornos de la señalización del calcio tales como: arritmia, taquicardia, bradicardia, arritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística, síndrome Wolff-Parkinson-White, arritmia ventricular, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, arritmia por reperfusión y muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR) comparten el motivo estructural común de tener siete secuencias de veintidós a veinticuatro aminoácidos hidrófobos que forman siete hélices alfa, cada una de las cuales se extiende por la membrana celular. A las hélices transmembrana se unen aminoácidos que incluyen una hebra más larga entre la cuarta y la quina hélice transmembrana en el lado extracelular de la membrana. Otra hebra más larga, compuesta principalmente de aminoácidos hidrófilos, se une a las hélices transmembrana cinco y seis en el lado intracelular de la membrana. El extremo

carboxi del receptor se encuentra en el espacio intracelular y el extremo amino reside en el espacio extracelular. Se cree que la hebra de aminoácidos intracelular que se une a las hélices cinco y seis, así como el extremo carboxi, interactúan con la proteína G. En general, las proteínas G que se han identificado incluyen $G_q$, $G_s$, $G_i$ y $G_o$.

En condiciones fisiológicas, los GPCR existen en la membrana celular en equilibrio entre dos estados o conformaciones diferentes: un estado “inactivo” y un estado “activo”. Un receptor en un estado inactivo es incapaz de unirse a la vía de transducción intracelular para producir una respuesta biológica. Un cambio de la conformación del receptor al estado activo permite la unión a la vía de transducción y produce una respuesta biológica. Fisiológicamente, estos cambios conformacionales son inducidos en respuesta a la unión de una molécula al receptor. Varios tipos de moléculas biológicas pueden unirse a receptores específicos, tales como péptidos, hormonas o lípidos, y pueden provocar una respuesta celular. La modulación de respuestas celulares particulares puede ser muy útil para el tratamiento de estados de enfermedad, al igual que varios agentes químicos que actúan en los GPCR.

El receptor Mas (Mas, o alternativamente Mas1) es un GPCR tipo rodopsina clase I. En mamíferos, Mas se expresa predominantemente en el cerebro y los testículos con niveles moderados de expresión en el corazón y riñones y niveles de expresión más bajos en varios otros tejidos (Alenina N., *et al*., Exp Physiol 93:528-537 (2008); Metzger R., *et al*., FEBS Lett 357:27-32 (1995); Villar A. J. y Pedersen R. A., Nat Genet 8:373-379 (1994); Young D., *et al*., Cell 45:711-719 (1986)). El proto-oncogén Mas codifica una proteína de GPCR (Mas) y se detectó por primera vez *in vivo* por sus propiedades tumorigénicas que se originan a partir de un reordenamiento de su región de flanqueo de 5’ (Young, D., *et al*., Cell 45:711-719 (1996)). Estudios posteriores han indicado que las propiedades tumorigénicas de Mas parecen ser desdeñables.

Si bien se sugirió en los primeros estudios que Mas es un receptor de angiotensina II (Ang II) (Jackson T. R., *et al.* Nature 335: 437-440, (1988)), estudios posteriores demostraron que la señalización intracelular mediada por Ang II en células transfectadas con Mas se observó solamente en células que expresaban endógenamente el receptor $AT_1$ (Ambroz C., *et al*. Biochim Biophys Acta 1133: 107-111, (1991)). Dong *et al.* informaron que el receptor Mas no se unía a las angiotensinas I y II, sino que se unía a un péptido denominado NPFF, aunque de manera muy débil ($CE_{50}$ de aproximadamente 400 nM) (Dong, *et al.*, Cell 106:619-632 (2001)). Actualmente persiste la incertidumbre acerca de

ligando endógeno para el receptor Mas, aunque recientemente se ha descrito el péptido angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)), que deriva de la Ang II, como el agonista endógeno de Mas (Santos R. A., *et al*. Proc Natl Acad Sci U S A 100: 8258-8263, 2003).

La presente invención describe, entre otras cosas, las vías de señalización proximales activadas por Mas y el papel del receptor Mas en las lesiones cardíacas por isquemia/reperfusión (I/R) *in vivo*. Además, en la presente se describen moduladores de molécula pequeña no peptídicos de la vía de señalización Mas-$G_q$-fosfolipasa C (PLC). Estos resultados demuestran que el receptor Mas es un receptor acoplado a $G_q$ y que una reducción de la actividad de la señalización de Mas, ya sea por alteración genética o con el uso farmacológico de agonistas inversos de Mas, es cardioprotectora durante la lesión por isquemia/reperfusión. Estos resultados indican, además, que las terapias que apuntan a reducir la señalización de $G_q$-PLC del receptor Mas, tal como el uso de agonistas inversos y en particular de los agonistas inversos descritos en la presente, representan una nueva y prometedora estrategia para el tratamiento de lesión por isquemia/reperfusión, tal como en órganos en los que se expresa del receptor Mas, por ejemplo, corazón, riñones, cerebro y testículos.

La mención de cualquiera de las referencias en la presente solicitud no debe considerarse como una admisión de que dichas referencias constituyen una técnica anterior a la presente solicitud.

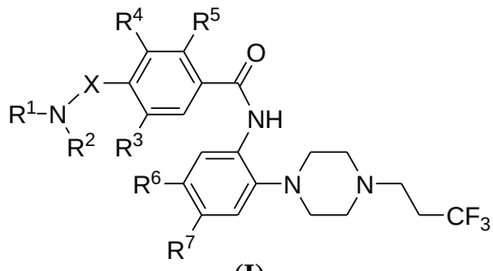
## COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a, entre otros, ciertos derivados de amida y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles, por ejemplo, en métodos para tratar y aliviar trastornos del corazón, cerebro, riñón y sistemas reproductivos relacionados con isquemia.

Si bien la literatura citada anteriormente puede indicar que un agonista del receptor Mas sería cardioprotector y disminuiría la presión arterial, inesperadamente los solicitantes han identificado compuestos que pueden actuar como agonistas inversos del receptor Mas que son cardioprotectores y no elevan la presión arterial.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos, tal como se describen en la presente, y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que se unen a un GPCR, al que se hace referencia en la presente como Mas, y modulan su actividad, y usos relacionados con los mismos.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**I**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**I**)

en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$; o X está ausente;

$R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno; y

(A) $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi;

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno; o

(B) $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno; o

(C) $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino,

amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

Un aspecto de la presente invención se refiere al siguiente compuesto y sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables del mismo: (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos que se seleccionan de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit, comprendiendo cada uno un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención y un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención y un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos que se seleccionan de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación, una preparación combinada, un envase doble y un kit; que comprende un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención y un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una

forma cristalina de la presente invención, un segundo agente farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención o una forma cristalina de la presente invención, un segundo agente farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo que comprende prescribir al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o una composición de la presente invención; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo que comprende administrar al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención; una forma

cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; cada uno en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo que comprende prescribir al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; cada uno en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o una composición de la presente invención; cada uno en combinación con un segundo agente farmacéutico en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un agente farmacéutico en combinación con un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o una composición de la presente invención; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; cada uno en combinación con un segundo agente farmacéutico para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; cada uno en combinación con un segundo agente farmacéutico para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un agente farmacéutico en combinación con un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la

presente invención; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un agente farmacéutico en combinación con un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; una composición de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; o una composición farmacéutica de la presente invención; para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que se selecciona de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit; comprendiendo cada uno un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o una composición de la presente invención; en combinación con un segundo agente farmacéutico; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que se selecciona de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit; comprendiendo cada uno un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o una composición de la presente invención; en combinación con un segundo agente farmacéutico; para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una composición de la presente invención; métodos de la presente invención; un producto farmacéutico de la presente invención; una composición farmacéutica de la presente invención; un uso de la presente invención; un compuesto de la presente invención; una forma cristalina de la presente invención; o un agente farmacéutico de la presente invención; en donde el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se selecciona de: un inhibidor de ACE, un bloqueador beta, un bloqueador del canal de calcio, un diurético, un nitrato, una estatina, aspirina, un antiplaquetario, adenosina, un antagonista del receptor de endotelina y un inhibidor de PDE5.

Estos y otros aspectos de la invención descritos en la presente se describirán más detalladamente a medida que se desarrolle la divulgación de la patente.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La **Figura 1** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de Fórmula (**I**) en donde X está ausente.

La **Figura 2** muestra un esquema sintético general para la preparación de intermediarios útiles para preparar compuestos de Fórmula (**I**) en donde X es $CH_2$.

La **Figura 3** muestra un esquema sintético general para la preparación de compuestos de Fórmula (**I**) en donde X es $CH_2$.

La **Figura 4A** muestra un esquema sintético general para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula (**I**) en donde X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$ y $R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$. En ciertas realizaciones, $R^2$ y $R^3$ junto con el átomo de nitrógeno al que $R^2$ está unido y el anillo de fenilo al que $R^3$ está unido y X forman un grupo que se selecciona de: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo e isoindolinilo.

La **Figura 4B** muestra un esquema sintético general para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula (**I**) utilizando aminas y aminas protegidas con bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato para formar ureas.

La **Figura 4C** muestra un esquema sintético general para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula (**I**). Utilizando intermediarios de (2,5-dioxopirrolidin-1-iloxi)carbonilamino y aminas protegidas, tales como aminas protegidas con BOC, pueden prepararse ciertas ureas cíclicas de la presente invención, ver **Ejemplo 1.439**.

La **Figura 5** muestra el efecto dependiente de la dosis de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170**) en la reducción del tamaño del infarto de miocardio en ratas sometidas a ligadura de arteria coronaria y reperfusión.

La **Figura 6** muestra el efecto del Compuesto **170** en la presión arterial media (MAP) medida en estado de equilibrio del fármaco (25 min después de iniciar la dosificación).

La **Figura 7** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5A**.

La **Figura 8** muestra un termograma de calorimetría por barrido diferencial (DSC) para una muestra que contenía el Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5A**.

La **Figura 9** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B**.

La **Figura 10** muestra un termograma de calorimetría por barrido diferencial (DSC) para una muestra que contenía el Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B**.

La **Figura 11** muestra un análisis de sorción dinámica de humedad (DMS) para una muestra que contenía el Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B**.

La **Figura 12** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 13** muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contenía el diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 14** muestra un análisis de sorción dinámica de humedad (DMS) de una muestra que contenía el diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 15** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 16** muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contenía el hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 17** muestra un análisis de sorción dinámica de humedad (DMS) de una muestra que contenía el hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**.

La **Figura 18** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el solvato de diclorhidrato del Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.8**.

La **Figura 19** muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contenía el solvato de diclorhidrato del Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.8**.

La **Figura 20** muestra un análisis de sorción dinámica de humedad (DMS) de una muestra que contenía el solvato de diclorhidrato del Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.8**.

La **Figura 21** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el solvato de sulfato del Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.9**.

La **Figura 22** muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contenía el solvato de sulfato del Compuesto **170** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.9**.

La **Figura 23** muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (PXRD) para una muestra que contenía el di-mesilato del Compuesto **170**.

La **Figura 24** muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) de una muestra que contenía el di-mesilato del Compuesto **170**.

La **Figura 25** muestra un análisis de sorción dinámica de humedad (DMS) de una muestra que contenía el di-mesilato del Compuesto **170**. Los ciclos de adsorción y desorción de la isoterma muestran la formación de una meseta entre 50 y 86% de humedad relativa (HR). Esto concuerda con un hidrato, ya que el aumento de peso coincide con la cantidad teórica de agua, 2,33% para un monohidrato. La actividad de agua crítica para este hidrato es de entre 0,3 y 0,7. El hidrato se pierde a una HR más baja para proporcionar el di-mesilato del Compuesto **170**.

La **Figura 26** muestra un análisis de expresión de ARNm de Mas mediante RT-PCR en corazón de rata. Se evaluó ADNc de aurícula, ventrículo derecho y ventrículo izquierdo de rata Sprague-Dawley macho para detectar la expresión de ARNm del receptor Mas. Se utilizó la expresión de GAPDH en las mismas muestras como testigo interno para la calidad del ADNc. Los resultados son representativos de tres experimentos independientes.

La **Figura 27** muestra la expresión celular de Mas en arterias coronarias. Se co-tiñeron criosecciones ventriculares de rata adulta con anticuerpos para Mas y SM-actina (un marcador para células de músculo liso) o Mas y vWF (un marcador para células endoteliales). La expresión proteica de Mas se superpuso con marcadores para células de músculo liso y células endoteliales, lo que indicó la expresión tanto en células de músculo liso como células endoteliales en arterias coronarias.

La **Figura 28** muestra un análisis de expresión de ARNm de Mas mediante RT-PCR en panel de ADNc cardiovascular humano. Se analizó ADNc preparado a partir de tejidos cardiovasculares y no cardiovasculares (placenta) humanos para detectar la expresión de ARNm de Mas. Se midió la expresión de ARNm de actina y se usó como testigo para la calidad del ADNc. Los resultados son representativos de tres experimentos independientes.

La **Figura 29** muestra la tinción inmunohistoquímica de Mas en secciones ventriculares izquierdas humanas. Se tiñeron criosecciones con anticuerpo para Mas o anticuerpo para Mas preabsorbido con péptido de bloqueo. El panel **A** muestra la tinción positiva para Mas en cardiomiocitos. El panel **B** muestra la tinción positiva para Mas en arterias coronarias (flecha negra). La preincubación de anticuerpo para Mas con el péptido de bloque demuestra el nivel de tinción no específica en secciones de miocardio humano. La tinción oscura indica la contratinción de hematoxilina de los núcleos de las células.

La **Figura 30** muestra actividad de $G_q$ de Mas constitutiva para constructos de receptor humanos y de rata. Se transfectaron transitoriamente receptores Mas humanos y de rata en células HEK293 y se midió la señalización

de $G_q$ usando un ensayo HTRF IP1 realizado 48 h después de la transfección. Las células HEK293 transfectadas con vector pHM6 vacío (vector) sirvieron como testigo. n = 14 por grupo; ***$p$ < 0,001 vs. testigo vector.

La **Figura 31** muestra un agonista y un agonista inverso de Mas que modulan $G_q$ en células HEK293 que expresan Mas humano. Se incubaron concentraciones cada vez mayores de agonista (AR234960) y agonista inverso (AR244555) de Mas (Zhang, T., *et. al*., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H299-H311, (2012)) con células HEK293 que expresaban de forma estable Mas humano durante 4 h y luego se midió la señalización de $G_q$ usando un ensayo HTRF IP1. Las mediciones se realizaron por triplicado.

La **Figura 32** muestra un agonista y un agonista inverso de Mas que modulan $G_q$ en células HEK293 que expresan Mas de rata. Se incubaron agonista (AR234960) y agonista inverso (AR244555) de Mas con células HEK293 que expresaban de forma estable Mas de rata durante 4 h y luego se midió la señalización de $G_q$ usando ensayos HTRF IP1. Las mediciones se realizaron por triplicado.

La **Figura 33** muestra el efecto del agonista de Mas (AR234960) en los niveles de $Ca^{2+}$ intracelular. Se usaron ensayos fluorométricos para monitorear los niveles de $Ca^{2+}$ en células HEK293 que expresan de forma estable el receptor Mas. Los cambios en $Ca^{2+}$ intracelular se monitorearon antes y después de la adición del agonista de Mas AR234960 en las concentraciones indicadas. Las mediciones se realizaron por triplicado.

La **Figura 34** muestra que la reducción del flujo coronario mediado por agonista de Mas depende del receptor Mas. Se midió el flujo coronario en corazones de ratón perfusionados aislados. El agonista de Mas AR234960 (1 µM) redujo el flujo coronario de manera significativa en ratones tipo salvaje ($Mas^{+/+}$) pero no en corazones de ratones con Mas inactivados ($Mas^{-/-}$). n = 4-6 por grupo; *$p$ < 0,05 vs. $Mas^{+/+}$/vehículo.

La **Figura 35** muestra los efectos de los compuestos de Mas en el flujo coronario en ratas. Se midió el flujo coronario en corazones de rata perfusionados aislados. El flujo coronario aumentó significativamente tras la estimulación con el agonista inverso de Mas AR244555 (5 µM) y disminuyó significativamente con el agonista de Mas AR234960 (1 µM). El pretratamiento con el agonista inverso de Mas AR244555 (5 µM) o el inhibidor de PLC U-73122 (0,5 µM) impidió la disminución en el flujo coronario inducido por AR234960. Los cambios en el flujo coronario inducidos por AR234960 con el pretratamiento de AR244555 o U-73122 se calcularon como porcentaje del flujo coronario 10 min después del tratamiento con AR234960 con relación al flujo coronario medido

inmediatamente antes de la adición de AR234960. En corazones con endotelio denudado **(Endo (-))** se mantuvo la disminución mediada por AR234960 en el flujo coronario n = 4-6 por grupo; ***$p$ < 0,001 vs. vehículo.

La **Figura 36** muestra los efectos de los compuestos de Mas en el flujo coronario en ratas después de isquemia y reperfusión. El flujo coronario se midió de forma continua corazones de rata perfusionados aislados que se sometieron a 30 min de isquemia global y luego 30 min de reperfusión. Se agregó agonista de Mas (1 µM AR234960), agonista inverso de Mas (5 µM AR244555) o vehículo (0,01% DMSO) al perfusado durante la reperfusión. Los cambios en el flujo coronario se analizaron en intervalos de 10 min y se representan como un porcentaje del flujo de referencia determinado 10 min antes de la isquemia. n = 6-7 ratas por grupo; *$p$ < 0,05 vs. vehículo.

La **Figura 37** muestra que la ablación del receptor Mas en ratones es cardioprotectora durante la lesión por isquemia/reperfusión (lesión por I/R). La lesión por isquemia/reperfusión se produjo en ratones mediante ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda durante 30 min con posterior liberación de la ligadura (reperfusión). Después de 2 hr de reperfusión, los corazones se retiraron y se midió el tamaño del infarto como un porcentaje del área en riesgo (AAR), n = 7-9 ratones por grupo; ** $p$ < 0,01 vs. TS.

La **Figura 38** muestra que el agonista inverso del receptor Mas (AR244555) fue cardioprotector en ratas cuando se administró antes de la isquemia o inmediatamente antes de la reperfusión. La lesión por isquemia/reperfusión se produjo en ratas mediante ligadura de la arteria coronaria descendente anterior izquierda durante 30 min con posterior reperfusión durante 2 h. Se administró vehículo (20% HPBCD, i.v.) o el agonista inverso de Mas (AR244555, 10 mg/kg i.v.) 10 min antes de la ligadura (pre-isquemia) o 3 min antes de la reperfusión (pre-reperfusión). Se midió el tamaño del infarto como porcentaje del área en riesgo (AER); n = 8 ratas por grupo; ***$p$ <,001 vs. vehículo.

La **Figura 39** muestra la expresión del receptor Mas luego de la estimulación con lipopolisacárido (LPS).

La **Figura 40** muestra la expresión de mTNFα luego de la estimulación con LPS en ratones.

La **Figura 41** muestra la supresión de la inducción de TNFα con un agonista inverso del receptor Mas (**Compuesto 170)** en ratones.

La **Figura 42** muestra que el agonista inverso del receptor Mas suprime la hinchazón de la pata en el modelo de hinchazón de pata inflamatoria inducida por la carragenina.

La **Figura 43** muestra el protocolo para el modelo de lesión por isquemia-reperfusión de arteria renal izquierda usado en el **Ejemplo 9**.

La **Figura 44** muestra que el **Compuesto 170** mejora la función renal en comparación con el tratamiento con vehículo según medición de la creatinina en sangre.

La **Figura 45** muestra que el **Compuesto 170** mejora la función renal en comparación con el tratamiento con vehículo según medición del nitrógeno ureico en sangre (NUS).

La **Figura 46** muestra el protocolo para el modelo de isquemia cerebral/accidente cerebrovascular transitorio en ratas usado en el **Ejemplo 10.**

La **Figura 47** muestra que el **Compuesto 170** redujo el daño cerebral asociado con lesión isquémica transitoria en la rata.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

Se apreciará que ciertos aspectos de la invención que, a los efectos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varios aspectos de la invención que, a los efectos de ser breves, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada. Por consiguiente, todas las combinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente quedan comprendidas específicamente por la presente invención tal como si todas y cada una de las combinaciones de usos e indicaciones médicas fueran descritas individual y explícitamente en la presente.

**DEFINICIONES**

A los efectos de lograr claridad y coherencia, las siguientes definiciones se utilizarán en todo este documento de patente.

El término “agonista” como se utiliza en la presente se refiere a un resto que interactúa con un receptor acoplado a la proteína G y lo activa y puede de ese modo iniciar una respuesta fisiológica o farmacológica característica de dicho receptor. Por ejemplo, un agonista puede activar una respuesta intracelular al unirse con un receptor, o mejorar la unión de GTP a una membrana.

El término “antagonista” como se utiliza en la presente se refiere a un resto que se une competitivamente al receptor en el mismo sitio que un agonista (por ejemplo, el ligando endógeno), pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y puede, de ese modo, inhibir las respuestas intracelulares mediante un agonista o agonista parcial. Un antagonista no disminuye la respuesta intracelular de base en ausencia de un agonista o agonista parcial.

El término “composición” se refiere a un compuesto de la presente invención, incluidos, a modo no taxativo, sales, solvatos e hidratos de un compuesto de la presente invención, en combinación con al menos un componente adicional.

El término “Mas”, tal como se usa en la presente, incluye las secuencias de aminoácidos humanas que se encuentran en el número de acceso de GeneBank CR542261, variantes alélicas de origen natural y ortólogos mamíferos de las mismas. Un Mas humano preferido para su uso en estudios y pruebas de los compuestos de la invención se proporciona en la secuencia de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos correspondiente que se encuentran en el número de acceso de GeneBank CR542261.

La expresión "que necesita tratamiento" y la expresión "que lo necesita", cuando se refieren a tratamiento, se utilizan de forma intercambiable y se refieren a un juicio emitido por un profesional de la salud (por ejemplo médico, enfermera, practicante de enfermera, etc. en el caso de humanos; veterinario en el caso de animales, incluyendo mamíferos no humanos) que sostiene que un individuo o animal requiere o se beneficiará de dicho tratamiento. Este juicio es emitido teniendo en cuenta una variedad de factores que se encuentran en el campo de la pericia de un profesional de la salud, pero que incluyen el conocimiento de que el individuo o animal se encuentra enfermo o enfermará como resultado de una enfermedad, afección o trastorno que puede tratarse mediante los compuestos de la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden utilizarse de forma preventiva o protectora; o los compuestos de la invención pueden utilizarse para aliviar, inhibir o mejorar la enfermedad, afección o trastorno.

El término “individuo” se refiere a cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado, ovejas, caballos o primates, y más preferiblemente humanos.

El término “agonista inverso” se refiere a un resto que se une a la forma endógena del receptor o a la forma activada constitutivamente del receptor y que inhibe la respuesta de base intracelular iniciada por la forma activa del receptor por debajo del nivel de base normal de actividad que se observa en ausencia de un agonista o agonista parcial, o disminuye la unión de GTP a una membrana. Preferiblemente, la respuesta de base intracelular se inhibe en presencia del agonista inverso por lo menos 30%, más preferiblemente por lo menos 50% y más preferiblemente por lo menos 75% en comparación con la respuesta de base en ausencia del agonista inverso.

El término “modular” o “modulando” se refiere a un aumento o disminución en la cantidad, calidad, respuesta o efecto de una actividad, función o molécula particular.

La expresión “agonista parcial” se refiere a un resto que mediante la unión a GPCR activa el GPCR de forma tal que provoca una respuesta intracelular mediada por el GPCR, aunque en menor grado de lo que hace un agonista total.

La expresión “composición farmacéutica” se refiere a una composición que comprende al menos un ingrediente activo, tal como un compuesto de Fórmula (I) o una sal, solvato e hidrato de los mismos, con lo cual la composición puede utilizarse en la investigación para un resultado eficaz específico en un mamífero (por ejemplo, a modo no taxativo, un humano). Los expertos en la materia comprenderán y apreciarán las técnicas adecuadas para determinar si un ingrediente activo tiene un resultado eficaz deseado en base a sus necesidades.

El término “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta médica o biológica en un tejido, sistema, animal, individuo o humano que es el objetivo de un investigador, veterinario, médico u otro clínico o profesional de la salud o de un individuo, que incluye uno o más de los siguientes:

(1) prevenir la enfermedad; por ejemplo, prevenir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad, afección o trastorno pero aún no experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad;

(2) inhibir la enfermedad; por ejemplo, inhibir una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, detener el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología); y

(3) mejorar la enfermedad; por ejemplo, mejorar una enfermedad, afección o trastorno en un individuo que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad, afección o trastorno (es decir, revertir la patología y/o sintomatología).

**GRUPO, RESTO O RADICAL QUÍMICO**

El término “acetamido” se refiere al radical de la fórmula: $-NHC(=O)CH_3$.

El término “alcoxi$C_1$-$C_6$” se refiere a un radical que consiste en un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ unido a un átomo de oxígeno, en donde alquilo $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente. Algunas realizaciones contienen 1 a 5 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 a 4 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 a 3 carbonos. Algunas realizaciones contienen

1 o 2 carbonos. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, terc-butoxi, isobutoxi y *sec*-butoxi.

El término “amino” se refiere al radical -$NH_2$.

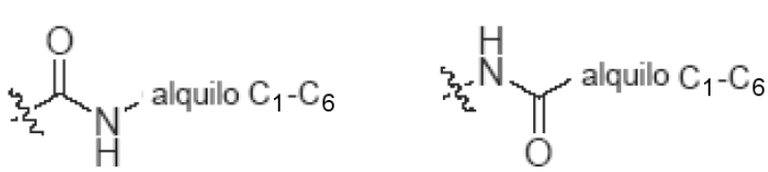
El término “alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo alcoxi $C_1$-$C_6$ unido a un grupo carbonilo, en donde alcoxi $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

El término “alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino” se refiere a un radical que consiste en un radical alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo unido a un grupo amino, en donde alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo tiene la misma definición que se encuentra en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, etoxicarbonilamino, isopropoxicarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino.

El término “alquilo$C_1$-$C_6$” se refiere a un radical que consiste en radical carbono lineal o ramificado que consiste en 1 a 6 carbonos. Algunas realizaciones contienen 2 a 6 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 a 5 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 a 4 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 a 3 carbonos. Algunas realizaciones contienen 1 o 2 carbonos. Ejemplos de un grupo alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, n-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, *t*-pentilo, neopentilo, 1-metilbutilo [es decir, -$CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$], 2-metilbutilo [es decir, -$CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$] y *n*-hexilo.

El término “alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$ ” se refiere a un radical que consiste en un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ unido a un átomo de oxígeno en donde el oxígeno además está unido a un grupo alquilo $C_1$-$C_6$, en donde alquilo $C_1$-$C_6$ se refiere a un radical carbono lineal o ramificado conteniendo 1 a 6 carbonos. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, 2-metoxietilo (es decir, $CH_3$-O-$CH_2CH_2$-), (2-propoxietilo (es decir, $CH_3CH_2CH_2$-O-$CH_2CH_2$-), 2-etoxietilo (es decir, $CH_3CH_2$-O-$CH_2CH_2$-) y 2-isopropoxietilo (es decir, $(CH_3)_2$CH-O-$CH_2CH_2$-).

El término “alquil$C_1$-$C_6$carboxamida” se refiere a un radical que consiste en un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ unido al carbono o al nitrógeno de un grupo amida, en donde alquilo $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente. El grupo alquil$C_1$-$C_6$carboxamida puede representarse mediante las siguientes fórmulas:



Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, *N*-metilcarboxamida, *N*-etilcarboxamida, *N*-*n*-propilcarboxamida, *N*-isopropilcarboxamida, *N*-*n*-butilcarboxamida, *N*-sec-butilcarboxamida, *N*-isobutilcarboxamida y *N*-*terc*-butilcarboxamida.

El término “alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ unido al azufre de un grupo sulfinilo (es decir, -S(O)-), en donde alquilo $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se describe en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilsulfinilo, etilsulfinilo, *n*-propilsulfinilo, isopropilsulfinilo, *n*-butilsulfinilo, *sec*-butilsulfinilo, isobutilsulfinilo y terc-butilsulfinilo.

El término “alquil$C_1$-$C_6$sulfonilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo alquilo $C_1$-$C_6$ unido al azufre de un grupo sulfonilo (es decir, -$S(O)_2$-), en donde alquilo $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se describe en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, *n*-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *n*-butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo y terc-butilsulfonilo.

El término “amino-$C_1$-$C_6$ alcoxi” se refiere a un radical que consiste en un grupo amino unido a un átomo de carbono de un grupo alcoxi $C_1$-$C_6$, en donde alcoxi $C_1$-$C_6$ tiene la misma definición que se describe en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, 2-aminoetoxi (es decir, $H_2NCH_2CH_2O$-), 3-aminopropoxi y 4-aminobutoxi.

El término “carbonilo” se refiere a un grupo C=O.

El término “cicloalquilo$C_3$-$C_7$ ” se refiere a un anillo radical saturado que consiste en 3 a 7 carbonos. Algunas realizaciones contienen 3 a 4 carbonos. Algunas realizaciones contienen 3 a 5 carbonos. Algunas realizaciones contienen 4 a 6 carbonos. Algunas realizaciones contienen 5 a 6 carbonos. Ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término “cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo cicloalquilo $C_3$-$C_7$ unido a un grupo alquilo $C_1$-$C_6$, en donde los grupos cicloalquilo $C_3$-$C_7$ y alquilo $C_1$-$C_6$ tienen las mismas definiciones que se describen en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y ciclopropiletilo.

El término “carboxamida” se refiere al grupo -$CONH_2$.

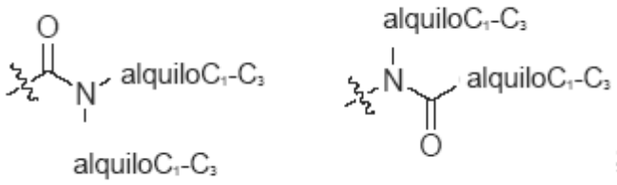
El término “carboxilo” se refiere al grupo -$CO_2H$.

El término “ciano” se refiere al grupo -CN.

El término “dialquil$C_2$-$C_6$amino” se refiere a un radical que consiste en un grupo amino sustituido por dos grupos alquilo$C_1$-$C_3$ iguales o diferentes, en donde alquilo $C_1$-$C_3$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente.

Algunos ejemplos incluyen, a modo no taxativo, dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, metilpropilamino, metilisopropilamino, etilpropilamino, etilisopropilamino, dipropilamino y propilisopropilamino.

El término “dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida” se refiere a un radical que consiste en un grupo carboxamida, en donde el nitrógeno está sustituido por dos grupos alquilo$C_1$-$C_3$ iguales o diferentes, o el nitrógeno y el carbonilo del grupo carboxamida cada uno se sustituye por un grupo alquilo $C_1$-$C_3$ y puede ser igual o diferente, en donde alquilo $C_1$-$C_3$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente. El grupo “dialquil$C_2$-$C_6$ carboxamida” puede representarse mediante las siguientes fórmulas:




;

en donde alquilo $C_1$-$C_3$ tiene la misma definición que se encuentra en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, *N*,*N*-dimetilcarboxamida, *N*,*N*-metiletilcarboxamida y *N*,*N*-dietilcarboxamida.

El término “halógeno” se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos que consiste en 5 a 10 átomos del anillo, que puede contener un solo anillo o dos anillos fusionados y en donde al menos un anillo es aromático y al menos un átomo del anillo es un heteroátomo que se selecciona de, por ejemplo: O, S y N, en donde N está opcionalmente sustituido por H, aciloC$_1$-C$_4$, alquiloC$_1$-C$_4$, u O (es decir, formando un N-óxido) y S está opcionalmente sustituido por uno o dos átomos de oxígeno. En algunas realizaciones, el anillo aromático contiene un heteroátomo. En algunas realizaciones, el anillo aromático contiene dos heteroátomos. En algunas realizaciones, el anillo aromático contiene tres heteroátomos. Algunas realizaciones se dirigen a un heteroarilo que se selecciona de: furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridinilo y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo. Algunas realizaciones se dirigen a un heteroarilo que se selecciona de: 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, piridina-2-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo y 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo. Algunas realizaciones se dirigen un anillo heteroarilo de 5 miembros. Ejemplos de un anillo heteroarilo de 5 miembros incluyen, a modo no taxativo, furanilo,

tienilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo. Algunas realizaciones se dirigen a anillos heteroarilo de 6 miembros. Ejemplos de un anillo heteroarilo de 6 miembros incluyen, a modo no taxativo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y 2-oxo-1,2-dihidropirimidinilo. Algunas realizaciones se dirigen a anillos heteroarilo que consisten en dos anillos fusionados, ejemplos incluyen, a modo no taxativo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridinilo y 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazinilo.

El término “heteroaril-$C_1$-$C_6$-alquilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo heteroarilo unido a un grupo alquilo $C_1$-$C_6$, en donde los grupos heteroarilo y alquilo $C_1$-$C_6$ tienen las mismas definiciones que se describen en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo, 3-(imidazol-1-il)propilo, 2-(piridina-2-il)etilo, 2-(piridina-3-il)etilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, (imidazol-5-il)etilo y (imidazol-5-il)metilo.

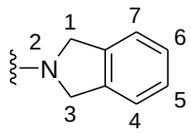
El término “heterociclilo” se refiere a un radical del anillo no aromático que consiste en 3 a 10 átomos del anillo, en donde uno, dos o tres átomos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de, por ejemplo: O, S y N. Se comprenderá que el átomo de azufre puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos oxo. El término abarca grupos heterociclilo espiro, heterociclilo fusionados y heterociclilo bicíclicos. Ejemplos de un grupo heterociclilo incluyen, a modo no taxativo, aziridinilo, azetidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, [1,3]-dioxolanilo, tiomorfolinilo, [1,4]oxazepanilo, 1,1-dioxotiomorfolinilo, azepanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-oxo-hexahidro-1$\lambda^4$-tiopiranilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1$\lambda^6$-tiopiranilo, azabiciclo[3,2,1]octanilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazinilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonanilo, 5,6-dihidropirimidinilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidinilo, 1,4-oxazepanilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptanilo, 1,4-diazepanilo y 2,7-diazaspiro[3,5]nonanilo. En algunas realizaciones, heterociclilo se selecciona de: tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo.

El término “heterociclil-$C_1$-$C_6$-alquilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo heterociclilo unido a un radical alquilo $C_1$-$C_6$, en donde heterociclilo y alquilo $C_1$-$C_6$ tienen las mismas definiciones que se describen en la presente. Ejemplos de un grupo heterociclilalquilo$C_1$-$C_6$ incluyen, a modo no taxativo,

aziridinilmetilo, azetidinilmetilo, piperidinilmetilo, morfolinilmetilo, piperazinilmetilo, pirrolidinilmetilo, [1,3]-dioxolanilmetilo, tiomorfolinilmetilo, [1,4]oxazepanilmetilo, 1,1-dioxotiomorfolinilmetilo, azepanilmetilo, tetrahidrofuranilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidrotiopiranilmetilo, 1-oxo-hexahidro-1$\lambda^4$-tiopiranilmetilo, 1,1-dioxo-hexahidro-1$\lambda^6$-tiopiranilmetilo y azabiciclo[3,2,1]octanilmetilo.

El término “imino” se refiere al diradical =NH.

El término “isoindolinilo” se refiere al grupo representado por la siguiente fórmula:




.

El término “hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$” se refiere a un radical que consiste en un grupo hidroxilo unido a un radical alquilo $C_1$-$C_6$, en donde hidroxilo y alquilo $C_1$-$C_6$ tienen las mismas definiciones que se describen en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 1-hidroxietilo.

El término “hidroxilo” se refiere al radical -OH.

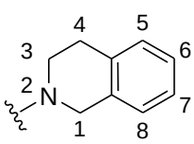
El término “hidroxiheterociclilo” se refiere a un radical que consiste en un grupo hidroxilo unido a un radical heterociclilo, en donde hidroxilo y heterociclilo tienen las mismas definiciones que se describen en la presente. Ejemplos incluyen, a modo no taxativo 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo y 4-hidroxipiperidin-1-ilo.

El término “oxo” se refiere al diradical =O.

El término “fenilo” se refiere al grupo -$C_6H_5$.

El término “fosfonooxi” se refiere al radical -$OPO_3H_2$.

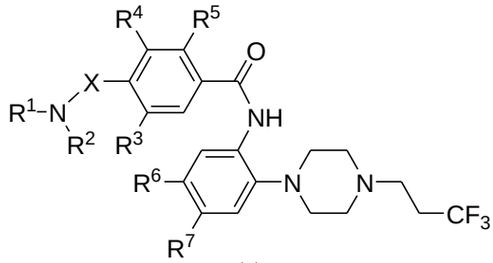
El término “1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo” se refiere al grupo representado por la siguiente fórmula:




.

**COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN**

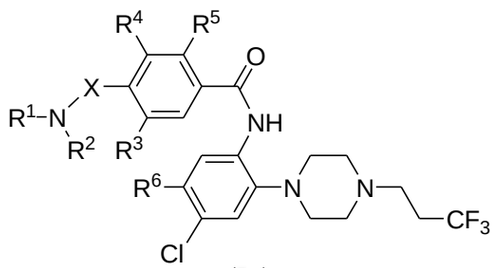
Un aspecto de la presente invención abarca, entre otros, ciertos derivados de amida que se seleccionan de compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**I**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ y “X”, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

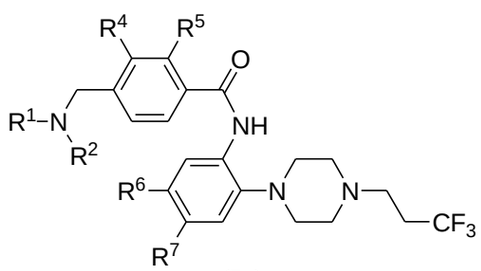
Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ia**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ia**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y “X”, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

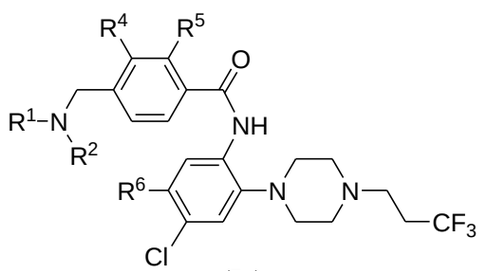
Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ic**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

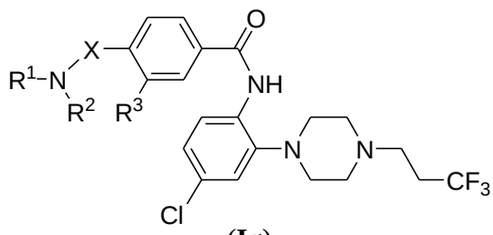
Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ie**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^4$, $R^5$ y $R^6$, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

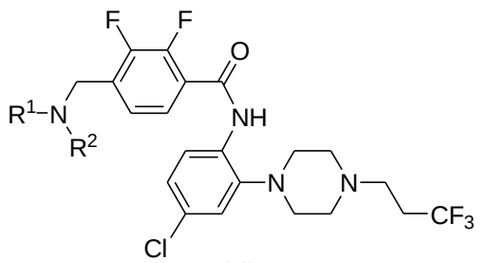
Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ig**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^3$ y "X", tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

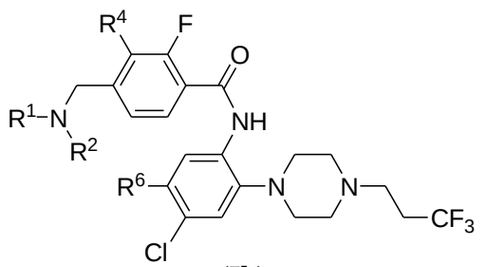
Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ii**)

en donde $R^1$ y $R^2$, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ik**)

en donde $R^1$, $R^2$, $R^4$ y $R^6$, tienen las mismas definiciones que se describen en la presente.

Algunas realizaciones se dirigen a compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la presente invención siempre que el átomo de nitrógeno unido a $R_1$, $R_2$ y X no esté directamente unido a un grupo carbonilo.

Se apreciará que ciertos aspectos de la invención que, a los efectos de claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. A la inversa, varios aspectos de la invención que, a los efectos de ser breves, se describen en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse de forma separada o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de

las realizaciones que se refieren a los grupos químicos representados por las variables (por ejemplo, $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ y "X") que se encuentran en las fórmulas químicas genéricas descritas en la presente son específicamente abarcadas por la presente invención tal como si cada combinación se enumerara explícitamente en forma individual, al punto que dichas combinaciones abarcan compuestos que resultan en compuestos estables (es decir, compuestos que pueden aislarse, caracterizarse y probarse para actividad biológica). Adicionalmente, todas las subcombinaciones de los grupos químicos listadas en las realizaciones describiendo dichas variables, así como todas las subcombinaciones de usos e indicaciones médicas descritas en la presente, también son específicamente abarcadas por la presente invención tal como si cada subcombinación de los grupos químicos y subcombinaciones de usos e indicaciones médicas se enumeraran explícitamente en forma individual en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, "sustituido" indica que al menos un átomo de hidrógeno del grupo químico se reemplaza por un grupo o sustituyente no hidrógeno que puede ser monovalente o divalente. Cuando el grupo o sustituyente es divalente, entonces se comprenderá que este grupo puede sustituirse además por otro grupo o sustituyente. Cuando un grupo químico en la presente está "sustituido" puede tener hasta la totalidad de la valencia de sustitución; por ejemplo, un grupo metilo puede sustituirse por 1, 2, o 3 sustituyentes, un grupo metileno puede sustituirse por 1 o 2 sustituyentes, un grupo fenilo puede sustituirse por 1, 2, 3, 4, o 5 sustituyentes, un grupo naftilo puede sustituirse por 1, 2, 3, 4, 5, 6, o 7 sustituyentes y similares. De forma similar, "sustituido por uno o más sustituyentes" se refiere a la sustitución de un grupo con un sustituyente hasta el número total de sustituyentes físicamente dejado por el grupo. Asimismo, cuando un grupo está sustituido por más de un grupo los mismos pueden ser idénticos o pueden ser diferentes.

Los compuestos de la invención también pueden incluir formas tautoméricas tales como tautómeros ceto-enol y similares. Las formas tautoméricas pueden estar equilibrio o estéricamente encerradas en una forma mediante sustitución apropiada. Se entiende que las diversas formas tautoméricas se encuentran dentro del alcance de los compuestos de la presente invención.

Se comprende y aprecia que los compuestos de Fórmula (**I**) y fórmulas relacionadas con la misma pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden existir como enantiómeros y/o diastereoisómeros. Se entiende que la invención se extiende y abarca todos dichos enantiómeros, diastereoisómeros

y mezclas de los mismos, incluyendo a modo no taxativo racematos. Se comprenderá que los compuestos de Fórmula (**I**) y fórmulas utilizadas a lo largo de esta divulgación representan todos los enantiómeros individuales y mezclas de los mismos, a menos que se indique o muestre de otra forma.

**El grupo X**

En algunas realizaciones, X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$; o X está ausente.

En algunas realizaciones, X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$.

En algunas realizaciones, X es $CH_2$.

En algunas realizaciones, X es $CH_2CH_2$.

En algunas realizaciones, X está ausente.

**El grupo $R^1$**

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, e hidroxilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: terc-butoxicarbonilamino, 2-aminoetoxi, metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilo, etilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, acetamido, metilsulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dimetilamino, dietilamino, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo,

heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: terc-butoxicarbonilamino, 2-aminoetoxi, metoxicarbonilo, metilo, etilo, acetamido, metilsulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dimetilamino, dietilamino, hidroxilo, hidroximetilo, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: etoxicarbonilo, metilsulfonilo, carboxamida, ciano, dietilamino, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: etoxicarbonilo, metilsulfonilo, carboxamida, ciano, dietilamino, e hidroxilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, etilo, metilo, 4-metilpentan-2-ilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, terc-butilo, butan-2-ilo, 3-metilpentan-2-ilo, pentan-1-ilo, butan-1-ilo, isobutilo, isopentilo, 2-etoxietilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, piridin-3-ilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-(piridin-3-il)etilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, azepan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (piperidin-4-il)metilo, 2-(imidazolidin-1-il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-2-il)etilo, 2-morfolinoetilo, (tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-(2-(piperidin-1-il))propan-1-ilo, 2-(azepan-1-il)etilo, (2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, piperidin-4-ilmetilo, morfolin-2-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, tiomorfolin-3-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, (2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, (1,6-dihidropiridazin-3-il)metilo, (pirimidin-5-il)metilo, (4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metilo, (tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metilo, piridin-3-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo, (1,2,3,6-tetrahidropirimidin-4-il)metilo, (1*H*-pirazol-3-il)metilo, 3-(isoxazol-4-il)propilo, pirazin-2-ilmetilo, piridin-2-ilmetilo, pentilo, ciclopropilmetilo, butilo, neopentilo, 2-etilbutilo, 4-metilpentilo, 2-(piperidin-2-il)etilo, 2-(pirrolidin-3-il)etilo, 3-(piperidin-1-il)propilo, pirrolidin-3-ilmetilo, 2-ciclohexiletilo, 3-morfolinopropilo, ciclopentilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, 2-(piperidin-3-il)etilo, azetidin-3-ilmetilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, 2-(1,4-diazepan-1-il)etilo, 2-(2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)etilo, 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)etilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metilo, (1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilo, piperazin-1-ilmetilo, piperidin-1-ilmetilo, azetidin-1-ilmetilo y (morfolin-4-il)metilo; cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: terc-butoxicarbonilamino, 2-aminoetoxi,

metoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, metilo, etilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, acetamido, metilsulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dimetilamino, dietilamino, hidroxilo, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, etilo, metilo, 4-metilpentan-2-ilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, terc-butilo, butan-2-ilo, 3-metilpentan-2-ilo, pentan-1-ilo, butan-1-ilo, isobutilo, isopentilo, 2-etoxietilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, piridin-3-ilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-(piridin-3-il)etilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, azepan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (piperidin-4-il)metilo, 2-(imidazolidin-1-il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-2-il)etilo, 2-(morfolino)etilo, (tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-(2-(piperidin-1-il))propan-1-ilo, 2-(azepan-1-il)etilo y (2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butan-1-ilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-etilbutilo, tiofen-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo y 2-ciclopentiletilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butan-1-ilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, e hidroxilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, etilo, metilo, 4-metilpentan-2-ilo, propan-2-ilo, propan-1-ilo, terc-butilo, butan-2-ilo, 3-metilpentan-2-ilo, pentan-1-ilo, butan-1-ilo, isobutilo, isopentilo, 2-etoxietilo, ciclohexilo, ciclopentilo, (ciclohexil)metilo, piridin-3-ilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-(piridin-3-il)etilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, azepan-3-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (piperidin-4-il)metilo, 2-(imidazolidin-1-il)etilo, (pirrolidin-2-il)metilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-2-il)etilo, 2-(morfolino)etilo, (tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-(2-(piperidin-1-il))propan-1-ilo, 2-(azepan-1-

il)etilo y (2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: terc-butoxicarbonilamino, 2-aminoetoxi, metoxicarbonilo, metilo, etilo, acetamido, metilsulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dimetilamino, dietilamino, hidroxilo, hidroximetilo, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butan-1-ilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-etilbutilo, tiofen-2-ilmetilo, piridin-3-ilmetilo y 2-ciclopentiletilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: etoxicarbonilo, metilsulfonilo, carboxamida, ciano, dietilamino, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butan-1-ilo, propan-1-ilo, 3,3-dimetilbutilo, etilo, 2-metoxietilo, 2-etoxietilo y (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: etoxicarbonilo, metilsulfonilo, carboxamida, ciano, dietilamino, e hidroxilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-

oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, piperidina-4-carbonilo, 2-aminociclohexanocarbonilo, morfolina-2-carbonilo, 3-aminopropanoilo, 2-aminoacetilo, 4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 2-aminopropanoilo, 2-amino-3-hidroxipropanoilo, 2-hidroxiacetilo, tiomorfolina-3-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo, 2,4-dihidroxipirimidina-5-carbonilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 6-hidroxinicotinoilo, 2-hidroxinicotinoilo, 2,6-dihidroxiisonicotinoilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carbonilo, 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo, 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoilo, 3-carboxipropanoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 6-hidroxipicolinoilo, 4-metilmorfolina-2-carbonilo, 4-etilmorfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carbonilo, 4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carbonilo, 4-etilmorfolina-3-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carbonilo, 4-etiltiomorfolina-3-carbonilo, 3-hidroxipropanoilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 3-hidroxipentanoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoilo, 4-hidroxibutanoilo, 2-etil-2-hidroxibutanoilo, 2-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-ciclohexil-2-hidroxiacetilo, 3-hidroxi-3-metilbutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acetilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 2-(piperidin-2-il)acetilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 3-(dimetilamino)propanoilo, 2-(pirrolidin-3-il)acetilo, 3-(piperidin-1-il)propanoilo, 4-aminociclohexanocarbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, 3-(dietilamino)propanoilo, 2-(4-aminociclohexil)acetilo, 3-morfolinopropanoilo, 1-metilpiperidina-4-carbonilo, 3-aminociclohexanocarbonilo, 2-amino-4-carboxibutanoilo, 4-amino-4-carboxibutanoilo, 3-aminociclopentanocarbonilo, 1-metilpiperidina-3-carbonilo, 2-(piperidin-3-il)acetilo, azetidina-3-carbonilo, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(piperazin-1-il)acetilo, 2-(3-aminopirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetilo, 2-(4-propilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(2,5-

diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetilo, 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetilo, 2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(3-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina-1-carbonilo, 2-amino-4-metilpentanoilo, 2-amino-3-cianopropanoilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2,4-diamino-4-oxobutanoilo, 3-amino-2-hidroxipropanoilo, 2-hidroxipropanoilo, 5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo, piperazina-1-carbonilo, 4-etilpiperazina-1-carbonilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-aminopiperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 3-aminopirrolidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-carbamoilpiperazina-1-carbonilo, 3-oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-carboxiazetidina-1-carbonilo, 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-cianopiperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 2-oxopirrolidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acetilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carbonilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 3-(*terc*-

butoxicarbonilamino)ciclopentanocarbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acetilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carbonilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoilo y 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo y 2-hidroxiciclopentilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, butir-1-ilo, 2-etilbutanoilo, tiofeno-2-carbonilo, nicotinoilo y 2-ciclopentilacetilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo y 2-(metilsulfonil)etilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ es H. En algunas realizaciones, $R^1$ es etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-metilpiridin-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-cianoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-2-oxoetilamino. En algunas realizaciones, $R^1$ es (1-metilpiperidin-4-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es cianometilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-amino-1-oxopropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-carbamoilciclohexilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,3-dihidroxipropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxiciclohexilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-oxoazepan-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es pirrolidin-2-ilmetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es pirrolidin-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es piperidin-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es piperidin-4-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxipiridin-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-hidroxipropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-acetamidoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-hidroxibutan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(dimetilamino)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-morfolinoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(dietilamino)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-aminopentilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-1-imino-3-oxopropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es (1-hidroxiciclohexil)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es bencilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(metilsulfinil)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-

(azepan-1-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxibutilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,3-dihidroxibutan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-morfolino-2-oxoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(pirrolidin-1-il)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-carboxi-2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es (2*H*-tetrazol-5-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es carboximetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-carboxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-carboxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-carboxi-3-metilbutilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,3-dicarboxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-carboxipropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-1-carboxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-1-carboxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-carboxipentilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-carbamoilciclopentilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxiciclopentilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es piperidina-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-aminociclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es morfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-aminopropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-aminoacetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-aminopropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-3-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxiacetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es tiomorfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es pirrolidina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(morfolin-4-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(dimetilamino)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2,4-dihidroxipirimidina-5-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo. En

algunas realizaciones, $R^1$ es 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 6-hidroxinicotinoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxinicotinoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2,6-dihidroxiisonicotinoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-carboxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-hidroxipirazina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 6-hidroxipicolinoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-metilmorfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-etilmorfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-etilmorfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-etiltiomorfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-hidroxiciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxipentanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxi-2-metilpropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-hidroxiciclopropanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-hidroxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-etil-2-hidroxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxiciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-ciclohexil-2-hidroxiacetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxi-3-metilbutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxi-4-metilpentanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(piperidin-2-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(dimetilamino)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(pirrolidin-3-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(piperidin-1-il)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-aminociclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es pirrolidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(dietilamino)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-aminociclohexil)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-morfolinopropanoilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-metilpiperidina-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-aminociclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-4-carboxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-amino-4-carboxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-aminociclopentanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-metilpiperidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(piperidin-3-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es azetidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(piperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-aminopirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-propilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-metilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-metilpiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-oxopiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-carbamoilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-metilpiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(fosfonooxi)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-4-metilpentanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-3-cianopropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2,4-diamino-4-oxobutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-2-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 5-

(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es piperazina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-etilpiperazina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-aminopiperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-aminopirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-carbamoilpiperazina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-oxopiperazina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-carboxiazetidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-cianopiperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-oxopirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoilo. En

algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carbonilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)acetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ es butilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-hidroxipropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3,3-dimetilbutilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-metoxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 3-amino-3-oxopropilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-etoxi-2-oxoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-amino-2-oxoetilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-etoxietilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es 2-(metilsulfonil)etilo. En algunas realizaciones, $R^1$ es un grupo other than H.

**El grupo $R^2$**

En algunas realizaciones, $R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano.

En algunas realizaciones, $R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, propan-2-ilo y terc-butilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: ciano e hidroxilo.

En algunas realizaciones, $R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y terc-butilo.

En algunas realizaciones, $R^2$ es H. En algunas realizaciones, $R^2$ es etilo. En algunas realizaciones, $R^2$ es metilo. En algunas realizaciones, $R^2$ es

isopropilo. En algunas realizaciones, $R^2$ es 2-hidroxietilo. En algunas realizaciones, $R^2$ es 2-cianoetilo. En algunas realizaciones, $R^2$ es terc-butilo.

**El grupo $R^3$**

En algunas realizaciones, $R^3$ se selecciona de: H y halógeno. En algunas realizaciones, $R^3$ se selecciona de: H, fluoro y cloro. En algunas realizaciones, $R^3$ se selecciona de: H y cloro. En algunas realizaciones, $R^3$ es H. En algunas realizaciones, $R^3$ es cloro.

**Los grupos $R^1$ y $R^2$**

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etilo, metilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, metilsulfonilo, amino, ciclopentilo, 2-ciclohexiletilo, ciclohexilmetilo, carboxamida, carboxilo, dimetilamino, dietilcarbamoilo, 2-(piridin-2-il)etilo, morfolino, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, hidroxilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo y oxo, en donde dicho etilo, metilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, imidazolidin-1-ilo, tetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más

sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, imidazolidin-1-ilo y tetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etilo, metilo, isobutilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, metilsulfonilo, amino, ciclopentilo, 2-ciclohexiletilo,

ciclohexilmetilo, carboxamida, carboxilo, dimetilamino, dietilcarbamoilo, 2-(piridin-2-il)etilo, morfolino, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, hidroxilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo y oxo, en donde dicho etilo, metilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1*H*-imidazol-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, tiomorfolin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, piperidin-1-ilo, morfolino, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, azetidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, etilo, metilo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo, metilsulfonilo, amino, ciclopentilo, 2-ciclohexiletilo, ciclohexilmetilo, carboxamida, carboxilo, dimetilamino, dietilcarbamoilo, 2-(piridin-2-il)etilo, morfolino, piperidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, hidroxilo, 4-hidroxi-piperidin-1-ilo y oxo, en donde dicho etilo, metilo, etilcarbamoilo, isopropilcarbamoilo se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-

ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, 3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo y 4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-

2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo.

En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-hidroxipirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-etilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1*H*-imidazol-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman morfolino. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-metilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1*H*-pirazol-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1*H*-pirrol-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2*H*-tetrazol-5-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(2-

hidroxietil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-carbamoilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-oxopiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-aminopirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-metilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-aminopiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-aminopiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-carbamoilpiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-hidroxipiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-hidroxipiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1,4-oxazepan-4-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$

junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-morfolinopiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-oxopiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-acetilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 1,4'-bipiperidin-1'-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(hidroximetil)morfolino. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-hidroxiazetidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-carboxipiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(carboximetil)morfolino. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-carboxipiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo. En

algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-carbamoilpiperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-carbamoilpiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-carbamoilpiperidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2-oxopirrolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo. En algunas realizaciones, $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman 4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo.

**Los grupos $R^2$ y $R^3$**

En algunas realizaciones, $R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

En algunas realizaciones, $R^2$ y $R^3$ junto con el átomo de nitrógeno al que $R^2$ está unido y el anillo de fenilo al que $R^3$ está unido y X forman un grupo que se selecciona de: 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo e isoindolinilo.

**Los grupos $R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$**

En algunas realizaciones, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente de: H, bromo, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, $R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se seleccionan independientemente de: H, fluoro y cloro.

**Los grupos $R^4$ y $R^5$**

En algunas realizaciones, $R^4$ y $R^5$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^4$ y $R^5$ se selecciona cada uno independientemente de: H y fluoro.

En algunas realizaciones, $R^4$ y $R^5$ son cada uno fluoro.

**Los grupos $R^6$ y $R^7$**

En algunas realizaciones, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^6$ es H; y $R^7$ es fluoro.

**El grupo $R^4$**

En algunas realizaciones, $R^4$ se selecciona de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^4$ se selecciona de: H, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, $R^4$ se selecciona de: fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, $R^4$ es H.

En algunas realizaciones, $R^4$ es fluoro.

En algunas realizaciones, $R^4$ es cloro.

**El grupo $R^5$**

En algunas realizaciones, $R^5$ se selecciona de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^5$ se selecciona de: H y fluoro.

En algunas realizaciones, $R^5$ es H.

En algunas realizaciones, $R^5$ es fluoro.

**El grupo $R^6$**

En algunas realizaciones, $R^6$ se selecciona de: H y halógeno.

En algunas realizaciones, $R^6$ se selecciona de: H, fluoro y cloro.

En algunas realizaciones, $R^6$ se selecciona de: H y cloro.

En algunas realizaciones, $R^6$ es fluoro.

En algunas realizaciones, $R^6$ es H.

En algunas realizaciones, $R^6$ es cloro.

**El grupo $R^7$**

En algunas realizaciones, $R^7$ es halógeno.

En algunas realizaciones, $R^7$ se selecciona de: cloro y bromo.

En algunas realizaciones, $R^7$ es cloro.

En algunas realizaciones, $R^7$ es bromo.

**Ciertas combinaciones**

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi;

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano; y

$R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-

oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, piperidina-4-carbonilo, 2-aminociclohexanocarbonilo, morfolina-2-carbonilo, 3-aminopropanoilo, 2-aminoacetilo, 4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 2-aminopropanoilo, 2-amino-3-hidroxipropanoilo, 2-hidroxiacetilo, tiomorfolina-3-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo, 2,4-dihidroxipirimidina-5-carbonilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 6-hidroxinicotinoilo, 2-hidroxinicotinoilo, 2,6-dihidroxiisonicotinoilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carbonilo, 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo, 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoilo, 3-carboxipropanoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 6-hidroxipicolinoilo, 4-metilmorfolina-2-carbonilo, 4-etilmorfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carbonilo, 4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carbonilo, 4-etilmorfolina-3-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carbonilo, 4-etiltiomorfolina-3-carbonilo, 3-hidroxipropanoilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 3-hidroxipentanoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoilo, 4-hidroxibutanoilo, 2-etil-2-hidroxibutanoilo, 2-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-ciclohexil-2-hidroxiacetilo, 3-hidroxi-3-metilbutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acetilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 2-(piperidin-2-il)acetilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 3-(dimetilamino)propanoilo, 2-(pirrolidin-3-il)acetilo, 3-(piperidin-1-il)propanoilo, 4-aminociclohexanocarbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, 3-(dietilamino)propanoilo, 2-(4-aminociclohexil)acetilo, 3-morfolinopropanoilo, 1-metilpiperidina-4-carbonilo, 3-aminociclohexanocarbonilo, 2-amino-4-carboxibutanoilo, 4-amino-4-carboxibutanoilo, 3-aminociclopentanocarbonilo, 1-metilpiperidina-3-carbonilo, 2-(piperidin-3-il)acetilo, azetidina-3-carbonilo, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(piperazin-1-il)acetilo, 2-(3-aminopirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetilo, 2-(4-propilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(2,5-

diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetilo, 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetilo, 2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(3-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina-1-carbonilo, 2-amino-4-metilpentanoilo, 2-amino-3-cianopropanoilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2,4-diamino-4-oxobutanoilo, 3-amino-2-hidroxipropanoilo, 2-hidroxipropanoilo, 5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo, piperazina-1-carbonilo, 4-etilpiperazina-1-carbonilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-aminopiperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 3-aminopirrolidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-carbamoilpiperazina-1-carbonilo, 3-oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-carboxiazetidina-1-carbonilo, 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-cianopiperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 2-oxopirrolidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acetilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carbonilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 3-(*terc*-

butoxicarbonilamino)ciclopentanocarbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acetilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carbonilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoilo y 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo;

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y terc-Butilo;

$R^4$ se selecciona de: H, fluoro y cloro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^6$ se selecciona de: H, fluoro y cloro; y

$R^7$ se selecciona de: bromo y cloro.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-

oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo y 2-hidroxiciclopentilo;

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y terc-Butilo;

$R^4$ se selecciona de: H, fluoro y cloro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^6$ se selecciona de: H y cloro; y

$R^7$ se selecciona de: bromo y cloro.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo; y

$R^4$, $R^5$ y $R^6$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-

ilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, 3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo y 4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo;

$R^4$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro; y

$R^6$ se selecciona de: H y cloro.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-

ilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo;

$R^4$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro; y

$R^6$ se selecciona de: H y cloro.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$;

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, e hidroxilo; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$;

$R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, butir-1-ilo, 2-etilbutanoilo, tiofeno-2-carbonilo, nicotinoilo y 2-ciclopentilacetilo;

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$;

$R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo y 2-(metilsulfonil)etilo; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, oxo y fosfonooxi; y

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes hidroxilo.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 2-carbamoilciclohexilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-

oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo y 2-hidroxiciclopentilo; y

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo y 2-hidroxietilo.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, carboxamida, carboxilo, hidroxilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo e hidroxilo.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo y 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: amino, carboxamida, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, oxo y fosfonooxi; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más oxo sustituyentes; y

$R^4$ y $R^6$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, butan-1-ilo, isobutilo, morfolin-2-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, (4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metilo, piridin-3-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-metilpentilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metilo, piperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, azetidin-1-ilmetilo y (morfolin-4-il)metilo; cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: amino, carboxamida, hidroxilo, hidroximetilo, oxo y fosfonooxi; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por uno o más oxo sustituyentes; y

$R^4$ y $R^6$ se selecciona cada uno independientemente de: H, fluoro y cloro.

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

en donde:

$R^1$ se selecciona de: 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-hidroxiacetilo, morfolina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 2-hidroxinicotinoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-

hidroxipropanoilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 3-oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo y 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo 3-oxopiperazin-1-ilo;

$R^4$ se selecciona de: H y fluoro; y

$R^6$ se selecciona de: H y cloro.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen cada combinación de uno o más compuestos que se seleccionan del siguiente grupo, en donde el número entre paréntesis inmediatamente antes del nombre químico se refiere al número del Compuesto que se utiliza a lo largo de esta divulgación: (**No. 1**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil)benzamida; (**No. 2**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((dietilamino)metil)benzamida; (**No. 3**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-hidroxietilamino)metil)benzamida; (**No. 4**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((etilamino)metil)benzamida; (**No. 5**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 6**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 7**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)metil)benzamida; (**No. 8**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)benzamida; (**No. 9**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 10**), 4-((3-(1*H*-Imidazol-1-il)propilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)benzamida; (**No. 11**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-metilpiridin-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 12**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(piperidin-1-ilmetil)benzamida; (**No. 13**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 14**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*R*,2*R*)-2-hidroxiciclopentilamino)metil)benzamida; (**No. 15**), 2-Butil-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 16**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(3-

hidroxipropil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 17**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(3,3-dimetilbutil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 18**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 19**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 20**), 2-(3-Amino-3-oxopropil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 21**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-hidroxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 22**), etil 2-(7-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il) acetato; (**No. 23**), 2-(2-Amino-2-oxoetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 24**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(cianometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 25**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 26**), 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 27**), etil 2-(5-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)isoindolin-2-il) acetato; (**No. 28**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-hidroxietil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 29**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(cianometil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 30**), 2-(2-Amino-2-oxoetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 31**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-etoxietil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 32**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(dietilamino)etil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 33**), 2-(3-Amino-3-oxopropil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 34**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dietilamino)benzamida; (**No. 35**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dimetilamino)benzamida; (**No. 36**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 37**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)isoindolina-5-carboxamida; (**No. 38**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida; (**No. 39**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(morfolinometil)benzamida; (**No. 40**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(4-metilpiperazin-1-il)benzamida; (**No. 41**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-il)benzamida;

(**No. 42**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-morfolinobenzamida; (**No. 43**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzamida; (**No. 44**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida; (**No. 45**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida; (**No. 46**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)benzamida; (**No. 47**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilamino)metil)benzamida; (**No. 48**), 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 49**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida; (**No. 50**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil)benzamida; (**No. 51**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 52**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((2-cianoetil)(metil)amino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 53**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)piperidin-1-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 54**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 55**), 4-((2-Amino-2-oxoetilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 56**), (*S*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 57**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)benzamida; (**No. 58**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 59**), 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 60**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 61**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((1-metilpiperidin-4-il)metilamino)metil)benzamida; (**No. 62**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-hidroxietilamino)metil) benzamida; (**No. 63**), 4-((3-(1*H*-Imidazol-1-il)propilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 64**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-metilpiridin-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 65**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((cianometilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 66**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 67**), (*S*)-

4-((1-Amino-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 68**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 69**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilamino)metil)benzamida; (**No. 70**), 4-(((2-(1*H*-Imidazol-5-il)etil)(metil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 71**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilamino)metil)benzamida; (**No. 72**), 4-(2,7-Diazaspiro[4,4]nonan-2-ilmetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 73**), 4-(((1*S*,2*R*)-2-Carbamoilciclohexilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 74**), (*S*)-Metil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)-3-hidroxipropanoato; (**No. 75**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((1,3-dihidroxipropan-2-ilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 76**), (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 77**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 78**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclohexilamino)metil)benzamida; (**No. 79**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-oxoazepan-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 80**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((2-hidroxietil)(isopropil)amino)metil)benzamida; (**No. 81**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 82**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 83**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 84**), (*S*)-4-((3-Aminopirrolidin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 85**), (*R*)-4-((3-Aminopirrolidin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 86**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((pirrolidin-2-ilmetilamino)metil)benzamida; (**No. 87**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((pirrolidin-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 88**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-metilpiperazin-1-

il)metil)benzamida; (**No. 89**), (*S*)-4-((3-Aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 90**), (*R*)-4-((3-Aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 91**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((piperidin-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 92**), 4-((4-Aminopiperidin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 93**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((piperidin-4-ilamino)metil)benzamida; (**No. 94**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperidina-2-carboxamida; (**No. 95**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 96**), (4*R*)-Metil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato; (**No. 97**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-hidroxipropilamino)metil)benzamida; (**No. 98**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 99**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 100**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((etil(2-hidroxipiridin-3-il)amino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 101**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 102**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1-hidroxipropan-2-ilamino)metil)benzamida; (**No. 103**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 104**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 105**), 4-((2-Acetamidoetilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 106**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1-hidroxibutan-2-ilamino)metil)benzamida; (**No. 107**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-*N*,*N*-dietilpiperidina-3-carboxamida; (**No. 108**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 109**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 110**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((2-(dimetilamino)etil)(metil) amino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 111**), *N*-(4-Cloro-

2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-ciclopentilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 112**), 4-((1,4-Oxazepan-4-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 113**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 114**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-morfolinoetilamino)metil)benzamida; (**No. 115**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-morfolinopiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 116**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)etilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 117**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((1-etil-2-oxoazepan-3-ilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 118**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 119**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-oxopiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 120**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 121**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 122**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((2*S*,3*S*)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilamino)metil)benzamida; (**No. 123**), 4-((5-Aminopentilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 124**), 4-((3-Amino-3-oxopropanimidamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 125**), 4-((4-Acetilpiperazin-1-il)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 126**), 4-(1,4'-Bipiperidin-1'-ilmetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 127**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(((1-hidroxiciclohexil)metilamino)metil)benzamida; (**No. 128**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-oxoazepan-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 129**), etil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperidina-4-carboxilato; (**No. 130**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-hidroxipropilamino)metil)benzamida; (**No. 131**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(hidroximetil)morfolino) metil)benzamida; (**No. 132**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 133**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-metil-2-(piperidin-1-il)propilamino)metil)benzamida; (**No. 134**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-

(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 135**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 136**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-hidroxipropilamino)metil)benzamida; (**No. 137**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-il)metil)benzamida; (**No. 138**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(dietilamino)etilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 139**), 4-((Bencil(2-hidroxietil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 140**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(metilsulfinil)etilamino) metil)benzamida; (**No. 141**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il) metil)benzamida; (**No. 142**), 4-((Bis(2-cianoetil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 143**), 4-((2-(Azepan-1-il)etilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 144**), 4-((Bis(2-hidroxietil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 145**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-hidroxibutilamino)metil)benzamida; (**No. 146**), 4-((*terc*-butil(2-hidroxietil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 147**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 148**), 4-(2,5-Diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilmetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 149**), (*S*)-4-((1-Amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 150**), 4-((2-(2-(2-Aminoetoxi)etoxi)etilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 151**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 152**), (*R*)-Metil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)-3-hidroxipropanoato; (**No. 153**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(((2*R*,3*S*)-1,3-dihidroxibutan-2-ilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 154**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-morfolino-2-oxoetilamino)metil)benzamida; (**No. 155**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilamino)metil)-2-fluorobenzamida; (**No. 156**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((5-oxo-1,4-diazepan-1-

il)metil)benzamida; (**No. 157**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)metil)benzamida; (**No. 158**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((metil(2-morfolino-2-oxoetil) amino)metil)benzamida; (**No. 159**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((2-(pirrolidin-1-il)etilamino)metil)benzamida; (**No. 160**), (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 161**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil)benzamida; (**No. 162**), (*S*)-1-(4-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 163**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 164**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-((1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 165**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 166**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 167**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 168**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil)benzamida; (**No. 169**), (*S*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 170)**, (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 171**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 172**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((2-hidroxietil)(metil)amino)metil)benzamida; (**No. 173**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 174**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 175**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 176**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*R*,2*S*)-2-hidroxiciclohexilamino) metil)benzamida; (**No. 177**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 178**), 4-((Bis(2-hidroxietil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 179**), *N*-(4-

Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 180**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hidroximetil)morfolino) metil)benzamida; (**No. 181**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 182**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 183**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 184**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida; (**No. 185**), (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 186**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)metil)benzamida; (**No. 187**), (*S*)-1-(4-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 188**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida; (**No. 189**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 190**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 191**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hidroximetil)morfolino) metil)benzamida; (**No. 192**), *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxiazetidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 193**), 4-Amino-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 194**), 4-Amino-5-cloro-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 195**), (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 196**), (*R*)-Metil 3-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)propanoato; (**No. 197**), (*R*)-Metil 4-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)butanoato; (**No. 198**), (*S*)-Metil 3-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)propanoato; (**No. 199**), ácido (R)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)-3-hidroxipropanoico; (**No. 200**), 4-(((2*H*-Tetrazol-5-il)metilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 201**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilamino)metil)benzamida; (**No. 202**), ácido 2-(4-(4-Cloro-2-

(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)acético; (**No. 203**), ácido 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)butanoico; (**No. 204**), ácido (*S*)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-hidroxipropanoico; (**No. 205**), 4-Amino-3-cloro-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida; (**No. 206**), ácido 2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidin-3-il)acético; (**No. 207**), ácido 3-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)propanoico; (**No. 208**), ácido (*S*)-4-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-oxobutanoico; (**No. 209**), ácido (*S*)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-metilpentanoico; (**No. 210**), ácido 2-((4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)(metil) amino)acético; (**No. 211**), ácido (*S*)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)pentanodioico; (**No. 212**), ácido 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-metilpropanoico; (**No. 213**), ácido (*S*)-4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-5-metoxi-5-oxopentanoico; (**No. 214**), ácido (*S*)-3-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-metoxi-4-oxobutanoico; (**No. 215**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((piperidin-4-ilamino)metil)benzamida; (**No. 216**), 4-(2,7-Diazaspiro[3,5]nonan-2-ilmetil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 217**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((piperidin-3-ilamino)metil)benzamida; (**No. 218**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hidroximetil)morfolino) metil)benzamida; (**No. 219**), ácido 2-(4-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético; (**No. 220**), ácido 4-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico; (**No. 221**), (*S*)-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)butanoico; (**No. 222**), ácido (*R*)-3-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)propanoico; (**No. 223**), ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético; (**No. 224**), ácido 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-4-carboxílico; (**No. 225**), ácido 2-(4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolin-2-il)acético; (**No. 226**), ácido 2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético; (**No. 227**), ácido 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico; (**No. 228**), ácido (*R*)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-hidroxipropanoico; (**No. 229**), ácido (*S*)-4-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)butanoico; (**No. 230**), ácido (*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)propanoico; (**No. 231**), ácido (*S*)-2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético; (**No. 232**), ácido 2-(4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-1-il)acético; (**No. 233**), ácido 6-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)hexanoico; (**No. 234**), ácido 7-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxílico; (**No. 235**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-cianoetilamino)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 236**), 4-Amino-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 237**), 4-(((1*S*,2*R*)-2-Carbamoilciclohexilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 238**), 4-(Aminometil)-*N*-(4-bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 239**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxamida; (**No. 240**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-*N*-metilpiperazina-2-carboxamida; (**No. 241**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-*N*-(2-hidroxietil)piperazina-2-carboxamida; (**No. 242**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-*N*-((*S*)-1-hidroxipropan-2-il)piperazina-2-carboxamida; (**No. 243**), 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 244**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-3-carboxamida; (**No. 245**), 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-

il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-4-carboxamida; (**No. 246**), (*R*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 247**), (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 248**), (*S*)-4-(((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)(etil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 249**), (*S*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato; (**No. 250**), (*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato; (**No. 251**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 252**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 253**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 254**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 255**), 4-(((1*S*,2*R*)-2-Carbamoilciclopentilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 256**), 2-Butiril-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 257**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-etilbutanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 258**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(tiofeno-2-carbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 259**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-nicotinoil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 260**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-ciclopentilacetil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida; (**No. 261**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-4-carboxamida; (**No. 262**), 4-(((1*R*,2*S*)-2-Aminociclohexanocarboxamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 263**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-3-carboxamida; (**No. 264**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 265**), 4-((3-Aminopropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 266**), 4-((2-Aminoacetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 267**), (2*S*,4*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida; (**No. 268**), (*S*)-4-((2-Aminopropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 269**), (*S*)-4-((2-Amino-3-hidroxipropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 270**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiacetamido)metil)benzamida; (**No. 271**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 272**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 273**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tiomorfolina-3-carboxamida; (**No. 274**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 275**), (*R*)-4-((2-Aminopropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 276**), (2*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida; (**No. 277**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-morfolinoacetamido)metil)benzamida; (**No. 278**), 4-((2-(1*H*-Tetrazol-5-il)acetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 279**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(dimetilamino)acetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 280**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carboxamida; (**No. 281**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxamida; (**No. 282**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2,4-dihidroxipirimidina-5-carboxamida; (**No. 283**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida; (**No. 284**), 4-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxamida; (**No. 285**), (*S*)-4-((2-(3-Amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 286**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 287**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-6-hidroxinicotinamida; (**No. 288**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-hidroxinicotinamida; (**No. 289**), *N*-(4-(4-

Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2,6-dihidroxiisonicotinamida; (**No. 290**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxamida; (**No. 291**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxamida; (**No. 292**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanamido)metil)benzamida; (**No. 293**), ácido 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-oxobutanoico; (**No. 294**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida; (**No. 295**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-6-hidroxipicolinamida; (**No. 296**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-metilmorfolina-2-carboxamida; (**No. 297**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-etilmorfolina-2-carboxamida; (**No. 298**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 299**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 300**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)morfolina-2-carboxamida; (**No. 301**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-3-carboxamida; (**No. 302**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carboxamida; (**No. 303**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-etilmorfolina-3-carboxamida; (**No. 304**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carboxamida; (**No. 305**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-etiltiomorfolina-3-carboxamida; (**No. 306**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipropanamido)metil)benzamida; (**No. 307**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 308**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipentanamido)metil)benzamida; (**No. 309**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxipentanamido)metil)benzamida; (**No. 310**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)benzamida; (**No. 311**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1-hidroxiciclopropanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 312**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 313**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida; (**No. 314**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamido)metil)benzamida; (**No. 315**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida; (**No. 316**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-hidroxibutanamido)metil)benzamida; (**No. 317**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-etil-2-hidroxibutanamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 318**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 319**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-ciclohexil-2-hidroxiacetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 320**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxi-3-metilbutanamido)metil)benzamida; (**No. 321**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-4-metilpentanamido)metil)benzamida; (**No. 322**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-4-metilpentanamido)metil)benzamida; (**No. 323**), (2*S*,4*R*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato; (**No. 324**), terc-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)tiomorfolina-4-carboxilato; (**No. 325**), (*R*)-*terc*-Butil 2-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato; (**No. 326**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)metil)benzamida; (**No. 327**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tiomorfolina-3-carboxamida; (**No. 328**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(piperidin-2-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 329**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 330**), *N*-(4-Cloro-2-

(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 331**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((3-(dimetilamino)propanamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 332**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(pirrolidin-3-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 333**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(piperidin-1-il)propanamido)metil)benzamida; (**No. 334**), 4-(((1*r*,4*r*)-4-Aminociclohexanocarboxamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 335**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(piperidin-2-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 336**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-3-carboxamida; (**No. 337**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((3-(dietilamino)propanamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 338**), 4-((2-((1*s*,4*s*)-4-Aminociclohexil)acetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 339**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-morfolinopropanamido)metil)benzamida; (**No. 340**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1-metilpiperidina-4-carboxamida; (**No. 341**), 4-(((1*s*,4*s*)-4-Aminociclohexanocarboxamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 342**), 4-(((1*R*,3*S*)-3-Aminociclohexanocarboxamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 343**), ácido (*S*)-4-Amino-5-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-5-oxopentanoico; (**No. 344**), ácido (*S*)-2-Amino-5-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-5-oxopentanoico; (**No. 345**), 4-(((1*R*,3*S*)-3-Aminociclopentanocarboxamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 346**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1-metilpiperidina-3-carboxamida; (**No. 347**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(piperidin-3-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 348**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(pirrolidin-3-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 349**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)azetidina-3-carboxamida; (**No. 350**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No.**

**351**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 352**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(piperazin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 353**), (*R*)-4-((2-(3-Aminopirrolidin-1-il)acetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 354**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 355**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetamido)metil)benzamida; (**No. 356**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-propilpiperazin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 357**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 358**), 1-(2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperidina-4-carboxamida; (**No. 359**), (*R*)-1-(2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 360**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 361**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 362**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 363**), 4-((2-(2,5-Diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 364**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 365**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 366**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 367**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 368**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-metilpiperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 369**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-oxopiperazin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 370**), 4-(2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 371**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-metilpiperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 372**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 373**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 374**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-(4-etilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 375**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 376**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 377**), (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 378**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetamido)metil)benzamida; (**No. 379**), 1-(2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperidina-3-carboxamida; (**No. 380**), (*S*)-1-(2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)pirrolidina-2-carboxamida; (**No. 381**), (1*r*,4*r*)-4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato; (**No. 382**), 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil dihidrogenofosfato; (**No. 383**), (*R*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-ilcarbamato; (**No. 384**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-ilcarbamato; (**No. 385**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida; (**No. 386**), (*S*)-4-((2-Amino-4-metilpentanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 387**), (*S*)-4-((2-Amino-3-cianopropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 388**), 4-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxamida; (**No. 389**), (*S*)-2-Amino-*N*1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)succinamida; (**No.**

**390**), 4-((3-Amino-2-hidroxipropanamido)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 391**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxipropanamido)metil)benzamida; (**No. 392**), (1*s*,4*s*)-4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato; (**No. 393**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida; (**No. 394**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 395**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-4-etilpiperazina-1-carboxamida; (**No. 396**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxamida; (**No. 397**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida; (**No. 398**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 399**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 400**), (*S*)-3-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 401**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida; (**No. 402**), (*R*)-3-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)pirrolidina-1-carboxamida; (**No. 403**), (*S*)-3-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)pirrolidina-1-carboxamida; (**No. 404**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 405**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carboxamida; (**No. 406**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida; (**No. 407**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 408**), (*S*)-$N^1$-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida; (**No. 409**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(dimetilamino)piperidina-1-carboxamida; (**No. 410**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxamida; (**No. 411**), $N^1$-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1,4-

dicarboxamida; (**No. 412**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-oxopiperazina-1-carboxamida; (**No. 413**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida; (**No. 414**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 415**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida; (**No. 416**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxamida; (**No. 417**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 418**), ácido 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil) azetidina-3-carboxílico; (**No. 419**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxamida; (**No. 420**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 421**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida; (**No. 422**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-cianopiperidina-1-carboxamida; (**No. 423**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 424**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida; (**No. 425**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida; (**No. 426**), *N*-(4-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 427**), *N*-(4-(4-Cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 428**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 429**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)metil)-2,3-difluorobenzamida; (**No. 430**), *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-oxopirrolidina-1-carboxamida; (**No. 431**), *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 432**), (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)benzamida; (**No. 433**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-

(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 434**), *N*-(4-(4,5-Difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 435**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida; (**No. 436**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida; (**No. 437**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida; (**No. 438**), (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida; (**No. 439**), (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida; (**No. 440**), (*S*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato; (**No. 441**), (*R*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato; (**No. 442**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato; (**No. 443**), terc-Butil 4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato; (**No. 444**), terc-Butil (1*S*,2*R*)-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexilcarbamato; (**No. 445**), (*S*)-*terc*-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato; (**No. 446**), terc-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato; (**No. 447**), terc-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropilcarbamato; (**No. 448**), terc-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetilcarbamato; (**No. 449**), terc-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-hidroxi-3-oxopropilcarbamato; (**No. 450**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato; (**No. 451**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato; (**No. 452**), (*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato; (**No. 453**), (*R*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato; (**No. 454**), (*R*)-*terc*-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)tiomorfolina-4-carboxilato; (**No. 455**), (*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato; (**No. 456**), (*R*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamato; (**No. 457**), (2*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato; (**No. 458**), terc-Butil 4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilcarbamato; (**No. 459**), terc-Butil 4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-oxobutanoato; (**No. 460**), (*R*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorofenilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato; (**No. 461**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)-2-oxopirrolidin-3-ilcarbamato; (**No. 462**), (*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato; (**No. 463**), (*S*)-*terc*-Butil 4-amino-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-1,4-dioxobutan-2-ilcarbamato; (**No. 464**), (*S*)-*terc*-Butil 3-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato; (**No. 465**), terc-Butil (1*r*,4*r*)-4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexilcarbamato; (**No. 466**), (*S*)-*terc*-Butil 2-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato; (**No. 467**), (*S*)-*terc*-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato; (**No. 468**), terc-Butil (1*s*,4*s*)-4-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)ciclohexilcarbamato; (**No. 469**), terc-Butil (1*s*,4*s*)-4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexilcarbamato; (**No. 470**), terc-Butil (1*S*,3*R*)-3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexilcarbamato; (**No. 471**), ácido (*S*)-4-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-5-oxopentanoico; (**No. 472**), ácido (*S*)-

2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-5-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-5-oxopentanoico; (**No. 473**), terc-Butil (1*S*,3*R*)-3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclopentilcarbamato; (**No. 474**), (*R*)-*terc*-Butil 3-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato; (**No. 475**), (*R*)-*terc*-Butil 3-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)pirrolidina-1-carboxilato; (**No. 476**), terc-Butil 3-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)azetidina-1-carboxilato; (**No. 477**), (*R*)-*terc*-Butil 1-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)pirrolidin-3-ilcarbamato; (**No. 478**), (*S*)-*terc*-Butil 4-(2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato; (**No. 479**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-4-metil-1-oxopentan-2-ilcarbamato; (**No. 480**), (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-ciano-1-oxopropan-2-ilcarbamato; y (**No. 481**), terc-Butil 4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilcarbamato.

Adicionalmente, los compuestos individuales y los géneros químicos de la presente invención, por ejemplo los compuestos que se encuentran en el grupo directamente anterior, incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros de los mismos, abarcan todas las sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de Fórmula (**I**) de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con procedimientos que se encuentren en bibliografía relevante publicada utilizados por un experto en la técnica. Reactivos y procedimientos ejemplares para estas reacciones aparecen más adelante en la presente en los Ejemplos de preparación. La protección y desprotección pueden llevarse a cabo mediante procedimientos generalmente conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Greene, T. W. y Wuts, P. G. M., *Group protectors in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Se entiende que la presente invención abarca cada diastereoisómero, cada enantiómero y mezclas de los mismos de cada compuesto y fórmulas genéricas descritas en la presente como si cada una estuviera descrita en forma individual con la designación estereoquímica específica para cada carbono quiral. La separación de los isómeros individuales (tal como mediante HPLC

quiral, recristalización de mezclas diastereoisoméricas y similares) o síntesis selectiva (tal como mediante síntesis enantiomérica selectiva y similares) de los isómeros individuales se logra mediante la aplicación de varios métodos que son bien conocidos por los especialistas en la técnica.

**Algunas realizaciones: composiciones y métodos relacionados a las mismas**

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención. Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos que se seleccionan de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit; comprendiendo cada uno un compuesto de la presente invención. Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable; algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas obtenidas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente. Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y un segundo agente farmacéutico.

En cualquiera de las realizaciones en donde se describan las expresiones “un agente farmacéutico” y “un segundo agente farmacéutico”, se apreciará que estas expresiones en algunos aspectos pueden limitarse además a un agente farmacéutico/segundo agente farmacéutico que no sea un compuesto de fórmula (**I**) o un compuestos relacionados con el mismo. Se comprenderá que los términos “un agente farmacéutico” y “un segundo agente farmacéutico” puede referirse a un agente farmacéutico que no es detectable o tiene una $CI_{50}$ que es mayor que un valor que se selecciona de: 50 µM, 10 µM, 1 µM y 0,1 µM en un ensayo de actividad del receptor Mas como se describe en el Ejemplo **3**, tal como el ensayo HTRF en el **Ejemplo 3.1**.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención y un segundo agente farmacéutico; algunas realizaciones se refieren a composiciones obtenidas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente. Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos que se seleccionan de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria, una preparación combinada, un envase doble y un kit; comprendiendo cada uno un compuesto de la presente

invención y un segundo agente farmacéutico. Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, un segundo agente farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable. Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un compuesto de la presente invención, un segundo agente farmacéutico y un portador farmacéuticamente aceptable; algunas realizaciones se refieren a composiciones farmacéuticas obtenidas mediante cualquiera de los métodos descritos en la presente.

**Algunas realizaciones: Métodos, productos farmacéuticos, combinaciones y usos de la presente invención**

**Receptor Mas**

En mamíferos, Mas se expresa predominantemente en el cerebro y los testículos con niveles moderados de expresión en el corazón y riñones y niveles de expresión más bajos en varios otros tejidos (Alenina N., *et al*., Exp Physiol 93:528-537 (2008); Metzger R., *et al*., FEBS Lett 357:27-32 (1995); Villar A. J. y Pedersen R. A., Nat Genet 8:373-379 (1994); Young D., *et al*., Cell 45:711-719 (1986)). Tal como se describe adicionalmente en la presente, Mas se expresa en tejido cardiovascular (**Ejemplo 5.5**). En el corazón de ratón se han detectado bajos niveles de transcriptos de ARNm de Mas en cardiomiocitos y concentraciones más altas en el endotelio de arterias coronarias (Alenina N., *et al*., Exp Physiol 93:528-537 (2008)). Confirmamos la expresión de ARNm y proteína de Mas en corazones de rata con cardiomiocitos y arterias coronarias como sitios de expresión enriquecida (**Ejemplo 5.5**). Además, mediante estudios de co-localización, determinamos que tanto las células de músculo liso como células endoteliales en arterias coronarias expresan Mas. Fundamentalmente, como se muestra en la presente, el Mas se expresa en el corazón humano (**Ejemplo 5.5**). Al igual que con su expresión en roedores, el Mas se expresa en todas las cámaras cardíacas humanas y tanto en cardiomiocitos humanos como en arterias coronarias humanas, lo que indica que el Mas participa en la función cardíaca humana.

Además, se usaron moduladores de molécula pequeña/no peptídicos para confirmar la vía de señalización Mas-$G_q$-PLC (**Ejemplo 3 y Ejemplo 5.7**). Estos resultados demuestran que el Mas es un receptor acoplado a $G_q$. El receptor Mas se descubrió hace más de dos décadas. En base a la secuencia, se predijo que el Mas era un GPCR. Sin embargo, el desarrollo de la comprensión de sus vías de señalización intracelulares ha sido lento. Algunos estudios han sugerido que el Mas puede acoplarse a $G_q$ o $G_i$ (Bikkavilli R. K., *et al*., Biochem Pharmacol

71:319-337, (2006); Canals M, *et al*., J Biol Chem 281:16757-16767 (2006); y Singh A, *et al*., J Mol Signal 5:11 (2010)). Tal como se divulga en la presente, hemos examinado el acoplamiento a la proteína G de Mas tanto en células HEK293 como en los miocitos cardíacos biológicamente más relevantes. Nuestros datos demuestran que en ambos tipos de células el Mas se acopla constitutivamente a la proteína $G_q$, la cual, a su vez, activa la PLC y provoca la acumulación de fosfato de inositol (**Ejemplo 3**). El acoplamiento Mas-$G_q$ se confirmó utilizando un novedoso agonista de Mas y agonistas inversos. Estos ligandos modularon la acumulación de IP dependiente de Mas y la movilización de calcio de manera dependiente de la dosis. La ausencia de actividad de adenilato ciclasa constitutiva en el mismo contexto celular sugiere que el Mas se acopla preferentemente a $G_q$, aunque el acoplamiento a $G_i$ fue activado por altas concentraciones del agonista de Mas. Nuestros resultados demuestran una mayor sensibilidad por el acoplamiento a $G_q$ ($CI_{50}$ = 0,351 ± 0,055 µM) con agonista AR234960 en comparación con el acoplamiento a $G_i$ ($CI_{50}$ = 0,719 ± 0,012 µM). Además, el acoplamiento a $G_q$ preferido observado con el agonista de Mas también se observó en células que expresaban el Mas de rata (**Tabla C** y **D**) y se confirmó con agonistas de de Mas-$G_q$ adicionales (**Ejemplo 3**).

Si bien actualmente no hay evidencia directa de que el Mas señaliza mediante la activación de $G_{12}/G_{13}$, se ha informado que la transformación de Mas en células NIH 3T3 es mediada a través de Rac1, un integrante de la familia de proteínas Rho (Zohn I. E., *et al*., Mol Cell Biol 18:1225-1235 (1998)). Los datos descritos en la presente no excluyen la posibilidad de que el Mas también se acople a $G_{12}/G_{13}$ en el corazón.

Si bien hemos observado el acoplamiento a $G_q$ del receptor Mas en células que expresan Mas *in vitro*, fue también importante confirmar la vía de señalización del receptor Mas endógeno en el corazón. Para abordar esto y la relación entre la señalización de Mas y la función biológica en el corazón, se utilizó el ensayo funcional de flujo coronario *ex vivo* y el modelo de ligadura de arteria coronaria *vivo*, tal como se describe en la presente.

La estimulación con agonista de receptores acoplados a $G_q$ de músculo liso (por ejemplo, endotelina $ET_A$) resulta en una mayor vasoconstricción de $Ca^{2+}$ citosólica y un menor flujo sanguíneo arterial (Seo B., *et al*., Circulation 89:1203-1208 (1994); y Wynne B. M., *et al*., J Am Soc Hypertens 3:84-95 (2009)). Por el contrario, el bloqueo farmacológico del receptor de $ET_A$ resulta en la vasodilatación y un mayor flujo coronario (Halcox J. P., *et al*., Hypertension 49:1134-1141, 2007; y Kyriakides Z. S., *et al*., Heart 84:176-182 (2000)). Por lo tanto, la activación del receptor Mas acoplado a $G_q$ en arterias coronarias

conduciría a la vasoconstricción y a una reducción del flujo coronario. En el presente estudio hemos demostrado que el tratamiento con agonista de Mas-$G_q$ provoca la vasoconstricción, lo que resulta en una disminución del flujo coronario y, por el contrario, el tratamiento con un agonista inverso de Mas resulta en la vasodilatación y en un aumento del flujo coronario. La inhibición de la PLC atenuó el efecto del agonista de Mas, lo que confirmó que la vasoconstricción vía el receptor de Mas endógeno está mediada por la vía $G_q$-PLC. La observación de que la vasoconstricción inducida por agonistas de Mas se preserva en corazones denudados de endotelio indica que esta respuesta está mediada por receptores Mas en células de músculo liso en arterias coronarias.

El receptor Mas se ha relacionado con la regulación de la función cardíaca durante la isquemia y reperfusión en corazones aislados (Castro C.H., *et al*., Life Sci 80:264-268 (2006)). Para determinar si el receptor Mas también participa en la lesión por isquemia/reperfusión regional *in vivo*, realizamos estudios de ligadura de arteria coronaria en ratones $Mas^{+/+}$ (tipo salvaje) y $Mas^{-/-}$ (Mas inactivado). Los datos demuestran que el tamaño del infarto se redujo significativamente en ratones $Mas^{-/-}$ después de isquemia/reperfusión (**Ejemplo 5.6**). Es interesante que la ablación de la expresión de Mas en ratones también da lugar a riñones resistentes a la lesión por isquemia/reperfusión (Esteban V., *et al*., PLoS One 4:e5406 (2009)). Finalmente, confirmamos un papel de Mas en la lesión por isquemia/reperfusión de miocardio mediante tratamiento de ratas con agonistas inversos de Mas antes de la isquemia o inmediatamente antes de la reperfusión. Ambos protocolos de tratamiento resultaron en un tamaño reducido del infarto, lo que indica que se produce una señalización de Mas-$G_q$ excesiva tanto durante la isquemia como durante la reperfusión. Estos datos coinciden con la cardioprotección observada con otros inhibidores de otros receptores de miocardio acoplados a $G_q$ en el establecimiento de la lesión por reperfusión (Watanabe T., *et al*., Br J Pharmacol 114:949-954, 1995; y Dai W., *et al*., Cardiovasc Ther 28:30-37 (2010)). Es importante señalar que el tamaño reducido del infarto observado con el tratamiento de agonistas inversos de Mas *in vivo* resultó en una función cardíaca mejorada a largo plazo.

Un mecanismo mediante el cual los agonistas inversos y antagonistas de Mas proporcionan cardioprotección consiste en mejorar el flujo sanguíneo cardíaco. Se ha sugerido que un flujo coronario reducido es un factor importante que contribuye a la lesión por isquemia/reperfusión (Collard C. D. y Gelman S., Anesthesiology 94:1133-1138 (2001)). El receptor Mas presente en las células de músculo liso promueve la vasoconstricción, mientras que la inhibición de la señalización de Mas mediante agonistas inversos de Mas promueve la

vasodilatación, lo que resulta en un flujo sanguíneo mejorado. De esta forma, es probable que el flujo coronario mejorado que resulta del tratamiento con agonistas inversos de Mas tenga que ver, al menos en parte, con las propiedades cardioprotectoras de estos compuestos.

Un segundo mecanismo mediante el cual los agonistas inversos de Mas pueden conferir cardioprotección consiste en la reducción de la apoptosis. El Mas se expresa en los cardiomiocitos, en donde se sabe que la isquemia/reperfusión provoca un marcado aumento del contenido de $Ca^{2+}$ intracelular (Tani M. y Neely J. R., Circ Res 65:1045-1056 (1989); y Murphy E. y Steenbergen C., Physiol Rev 88:581-609 (2008)). La sobrecarga de $Ca^{2+}$ citosólica y posteriormente mitocondrial resulta en la muerte celular durante lesión por isquemia/reperfusión de miocardio (Talukder M. A., *et al*., Cardiovasc Res 84:345-352 (2009)). Por lo tanto, la activación de Mas en cardiomiocitos durante la isquemia/reperfusión debería conducir a la activación de la señalización de $G_q$-PLC-IP3-$Ca^{2+}$, lo cual debería contribuir a una carga de $Ca^{2+}$ citosólica y mitocondrial elevada y, de esta forma, contribuir a la muerte celular mediante apoptosis o necrosis. La pérdida de cardiomiocitos por apoptosis se ha reconocido como uno de los grandes factores que contribuyen a la lesión por isquemia/reperfusión (Mani K., Heart Fail Rev 13:193-209 (2008)). En efecto, vemos marcados aumentos en la apoptosis de cardiomiocitos en corazones de rata después de la lesión por isquemia/reperfusión. Nuestra observación de que la administración de agonistas inversos del receptor Mas antes de la reperfusión reduce la apoptosis de cardiomiocitos apoya este mecanismo.

Además de reducir el tamaño del infarto, el flujo coronario mejorado y el manejo del $Ca^{2+}$ durante la reperfusión debería resultar en menos arritmias ventriculares. Nuestra observación de que un agonista inverso de Mas redujo la incidencia de arritmias ventriculares durante la reperfusión indica que este es un tercer mecanismo mediante el cual los agonistas inversos de Mas tienen el potencial para proporcionar cardioprotección.

Como se indicó anteriormente, nuestros datos demuestran que el receptor Mas se expresa en cardiomiocitos y arterias coronarias en múltiples especies, incluidos los humanos. Más importante aun, nuestros estudios se han concentrado en un aspecto anteriormente desatendido de la farmacología de los receptores Mas: la señalización de la proteína G. Hemos encontrado que el receptor Mas preferiblemente se acopla a $G_q$, lo que resulta en la activación de la PLC y un aumento del calcio intracelular, y que el acoplamiento a $G_i$ también puede ocurrir en concentraciones de fármaco más altas (**Ejemplo 3.3**). Nuestros estudios sobre el flujo coronario en corazones aislados respaldan este

mecanismo de señalización. Se demostró que la inhibición de la señalización de Mas proporciona cardioprotección a través de un mecanismo que implica un mejor flujo coronario, apoptosis reducida y reducción de la incidencia de arritmias. Más aun, demostramos que la inhibición de la señalización del receptor Mas $G_q$ en el corazón protege contra la lesión por isquemia/reperfusión *in vivo*, como queda demostrado mediante el tamaño de infarto reducido (**Ejemplo 4**). Juntos, estos resultados revelan un rol patológico no reconocido previamente de la excesiva señalización de Mas-$G_q$ en el establecimiento de la lesión por isquemia/reperfusión de miocardio e indican que la inhibición de la señalización de Mas-$G_q$ es terapéuticamente beneficiosa.

El tratamiento convencional para infarto de miocardio es la reperfusión del área isquémica mediante trombólisis o angioplastia coronaria percutánea. La liberación del bloqueo y el retorno del flujo sanguíneo al área afectada es crucial para la supervivencia del tejido cardíaco. Sin embargo, típicamente se observa daño más allá del generado por la isquemia en el tejido cardíaco reperfusionado. Las manifestaciones de lesión por reperfusión incluyen arritmia, disfunción contráctil reversible-miocardio aturdido, disfunción endotelial y muerte celular. Actualmente no existe tratamiento efectivo disponible para la lesión por reperfusión. Los agonistas inversos/antagonistas del receptor Mas son cardioprotectores. La cardioprotección observada con inhibidores del receptor Mas coincide con la inhibición de otros receptores acoplados a $G_q$ de miocardio, tales como el receptor de angiotensina $AT_1$ (De Gasparo, M. *et al*., Pharmacol Rev 52:415-472 (2000)) y el receptor de endotelina $ET_A$ (Douglas, S. A. y Ohlstein, E. H. Vascular Research 34:152-164 (1997) y Takigawa, M. *et al*., Eur. L. Biochem. 228:102-108 (1995)).

En base a los datos de expresión, la señalización celular del receptor Mas (activación de $G_q$/PLC y mayor $Ca^{+2}$ intracelular) y la comparación con receptores acoplados a $G_q$ similares (por ejemplo, $AT_1$ y $ET_1$), los agonistas inversos de Mas de fórmula (**I**) son útiles en el tratamiento de varias afecciones, tales como, hipertensión, reincidencia de fibrilación auricular, reducción en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer, evolución de la enfermedad de Alzheimer, demencia y otras afecciones señaladas en la presente. Los inhibidores del receptor de angiotensina $AT_1$ son bien conocidos en la medicina. Ejemplos de inhibidores del receptor de $AT_1$ incluyen candesartán (Atacand™), eprosartán (Teveten™), irbesartán (Avapro™), telmisartán (Micardis™), valsartán (Diovan™), losartán (Cozaar™) y olmesartán (Benicar™). Los inhibidores del receptor de $AT_1$ son útiles en el tratamiento de la hipertensión (presión arterial alta). La hipertensión persistente es uno de los factores de riesgo del accidente cerebrovascular,

infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca y aneurisma arterial y es una de las principales causas de la insuficiencia renal crónica (Pierdomenico, S.D., *et al*., American J. Hypertension 22:842-847 (2009)). Los inhibidores del receptor de $AT_1$ también previenen/tratan la reincidencia de fibrilación auricular. Además, los inhibidores del receptor de $AT_1$ se asocian con una reducción significativa de la incidencia y evolución de la enfermedad de Alzheimer y la demencia en comparación con los inhibidores de la enzima conversora de angiotensina u otros fármacos cardiovasculares (Li, N.-C. *et al*., BMJ 2010;340:b5465).

Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas acoplado a la proteína G y composiciones farmacéuticas que los comprenden son útiles en métodos para tratar o aliviar enfermedades o trastornos del corazón, cerebro, riñón y sistema reproductivo que resultan de isquemia, o reperfusión posterior a isquemia, y cualquier complicación o complicaciones posteriores relacionadas con los mismos. La presente invención se refiere, además, a métodos para tratar o aliviar enfermedades o trastornos de la vasculatura que resultan de la vasoconstricción o hipertensión y cualquier complicación o complicaciones posteriores que resultan de la presión arterial elevada y/o perfusión tisular reducida. Específicamente, los antagonistas y agonistas inversos del receptor Mas son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos que se caracterizan por un receptor Mas activo, hiperactivo o indebidamente activo y/o en mejorar sus síntomas en un sujeto que necesita dicho tratamiento. Los métodos implican poner en contacto una célula, un tejido o un órgano que expresa un receptor Mas de un sujeto que necesita dicho tratamiento con una cantidad efectiva de un agonista inverso o antagonista del receptor Mas. La célula, tejido u órgano que se ponen en contacto pueden estar en un paciente o pueden asilarse del paciente, ponerse en contacto con el agonista inverso o antagonista del receptor Mas y devolverse al cuerpo del paciente. El agonista inverso o antagonista del receptor Mas disminuye la actividad o la señalización a través del receptor Mas, tratando así la enfermedad/trastorno, reduciendo el riesgo de desarrollar la enfermedad/trastorno o aliviando los síntomas de la enfermedad/trastorno.

**1. Regulación del sistema vascular**

Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles en tratamientos profilácticos y terapéuticos, en parte debido a su capacidad de reducir o inhibir la vasoconstricción y/o promover la vasodilatación. Regular el sistema vascular (por ejemplo, mediante vasodilatación y/o vasorelajación) es útil en el tratamiento de afecciones en las que hay una restricción o impedimento del flujo sanguíneo normal o una reducción de los síntomas de dichas afecciones. A

continuación se proporcionan ejemplos no taxativos de afecciones que se benefician de la regularización vascular utilizando agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas.

**a. Corazón**

Los compuestos descritos en la presente son particularmente útiles en la reducción de la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria, así como en el tratamiento de enfermedad coronaria y sus síntomas. La enfermedad coronaria, también conocida como enfermedad arterial coronaria, es un estrechamiento de los pequeños vasos sanguíneos que suministran sangre al corazón y es la principal causa de muerte en los Estados Unidos entre hombres y mujeres. Esta enfermedad es comúnmente provocada por una afección llamada aterosclerosis, la cual se produce cuando material graso y otras sustancias forman una acumulación de placas en las paredes de las arterias, haciendo que estas se estrechen. A medida que las arterias coronarias se estrechan, el flujo sanguíneo al corazón puede ralentizarse o detenerse.

Una restricción del suministro de sangre puede conducir a la isquemia. La isquemia resulta en daño tisular debido a la falta de oxígeno y nutrientes. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son efectivos para reducir la isquemia mediante una reducción de la vasoconstricción y eliminación de la restricción del flujo sanguíneo. De esta forma, los compuestos de la presente invención son útiles para proporcionar cardioprotección durante y/o después de una obstrucción o reducción del flujo sanguíneo reducido en el corazón.

La isquemia puede resultar en una afección llamada angina de pecho, más comúnmente denominada angina, que es un dolor de pecho temporal y a menudo recurrente provocado por una falta o cantidad inadecuada de sangre oxigenada en los músculos cardíacos. Los compuestos de la presente invención son útiles para reducir el riesgo de ataques de angina o sus síntomas.

El infarto de miocardio, más comúnmente conocido como ataque al corazón, se produce cuando el suministro de sangre a una parte del corazón es interrumpido por un bloqueo de los vasos sanguíneos coronarios, lo que provoca la muerte de las células cardíacas en esa parte del corazón. Los antagonistas y agonistas inversos del receptor Mas son útiles para reducir la vasoconstricción, reduciendo así el riesgo de infarto de miocardio. Además, los antagonistas y agonistas inversos de la presente invención son útiles para promover la vasorelajación luego del infarto de miocardio.

El fenómeno de no reflujo, que comúnmente se manifiesta como cambios en el ECG y dolor de pecho, es una deficiencia para reestablecer el normal flujo sanguíneo del miocardio a pesar de la remoción de la obstrucción coronaria. Se

ha demostrado que el fenómeno de no reflujo complica la terapia trombolítica y la revascularización percutánea. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento del fenómeno de no reflujo y sus síntomas.

La hipertensión es una afección crónica cardíaca en la que la arterial presión sistémica es elevada. La hipertensión persistente es uno de los factores de riesgo del infarto de miocardio. La hipertensión pulmonar es un aumento de la presión arterial en la arteria pulmonar, la vena pulmonar o los capilares pulmonares, en conjunto conocidos como la vasculatura pulmonar. La hipertensión pulmonar puede ser una enfermedad grave con un riesgo marcadamente aumentado de insuficiencia cardíaca. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles para estabilizar la presión arterial y, por lo tanto, reducir la hipertensión y también mejorar sus síntomas.

La angioplastia es una técnica basada en un catéter utilizada para abrir arterias obstruidas por un coágulo sanguíneo. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas, mediante la promoción de la vasodilatación, pueden tener un efecto reductor del riesgo de formación de coágulos sanguíneos luego de este procedimiento.

La cirugía de bypass coronario es un procedimiento quirúrgico en el que se toma una arteria o vena de otra parte del cuerpo y se injerta en una arteria coronaria bloqueada para redirigir la sangre por el vaso nuevo y así evitar el bloqueo. Los compuestos de la presente invención son útiles para reducir el riesgo de vasoconstricción luego de este procedimiento.

La lesión por isquemia/reperfusión es el daño tisular provocado cuando el suministro de sangre vuelve al tejido después de un período de isquemia. La ausencia de oxígeno y nutrientes de la sangre crea una afección en la que el reestablecimiento de la circulación resulta en inflamación y daño oxidativo a través de la inducción de estrés oxidativo en lugar del reestablecimiento de la función normal. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles en el tratamiento de lesión por reperfusión. En algunas realizaciones, la lesión por reperfusión es una lesión luego de cardioplegia. En algunas realizaciones, la lesión por reperfusión es una lesión luego de angioplastia.

**b. Cerebro**

Un ataque isquémico transitorio o mini-accidente cerebrovascular es una breve interrupción del flujo sanguíneo al cerebro provocado por una obstrucción del flujo sanguíneo. El **Ejemplo 10** muestra que inhibir la señalización del receptor Mas redujo el daño cerebral asociado con accidente cerebrovascular isquémico transitorio. De esta forma, agonistas inversos y antagonistas del

receptor Mas son útiles en el tratamiento de ataque isquémico transitorio y sus síntomas.

Un accidente cerebrovascular es un evento en el que el cerebro no recibe cantidades adecuadas de sangre oxigenada y comúnmente es provocado por isquemia (que resulta de bloqueo de un vaso sanguíneo cerebral) o una hemorragia. Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares y sus síntomas. Además, estos compuestos son útiles para reducir el riesgo de reincidencia de un accidente cerebrovascular o un mini accidente cerebrovascular.

De esta forma, los compuestos de la presente invención son útiles para proporcionar neuroprotección durante y/o después de una obstrucción o flujo sanguíneo reducido en el cerebro y en el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos mediados por los receptores Mas: accidente cerebrovascular, ataque cerebral, neuroprotección, isquemia cerebral (trombótica, embólica e hipoperfusión), isquemia cerebral focal o multifocal, isquemia cerebral global, lesión cerebral isquémica, daño cerebral isquémico agudo, lesión cerebral isquémica aguda, infarto cerebral, lesión cerebral por reperfusión, hipoxia cerebral, lesión cerebral por reperfusión, lesión neuronal por reperfusión, trastornos neurológicos isquémicos, daño cerebral isquémico, hipoxia cerebral, isquemia cerebral, lesión isquémica cerebral, lesión cerebral hipóxico-isquémica, lesión cerebral anóxica, daño cerebral anóxico, encefalopatía anóxica, depresión isquémica subcortical, enfermedad de moyamoya y paro cardiorespiratorio.

**c. Sistema reproductivo**

La disfunción eréctil es la incapacidad de un sujeto masculino de desarrollar o mantener una erección del pene durante una relación sexual normal. Una erección del pene es el efecto hidráulico de la sangre al entrar y retenerse en los cuerpos cavernosos, que son cuerpos similares a esponjas dentro del pene. La disfunción eréctil es indicada cuando es difícil que se produzca una erección. El receptor Mas se expresa en los cuerpos cavernosos y las propiedades vasodilatadoras de los antagonistas y agonistas inversos del receptor Mas los hace útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil.

**d. Intestino**

Tanto el intestino grueso como el delgado también pueden verse afectados por la isquemia. La colitis isquémica es una afección médica en la que la inflamación y la lesión del intestino grueso resultan en un suministro de sangre inadecuado, comúnmente provocado por cambios en la circulación sistémica (por ejemplo, baja presión arterial) o factores locales tales como constricción de los

vasos sanguíneos o un coágulo sanguíneo. La isquemia del intestino delgado se denomina isquemia mesentérica. Los compuestos de la presente invención son útiles para reducir la isquemia tanto en el intestino grueso como delgado.

**e. Extremidades – Enfermedad vascular periférica**

La isquemia aguda de las extremidades es provocada por la reducción o ausencia de flujo sanguíneo a la extremidad. Comúnmente se debe a una embolia o trombosis de una arteria en sujetos con enfermedad vascular periférica subyacente. Un bloqueo en las piernas puede conducir a dolor o calambres con la actividad (claudicación), cambios de color de la piel, hinchazón o úlceras y sensación de fatiga en las piernas. La pérdida total de la circulación pueden conducir a gangrena y pérdida de una extremidad. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas pueden mejorar el flujo sanguíneo y tratar de esta forma el riesgo de desarrollar isquemia aguda de las extremidades en sujetos que lo necesiten.

**f. Riñón**

La estenosis de la arteria renal es una disminución del diámetro de las arterias renal. La restricción del flujo sanguíneo a los riñones resultante puede conducir a una deficiencia de la función renal y a presión arterial alta, denominada hipertensión renovascular (RVHT). La estenosis de la arteria renal la principal causa de hipertensión renovascular y representa 1%-10% de los aproximadamente 50 millones de casos de hipertensión en los Estados Unidos. La hipertensión renovascular se produce cuando la arteria hacia uno de los riñones se estrecha, mientras que la insuficiencia renal se produce cuando las arterias hacia ambos riñones se estrechan. La reducción del flujo sanguíneo a ambos riñones afecta cada vez más la función renal. El **Ejemplo 9** demuestra que los agonistas inversos de Mas pueden proteger la función renal después de la lesión por isquemia-reperfusión. De esta forma, los compuestos de la presente invención son útiles para mejorar el flujo sanguíneo hacia y dentro de los riñones. Además, los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles en el tratamiento o la reducción del riesgo de desarrollar estenosis de la arteria renal, hipertensión renovascular e insuficiencia renal. Más aun, los compuestos descritos en la presente también son útiles en el tratamiento de la enfermedad renal crónica y la nefropatía diabética y sus síntomas.

De esta forma, los compuestos de la presente invención son útiles para proporcionar renoprotección/protección renal durante y/o después de una obstrucción o flujo sanguíneo reducido en el riñón y en el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos mediados por los receptores Mas: nefropatía, síndrome nefrótico, nefropatía por obstrucción, nefropatía obstructiva, nefropatía

diabética, hipertensión renal, hipertensión renovascular, isquemia renal, lesión isquémica renal, lesión renal por isquemia-reperfusión, lesión renal por reperfusión, lesión renal aguda, lesión renal aguda, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía por contraste, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal en etapa terminal, insuficiencia renal en etapa terminal, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis, diabetes y enfermedad renal de pacientes diabéticos, diabetes insípida, enfermedad de Fabry, glomerulosclerosis focal y segmentaria, esclerosis focal, glomerulosclerosis focal, síndrome de Gitelman, enfermedades glomerulares, presión arterial alta y enfermedad renal, nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), nefritis intersticial, lupus, hipertensión maligna, poliangiitis microscópica (PAM), preeclampsia, poliarteritis, proteinuria, estenosis de la arteria renal, infarto renal, nefropatía de reflujo, crisis renal esclerodérmica, esclerosis tuberosa y nefropatía relacionada con warfarina.

**2. Inhibición de la señalización del calcio**

Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son también útiles en tratamientos profilácticos y terapéuticos, en parte debido a su capacidad de reducir o inhibir la señalización del calcio en las células o corregir el manejo del calcio por parte de las células.

El receptor Mas es un receptor acoplado a $G_q$. La estimulación del receptor Mas conduce a la liberación de calcio dentro de los compartimientos intracelulares. La contractilidad de los miocitos cardíacos es regulada por cambios en la concentración de calcio intracelular. Un manejo del calcio inadecuado por parte de los miocitos cardíacos puede conducir a una inadecuada actividad contráctil. Además, una inadecuada liberación de calcio de los compartimientos intracelulares puede resultar en afecciones tales como arritmias cardíacas, cambos estructurales patológicos en el miocardio y apoptosis. Agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno originado por una regulación inadecuada de la señalización y/o el manejo del calcio por parte de las células o sus síntomas.

**a. Arritmias**

Una arritmia es un problema con el ritmo de los latidos del corazón. Durante una arritmia, el corazón puede latir demasiado rápido, demasiado lento o con ritmo irregular. Un ritmo cardíaco demasiado rápido se llama taquicardia. Un ritmo cardíaco demasiado lento se llama bradicardia. Cuando el ritmo cardíaco es demasiado rápido, demasiado lento o irregular, el corazón puede no ser capaz

de bombear suficiente sangre al cuerpo. La falta de flujo sanguíneo puede dañar el cerebro, el corazón y otros órganos. Existen varios tipos conocidos de arritmias, tales como arritmias supraventriculares, arritmias ventriculares y bradiarritmias.

Las arritmias supraventriculares son taquicardias que comienzan en las aurículas o el nodo auriculoventricular e incluyen fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística y Síndrome de Wolff-Parkinson-White. La fibrilación auricular, una afección que aqueja a aproximadamente dos millones de estadounidenses todos los años, es el tipo de arritmia más común. En esta afección, las aurículas (las cámaras superiores del corazón) rápidamente disparan señales eléctricas que hace que hacen que vibren en lugar de contraerse normalmente. El resultado es un ritmo cardíaco anormalmente rápido y muy irregular.

Las arritmias ventriculares son ritmos cardíacos rápidos anormales que se originan en los ventrículos (las cámaras inferiores del corazón). Las arritmias ventriculares incluyen taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, ambas arritmias que ponen en riesgo la vida y asociadas más comúnmente con los ataques cardíacos.

Las bradiarritmias son arritmias en las que el ritmo cardíaco es más lento que lo normal. Si el ritmo cardíaco es demasiado lento no llega suficiente sangre al cerebro.

La reperfusión del miocardio isquémico puede tener un importante papel en la génesis de arritmias por reperfusión con riesgo de vida. Puede producirse reflujo como resultado del cese abrupto del espasmo arterial coronario o tras el retiro de acumulaciones plaquetarias con el lavado intrínseco de productos de la isquemia celular y las sustancias liberadas pueden tener un efecto arritmogénico transitorio pero potente que puede resultar en arritmias por reperfusión.

Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son efectivos en el tratamiento y/o la reducción de la probabilidad de desarrollar arritmias y son también efectivos en el tratamiento de los síntomas de las arritmias.

**b. Apoptosis**

La apoptosis es un importante componente del normal desarrollo, así como de la patogénesis de varias enfermedades, incluidas enfermedades cardiovasculares. Los niveles de calcio juegan un papel fundamental en la apoptosis de los cardiomiocitos. La señalización a través del receptor Mas moviliza los almacenamientos de calcio y dispara la apoptosis mediante un aumento del calcio libre intracelular. Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas son útiles para proteger el miocardio de la muerte celular.

**3. Trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes y afecciones asociadas**

La inflamación es una respuesta biológica compleja de los tejidos vasculares a estímulos dañinos, tales como patógenos, células dañadas o irritantes. Si bien después de una lesión o en ciertas afecciones la inflamación es una respuesta normal y saludable, la inflamación que resulta en un ataque del sistema inmune a las células o tejidos del propio cuerpo también pueden provocar una inflamación anormal que resulta en dolor crónico, enrojecimiento, hinchazón, rigidez y daño en los tejidos normales. La inflamación prolongada, conocida como inflamación crónica, puede conducir a varias enfermedades, tales como fiebre del heno, periodontitis, aterosclerosis, artritis reumatoide e incluso cáncer (por ejemplo, carcinoma de vesícula). Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas, tales como los descritos en la presente, son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos inflamatorios, así como afecciones asociadas con la inflamación.

Los trastornos inflamatorios generalmente se asocian a niveles elevados de ciertas citoquinas. Las citoquinas incluyen interleuquinas (IL), interferones (IFN), quimioquinas (proteínas que instruyen a los glóbulos blancos a que se muevan a los sitios de inflamación), factores de necrosis tumoral (TNF) y factores estimuladores de colonias (CSF). Las citoquinas asociadas a la inflamación aumentada se denominan “citoquinas proinflamatorias” e incluyen IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNFα, linfotoxina α secretada (TNFβ), linfotoxina β, IFNα, IFNβ, IFNγ, GM-CSF, M-CSF, linfotoxina αβ, LIGHT, ligando CD40, ligando Fas, ligando CD30, ligando CD27, ligando 4-1BB, el ligando Ox40, TRAIL, TWEAK, TRAMP, quimioquinas CXC (por ejemplo, L-8, GRO-α, GRO-β, PF-4, IP-10 y Mig) y quimioquinas CC (por ejemplo, eotaxina, eotaxina-2 y MCP-4). Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o la prevención de inflamación, al menos en parte, mediante la reducción de los niveles de dichas citoquinas proinflamatorias.

Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden utilizarse para tratar trastornos inflamatorios tales como aquellos mediados por el factor de necrosis tumoral α (TNFα). La expresión génica del receptor Mas se correlaciona con la expresión de TNFα por parte de células inmunes inflamatorias, tales como macrófagos (**Ejemplo 6**). El TNFα es una citoquina que se ha identificado como un mediador de la inmunidad, de la inflamación, de la proliferación celular y de la fibrosis. Este mediator está presente en grandes cantidades en tejidos sinoviales inflamados y tiene un importante papel en la patogénesis de la autoinmunidad (Black *et*, *al*., Annu. Rep. Med. Chem., 32:241-250 (1997)). Se han asociado los

niveles elevados de TNFα con muchas enfermedades inflamatorias, tales como sepsis y artritis reumatoide. La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio crónico que afecta a múltiples articulaciones periféricas. Se ha observado una sobreexpresión de TNFα y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con artritis (Feldmann *et*. *al*., Prog Growth Factor Res 4:247-55 (1992)). Más aun, animales transgénicos que sobreexpresan la TNFα human desarrollan una poliartritis erosiva con muchas características asociadas con la enfermedad (Keffer *et*. *al*., EMBO J. 10(13):4025-31 (1991)). El éxito de la terapia con anticuerpos anti-TNFα (Rituximab) ha transformado el manejo de la enfermedad (Edwards, *et*. *al*., N. Engl. J. Med., 350(25): 2572-81 (2004)). Se ha encontrado ahora que los compuestos de la presente invención son capaces de reducir los niveles de TNFα, ver el **Ejemplo 7**, y también se ha demostrado en un modelo animal muy conocido de inflamación (el modelo de hinchazón de pata inflamatoria inducida por la carragenina) que son efectivos para reducir la inflamación, ver el **Ejemplo 8**. Dada la capacidad de los compuestos de la presente invención de reducir los niveles de TNFα, los antagonistas y agonistas inversos del receptor Mas son beneficiosos en el tratamiento de trastornos relacionados con el TNFα tales como, a modo no taxativo:

(A) patologías autoinmunes e inmunes crónicas y agudas tales como lupus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriática, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis no reumatoide crónica, osteoporosis/resorción ósea, tiroidesosis, enfermedad injerto contra huésped, escleroderma, diabetes mellitus, enfermedad de Graves y similares;

(B) infecciones, incluyendo, a modo no taxativo, síndrome séptico, caquexia, choque séptico, choque endotóxico, colapso circulatorio y shock que resultan de infección bacteriana crónica o aguda, enfermedades infecciosas y/o parasitarias crónicas y agudas, bacterianas, fúngicas o virales tales como SIDA (incluyendo síntomas de caquexia, trastornos autoinmunes, complejo de demencia asociada al SIDA e infecciones);

(C) enfermedades inflamatorias tales como patologías inflamatorias crónicas y patologías inflamatorias vasculares, incluyendo patologías inflamatorias crónicas tales como sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, esclerosis sistémica, psoriasis, dermatomiositis, poliomiositis y patologías inflamatorias vasculares, tal como, a modo no taxativo, coagulación intravascular diseminada, aterosclerosis y patología de Kawasaki;

(D) enfermedades neurodegenerativas, incluyendo, a modo no taxativo, enfermedades desmielinizantes tales como esclerosis múltiple y mielitis transversa aguda; trastornos cerebelares y extrapiramidales tales como lesiones del sistema corticoespinal; trastornos de los ganglios basales o trastornos cerebelares; trastornos de movimientos hiperquinéticos tales como corea de Huntington y corea senil; trastornos de movimientos inducidos por fármacos tales como los inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del CNS; trastornos del movimiento hipoquinéticos tales como enfermedad de Parkinson; parálisis supranuclear progresiva; trastornos cerebelares y espinocerebelares tales como lesiones estructurales del cerebelo; degeneraciones espinocerebelares (ataxia espinal, ataxia de Friedreich, degeneraciones corticales cerebelares, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel, Dejerine-Thomas, Shi-Drager y Machado-Joseph); y trastornos sistémicos (enfermedad de Refsum, abetalipoproteinemia , ataxia, telangiectasia y trastorno multisistémico mitocondrial); trastornos centrales desmielinizantes tales como esclerosis múltiple, mielitis transversa aguda; trastornos de la unidad motora tales como atrofias musculares neurogénicas (degeneración de las células corneales anteriores, tales como esclerosis laterial amiotrófica, atrofia muscular espinal infantil y atrofia muscular espinal juvenil), enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos; demencia senil de tipo cuerpos de Lewy; síndrome de Wernicke-Korsakoff, alcoholismo crónico, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Hallerrorden-Spatz y demencia pugilística, o cualquier subconjunto de las mismas;

(E) patologías malignas que implican tumores secretores de TNF u otras malignidades que implican al TNF, tales como, a modo no taxativo leucemias (síndrome agudo, mielocítico crónico, linfocítico crónico y/o mielodisplásico); linfomas (linfoma de Hodgkin y de no Hodgkin tales como linfomas malignos (linfoma de Burkitt o micosis fungoide)); y

(F) hepatitis inducida por alcohol.

Los compuestos de la invención son igualmente útiles para tratar y/o prevenir trastornos relacionados con IL-1. En ciertas realizaciones, el trastorno relacionado con IL-1 incluye (a) enfermedades inflamatorias tales como osteoartritis, pancreatitis y asma; (b) enfermedades autoinmunes tales como nefritis glomerular, artritis reumatoide, escleroderma y alfosis; y (c) enfermedades infecciosas tales como septicemia y choque séptico.

La citoquina IL-6 actúa como una citoquina proinflamatoria en parte debido a sus efectos en el TNFα y IL-1. De esta forma, los compuestos de la presente

invención también son útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con IL-6 tales como enfermedades autoinmunes y enfermedadades proliferativas inflamatorias crónicas. En realizaciones específicas, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir artritis reumatoide, artritis crónica juvenil sistémica, osteoporosis, psoriasis, diabetes, aterosclerosis, depresión, enfermedad de Alzheimer, lupus eritematoso sistémico y cáncer de próstata.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar y/o prevenir trastornos asociados con expresión y/o actividad de desregulada otras citoquinas proinflamatorias tales como IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IL-18, TNFβ, linfotoxina β, IFNα, IFNβ, IFNγ, GM-CSF, M-CSF, linfotoxina αβ, LIGHT, ligando CD40, ligando Fas, ligando CD30, ligando CD27, ligando 4-1BB, el ligando Ox40, TRAIL, TWEAK, TRAMP, quimioquinas CXC (por ejemplo, L-8, GRO-α, GRO-β, PF-4, IP-10 y Mig) y quimioquinas CC (por ejemplo, eotaxins, eotaxina-2 y MCP-4).

Los agonistas inversos y antagonistas del receptor Mas tales como los descritos en la presente son útiles en el tratamiento y /o prevención de trastornos autoinmunes y autoinflamatorios. Un trastorno autoinmune es una afección que se produce cuando el sistema inmune equivocadamente ataca y destruye tejido corporal sano. Un trastorno autoinmune puede resultar en la destrucción de uno o más tipos de tejido corporal; crecimiento anormal de un órgano; y/o cambios en la función orgánica. Las enfermedades autoinflamatorias son una categoría de enfermedades relativamente nueva que son diferentes de las enfermedades autoinmunes. Sin embargo, las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias comparten las características de que ambos grupos de trastornos son el resultado del ataque del sistema inmune contra los tejidos del propio cuerpo y también resultan en una inflamación aumentada.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de uno o más de los siguientes trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunes, y/o trastornos relacionados con enfermedades autoinmunes o inflamatorias: acné vulgar, síndrome de distrés respiratorio del adulto, alergia, asma alérgica, enfermedad de Alzheimer, amiloidosis, espondilitis anquilosante, asma, aspergilosis broncopulmonar, rinitis alérgica, anemia hemolítica autoinmune, acantosis nigricans, dermatitis por contacto alérgica, enfermedad de Addison, dermatitis atópica, alopecia areata, alopecia universal, amiloidosis, púrpura anafilactoide, reacción anafilactoide, anemia aplásica, angioedema hereditaria, angioedema idiopático, arteritis craneal, arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, asma, ooforitis autoinmune, orquitis autoinmune,

insuficiencia poliendócrina autoinmune, choque séptico bacteriano, choque tóxico bacteriano, enfermedad de Behcet, enfermedad de Berger, enfermedad de Buerger, bronquitis, pénfigo buloso, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad injerto contra huésped crónica, síndrome de Caplan, síndrome post-infarto de miocardio, síndrome post-pericardiotomía, carditis, enfermedad celíaca, esprúe celíaco; enfermedad de Chagas, síndrome de Chediak-Higashi, enfermedad de Churg-Strauss, uveítis recurrente crónica, síndrome de Cogan, enfermedad por crioaglutininas, síndrome de CREST, enfermedad de Crohn, crioglobulinemia, alveolitis fibrosante criptogénica, trastornos de hipersensibilidad de tipo retardado, dermatitis herpetifome, dermatomiositis, dermatomiositis juvenil, diabetes mellitus, síndrome de Diamond-Blackfan, síndrome de DiGeorge, lupus discoide eritematoso, endometriosis, fasciitis eosinofílica, episcleritis, Eritema elevado diutino, eritema marginado, eritema multiforme, eritema nodoso, polineuropatía amiloide familiar, fiebre del Mediterránea familiar, síndrome de Felty, fibrosis pulmonar, glomerulonefritis anafilactoide, glomerulonefritis autoinmune, glomerulonefritis post-estreptocócica, glomerulonefritis post-transplante, glomerulopatía membranosa, síndrome de Goodpasture, granulocitopenia autoinmune, enfermedad injerto contra huésped, granuloma anular, granulomatosis alérgica, miositis granulomatosa, enfermedad de Graves, tiroidesitis de Hashimoto, enfermedad hemolítica del recién nacido, hemocromatosis idiopática, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis progresiva crónica y activa crónica, histiocitosis X, síndrome hipereosinofílico, hipersensibilidades, púrpura trombocitopénica idiopática, inmunodeficiencia, inmunodeficiencia variable común, cistitis intersticial, síndrome de Job, artritis reumatoide juvenil (artritis crónica juvenil), enfermedad de Kawasaki, queratitis, queratoconjunctivitis sicca, síndrome de Landry-Guillain-Barre-Strohl, lepra lepromatosa, síndrome de Loeffler, lupus, síndrome de Lyell, enfermedad de Lyme, granulomatosis linfomatoide, enfermedad linfoproliferativa, malaria, meningitis, mastocitosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, mononeuritis múltiple, síndrome de Muckle-Wells, síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, síndrome de los ganglios linfáticos mucocutáneos, reticulohistiocitosis multicéntrica, esclerosis múltiple, miastenia grave, micosis fungoide, trastorno mieloproliferativo, síndrome nefrótico, cáncer de ovario, cáncer de ovario recurrente, síndrome de superposición, paniculitis, hemoglobinuria paroxística fría, hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedades inflamatorias pélvicas, penfigoide, pénfigo, pénfigo eritematoso, pénfigo foliáceo, pénfigo vulgar, enfermedad criador de palomas, plasmacitoma, neumonitis, poliarteritis nodosa, mieloma múltiple refractario, polimialgia

reumática, polimiositis, polineuritis idiopática, pre-eclampsia/eclampsia, cirrosis biliar primaria, esclerosis sistémica, esclerosis sistémica progresiva (escleroderma), esclerosis múltiple, psoriasis, artritis psoriática, proteinosis alveolar pulmonar, fibrosis pulmonar, fenómeno/síndrome de Raynaud, tiroidesitis de Reidel, síndrome de Reiter, policondritis recurrente, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, escleritis, colangitis esclerosante, enfermedad del suero, síndrome de Sezary, síndrome de Sjogren, síndrome de Stevens-Johnson, enfermedad de Still, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, lupus eritematoso sistémico, rechazo al transplante, proliferación tumoral y metástasis, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conectivo indiferenciada, urticaria crónica, urticaria al frío, uveítis, vasculitis, vasculitis necrotizante sistémica, replicación viral en el SIDA, vitiligo, enfermedad de Weber-Christian, granulomatosis de Wegener y síndrome de Wiskott-Aldrich.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos que se seleccionan de uno o más de los siguientes para: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en

un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo; que comprende administrar al individuo que lo necesite o prescribir al individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; **C)** composiciones de la presente invención; **D)** un producto farmacéutico de la presente invención; o **E)** una composición farmacéutica de la presente invención; cada uno opcionalmente en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente farmacéutico.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; o **C)** composiciones de la presente invención; cada uno opcionalmente en combinación con un segundo agente farmacéutico, en la fabricación de un medicamento que se selecciona de uno o más de los siguientes: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a: **A)** compuestos de la presente invención; **B)** formas cristalinas de la presente invención; **C)** composiciones de la presente invención; **D)** productos farmacéuticos de la presente invención; o **E)** composiciones farmacéuticas de la presente invención; cada uno opcionalmente en combinación con un segundo agente farmacéutico, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a: **A)** compuestos de la presente invención; **B)** formas cristalinas de la presente invención; **C)** composiciones de la presente invención; **D)** productos farmacéuticos de la presente invención; o **E)** composiciones farmacéuticas de la presente invención; cada uno opcionalmente en combinación con un segundo agente farmacéutico, para su uso en un método que se selecciona de uno o más de los siguientes para: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un agente farmacéutico en combinación con: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; o **C)** composiciones de la presente invención; en la fabricación de un medicamento que se selecciona de uno o más de los siguientes: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere un agentes farmacéuticos en combinación con: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; **C)** una composición de la presente invención; **D)** un producto farmacéutico de la presente invención; o **E)** una composición farmacéutica de la presente invención; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere un agentes farmacéuticos en combinación con: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; **C)** composiciones de la presente invención;

**D)** un producto farmacéutico de la presente invención; o **E)** una composición farmacéutica de la presente invención; para su uso en un método que se selecciona de uno o más de los siguientes para: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que se selecciona de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit; comprendiendo cada uno: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; o **C)** composiciones de la presente invención; en combinación con un segundo agente farmacéutico; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un producto farmacéutico que se selecciona de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit; comprendiendo cada uno: **A)** un compuesto de la presente invención; **B)** una forma cristalina de la presente invención; o **C)**

composiciones de la presente invención; en combinación con un segundo agente farmacéutico; para su uso en un método que se selecciona de uno o más de los siguientes para: **1)** el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo; **2)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo; **3)** el tratamiento de un trastorno aliviado por vasorelajación en un individuo; **4)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la vasoconstricción en un individuo; **5)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la promoción de flujo sanguíneo normal en un individuo; **6)** el tratamiento de la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **7)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo; **8)** reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo; **9)** el tratamiento de vasoconstricción después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **10)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **11)** el tratamiento de lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario en un individuo; **12)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo; **13)** el tratamiento de un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo; **14)** el tratamiento de arritmia en un individuo; **15)** el tratamiento de arritmia inducida por isquemia-reperfusión en un individuo; **16)** el tratamiento de lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo; **17)** el tratamiento de lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **18)** el tratamiento de muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo; **19)** el tratamiento de un trastorno inflamatorio en un individuo; **20)** para proporcionar neuroprotección en un individuo; y **21)** para proporcionar protección renal en un individuo.

Un aspecto de la presente invención se refiere a productos farmacéuticos de la presente invención; métodos de la presente invención; o agentes farmacéuticos de la presente invención; en donde el producto farmacéutico comprende una composición farmacéutica. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende a formulación. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende una forma de dosificación unitaria. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende un kit. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende una preparación combinada. En algunas realizaciones, el producto farmacéutico comprende un envase doble.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de la presente invención; usos de la presente invención; compuestos de la presente invención;

formas cristalinas de la presente invención; composiciones de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; composiciones farmacéuticas de la presente invención; o agentes farmacéuticos de la presente invención; en donde el compuesto o la forma cristalina y el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se administran de forma simultánea, separada o secuencial. En algunas realizaciones, el compuesto o la forma cristalina y el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, el compuesto o la forma cristalina y el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se administran de forma separada. En algunas realizaciones, el compuesto o la forma cristalina y el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se administran de forma secuencial.

**Ciertas terapias de combinación y agentes farmacéuticos relacionados con las mismas**

Los antagonistas y agonistas inversos descritos en la presente pueden combinarse con uno o más agentes que son conocidos por ser útiles en el tratamiento de la afección que está siendo tratada. Estos agentes pueden formularse para administrarse al sujeto como una sola composición farmacéutica con los antagonistas y agonistas inversos del receptor Mas de la presente invención, o pueden formularse como composiciones separadas. Estas composiciones pueden administrarse al sujeto de forma separada, simultáneamente, o de forma secuencial.

Por lo tanto, otro aspecto de la presente invención incluye métodos para tratar y aliviar enfermedades o trastornos del corazón, cerebro, riñón y sistema reproductivo entre otros y/o en mejorar sus síntomas que comprende administrar a un individuo que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (**I**) o una sal, solvato, o hidrato del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, como se describe en la presente.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones de la presente invención; métodos de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; composiciones farmacéuticas de la presente invención; usos de la presente invención; compuestos de la presente invención; formas cristalinas de la presente invención; o agentes farmacéuticos de la presente invención; en donde el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico se selecciona de: un inhibidor de ACE, un bloqueador beta, un bloqueador del canal de calcio, un diurético, un nitrato, una estatina, aspirina, un antiplaquetario, adenosina, un antagonista del receptor de endotelina, un inhibidor de PDE5, un

agente anti-TNF (es decir, un agente que inhibe la actividad de TNF) y una solución cardiopléjica.

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un inhibidor de ACE. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un bloqueador beta. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un bloqueador del canal de calcio. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un diurético. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un nitrato. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es una estatina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es aspirina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un antiplaquetario. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es adenosina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un antagonista del receptor de endotelina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un inhibidor de PDE5. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un agente anti-TNF. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es una solución cardiopléjica.

Ejemplos no taxativos de inhibidores de ACE incluyen captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, casoquininas, lactoquininas y los lactotripéptidos Val-Pro-Pro y Ile-Pro-Pro, por ejemplo lactotripéptidos producidos por el probiótico *Lactobacillus helveticus* o derivados de caseína. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un inhibidor de ACE que se selecciona de: captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, fosinopril, casoquininas, lactoquininas, Val-Pro-Pro y Ile-Pro-Pro.

Ejemplos no taxativos de beta-bloqueadores incluyen agentes no selectivos tales como: alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes selectivos de β1 tales como: acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol y nebivolol; agentes selectivos de β2 tales como: butaxamina y (2*R*,3*R*)-3-(isopropilamino)-1-(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)butan-2-ol (ICI-118,551); y agentes selectivos de β3 tales como (*S*)-1-(2-etilfenoxi)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propan-2-ol oxalato (SR 59230A). En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un

bloqueador beta que se selecciona de: alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, butaxamina, (2*R*,3*R*)-3-(isopropilamino)-1-(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-iloxi)butan-2-ol (ICI-118,551) y (*S*)-1-(2-etilfenoxi)-3-((*S*)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilamino)propan-2-ol oxalato (SR 59230A).

Ejemplos no taxativos de bloqueadores del canal de calcio incluyen bloqueadores del canal de calcio de dihidropiridina tales como: amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, isradipina, efonidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina y pranidipina; bloqueadores del canal de calcio de fenilalquilamino tales como: verapamil y gallopamil; bloqueadores del canal de calcio de benzotiazepina tales como diltiazem; y bloqueadores del canal de calcio no selectivos tales como mibefradil, bepridil, fluspirileno y fendilina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un bloqueador del canal de calcio que se selecciona de: amlodipina, aranidipina, azelnidipina, barnidipina, benidipina, cilnidipina, clevidipina, isradipina, efonidipina, felodipina, lacidipina, lercanidipina, manidipina, nicardipina, nifedipina, nilvadipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, pranidipina, verapamil, gallopamil, Diltiazem, mibefradil, bepridil, fluspirileno y fendilina.

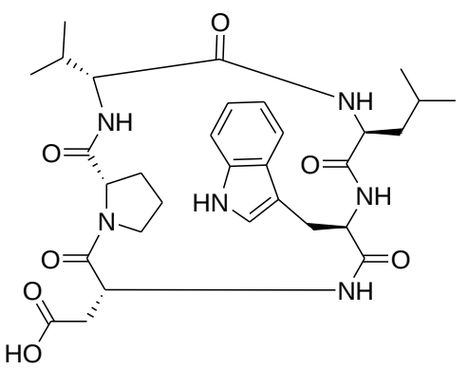
Ejemplos no taxativos de diuréticos incluyen diuréticos de asa tales como: furosemida, ácido etacrínico, torsemida y bumetanida; diuréticos tipo tiazida tales como: hidroclorotiazida; inhibidores de anhidrasa carbónica tales como acetazolamida y metazolamida; diuréticos ahorradores de potasio tales como: espironolactona, canreonato de potasio, amilorida y triamtereno; diuréticos ahorradores de calcio tales como: las tiazidas; diuréticos osmóticos tales como: manitol y glucosa; y diuréticos de techo bajo tales como: las tiazidas; y digitalis. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un diurético que se selecciona de: furosemida, ácido etacrínico, torsemida, bumetanida, hidroclorotiazida, acetazolamida, metazolamida, espironolactona, potasio canreonato, amilorida, triamtereno; una tiazida, manitol, glucosa y digitalis.

Ejemplos no taxativos de nitratos incluyen amilo nitrito, nitroglicerina, isosorbida dinitrato, isosorbida-5-mononitrato y eritritilo tetranitrato. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un nitrato que se selecciona de: amilo nitrito, nitroglicerina, isosorbida dinitrato, isosorbida-5-mononitrato y eritritilo tetranitrato.

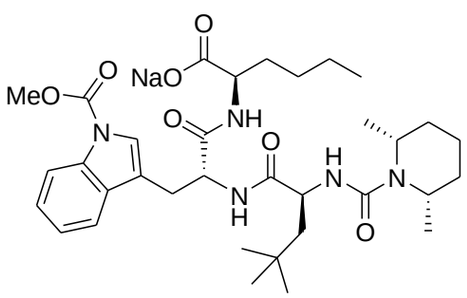
Ejemplos no taxativos de estatinas incluyen atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es una estatina que se selecciona de: atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina y simvastatina.

Ejemplos no taxativos de agentes antiplaquetarios incluyen clopidogrel (Plavix®), prasugrel (Effient®), ticlopidina (Ticlid®) y temanogrel. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un antiplaquetario que se selecciona de: clopidogrel, prasugrel, ticlopidina y temanogrel.

Ejemplos no taxativos de inhibidores/antagonistas del receptor de endotelina incluyen bosentán, tezosentán, sitaxentán, ambrisentán, atrasentan, BQ-123 (es decir, sal de sodio de ciclo(D-trp-D-asp-L-pro-D-val-L-leu)) y BQ-788 (es decir, *N-cis*-2,6-dimetilpiperidinocarbonil-L-γ-MeLeu-D-Trp(MeOCO)-D-Nle-OH).




BQ-123




BQ-788

En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un antagonista del receptor de endotelina que se selecciona de: bosentán, tezosentán, sitaxentán, ambrisentán, atrasentán, BQ-123 y BQ-788.

Ejemplos no taxativos de inhibidores de PDE5 incluyen sildenafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil citrato, tadalafil, vardenafil y udenafil. En algunas realizaciones, el agente farmacéutico o el segundo agente farmacéutico es un inhibidor de PDE5 que se selecciona de: sildenafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil citrato, tadalafil, vardenafil y udenafil.

Ejemplos no taxativos de agentes que inhiben la actividad de TNF incluyen moléculas pequeñas, ARN pequeños de interferencia (ARNip), ARN anti-sentidos, anticuerpos que se unen específicamente a TNF, receptores de TNF solubles o moléculas de TNF negativas dominantes (tales como proteína de TNF negativa dominante o un ácido nucleico que codifica una proteína de TNF negativa dominante). Se comprenderá que un agente que inhibe TNF puede ser

uno que inhiba la capacidad de TNF de activar un receptor, pero no inhibe la unión de TNF al receptor. Anticuerpos anti-TNF incluyen, por ejemplo, infliximab (Remicade®), D2E7 (adalumimab; Humira™), certolizumab (CDP-870) y CDP-571 (ver, por ejemplo, Sandborn et al., Gut 53(10):1485-1493 (2004); Choy et al., Rheumatology 41(10):1133-1137 (2002); y Kaushik et al., Expert Opinion on Biological Therapy 5(4):601-606(6) (2005)). Receptores de TNF solubles incluyen, por ejemplo, etanercept (sTNF-RII:Fc; Enbrel®). Terapias anti-TNF ejemplares se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 6.270.766.

Los compuestos de la presente invención también pueden utilizarse en combinación con una solución cardiopléjica. Tal como se utiliza en la presente, una solución cardiopléjica o cardioplesia es una solución infundida en el corazón, tal como en la raíz aórtica o en los orificios coronarios, para inducir paro cardíaco durante cirugía cardíaca o como una solución para su uso en el almacenamiento del corazón en su preparación para el transporte y eventual transplante en el recipiente. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en combinación con una variedad de soluciones cardiopléjicas conocidas en la técnica. En algunas realizaciones, la solución cardiopléjica tiene una concentración de cloruro de potasio en el rango de de aproximadamente 15 mmol/L a aproximadamente 35 mmol/L. En algunas realizaciones, la solución cardiopléjica tiene una concentración de cloruro de potasio en el rango de de aproximadamente 20 mmol/L a aproximadamente 30 mmol/L. Ejemplos de soluciones cardiopléjicas incluyen, a modo no taxativo, Plegisol™, Celsior®, Custodiol® HTK (solución cardiopléjica de Bretschneider), solución CoStorSol® (Universidad de Wisconsin), solución del Hospital St. Thomas (STH) y solución de los Institutos Nacionales de Salud (NIH).

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (**I**) y composiciones, composiciones farmacéuticas, medicamentos, formas de dosificación unitaria, métodos, usos de compuestos, compuestos para su uso y productos farmacéuticos, comprendiendo cada uno un compuesto de fórmula (**I**), en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de los agentes como se describe en la presente.

Una realización se refiere a métodos para el tratamiento de un trastorno, como se describe en la presente, en un individuo que comprende administrar a un individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de: un compuesto de fórmula (**I**), una composición que comprende un compuesto de fórmula (**I**), una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**I**), un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (**I**), y/o

una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de fórmula (**I**), en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes que se seleccionan de los agentes como se describe en la presente.

Una realización se refiere a usos de: un compuesto de fórmula (**I**), una composición que comprende un compuesto de fórmula (**I**), una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**I**), un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (**I**), y/o una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de fórmula (**I**), en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de los agentes como se describe en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno, como se describe en la presente, en un individuo.

Una realización se refiere a: un compuesto de fórmula (**I**), una composición que comprende un compuesto de fórmula (**I**), una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**I**), un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (**I**), y/o una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de fórmula (**I**), en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de los agentes como se describe en la presente, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Una realización se refiere a: un compuesto de fórmula (**I**), una composición que comprende un compuesto de fórmula (**I**), una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (**I**), un medicamento que comprende un compuesto de fórmula (**I**), y/o una forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de fórmula (**I**), en combinación con uno o más agentes que se seleccionan de los agentes como se describe en la presente para su uso, en un método de tratamiento de uno o más trastorno como se describe en la presente.

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (**I**), solo o presente en una composición, una composición farmacéutica, un medicamento, y/o una forma de dosificación unitaria; y el o los agentes se administran de forma simultánea, separada o secuencial.

Un aspecto de la presente invención se refiere un métodos para preparar productos farmacéuticos de la presente invención que comprende los pasos de: mezclar dicho compuesto con un primer portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de dosificación unitaria del compuesto; mezclar dicho segundo agente farmacéutico con un segundo portador farmacéuticamente aceptable para preparar una forma de dosificación unitaria del segundo agente farmacéutico; y combinar dicha forma de dosificación unitaria del compuesto y

dicha segunda forma de dosificación unitaria del segundo agente farmacéutico en una forma de dosificación unitaria combinada para uso simultáneo, separado o secuencial.

En algunas realizaciones, el primer portador farmacéuticamente aceptable es diferente del segundo portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los diferentes portadores farmacéuticamente aceptables son adecuados para administración mediante la misma ruta. En algunas realizaciones, los diferentes portadores farmacéuticamente aceptables son adecuados para administración mediante diferentes rutas. En algunas realizaciones, el primer portador farmacéuticamente aceptable es básicamente igual al segundo portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los portadores farmacéuticamente aceptables básicamente iguales son adecuados para administración oral.

**Ciertas indicaciones de la presente invención:**

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de la presente invención; usos de la presente invención; compuestos de la presente invención; formas cristalinas de la presente invención; composiciones de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; composiciones farmacéuticas de la presente invención; o agentes farmacéuticos de la presente invención; en donde el trastorno mediado por el receptor Mas se selecciona de: enfermedad coronaria, aterosclerosis, isquemia, lesión por reperfusión, lesión por reperfusión posterior a cardioplegia, lesión por reperfusión posterior a angioplastia, angina de pecho, infarto de miocardio, fenómeno de no reflujo hipertensión, hipertensión pulmonar, ansiedad, ataque isquémico transitorio, disfunción eréctil, colitis isquémica, isquemia mesentérica, isquemia aguda de las extremidades, decoloración de la piel causada por flujo sanguíneo reducido a la piel, estenosis de la arteria renal, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica y nefropatía diabética.

En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es enfermedad coronaria. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es aterosclerosis. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es isquemia. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es lesión por reperfusión. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es lesión por reperfusión posterior a cardioplegia. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es lesión por reperfusión posterior a angioplastia. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es angina de pecho. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es infarto de miocardio.

En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es el fenómeno de no reflujo. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es hipertensión. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es hipertensión pulmonar. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es ataque isquémico transitorio. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es disfunción eréctil. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es colitis isquémica. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es isquemia mesentérica. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es isquemia aguda de las extremidades. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es decoloración de la piel causada por flujo sanguíneo reducido a la piel. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es estenosis de la arteria renal. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es hipertensión renovascular. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es insuficiencia renal. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es enfermedad renal crónica. En algunas realizaciones, el trastorno mediado por el receptor Mas es nefropatía diabética.

Un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de la presente invención; usos de la presente invención; compuestos de la presente invención; formas cristalinas de la presente invención; composiciones de la presente invención; productos farmacéuticos de la presente invención; composiciones farmacéuticas de la presente invención; o agentes farmacéuticos de la presente invención; para el tratamiento o en un método de tratamiento de arritmia. En algunas realizaciones, la arritmia es taquicardia. En algunas realizaciones, la arritmia es bradicardia. En algunas realizaciones, la arritmia es arritmia supraventricular. En algunas realizaciones, la arritmia supraventricular se selecciona de: fibrilación auricular, aleteo auricular, taquicardia supraventricular paroxística y Síndrome Wolff-Parkinson-White. En algunas realizaciones, la arritmia es arritmia ventricular. En algunas realizaciones, la arritmia ventricular se selecciona de: taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. En algunas realizaciones, la arritmia es arritmia por reperfusión.

**COMPOSICIONES Y FORMULACIONES**

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto de la presente invención se refiere a composiciones obtenidas mediante un método de la presente invención.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método adecuado, típicamente mezclando uniformemente el o los compuestos activos con líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, en las proporciones necesarias y luego, si es necesario, moldeando la mezcla resultante en la forma deseada.

Los excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, rellenos, agentes humectantes aceptables, lubricantes para comprimidos y desintegrantes pueden utilizarse en comprimidos y cápsulas para administración oral. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden presentarse en forma de soluciones, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas y jarabes. De forma alternativa, las preparaciones orales pueden presentarse en forma de polvo seco que puede reconstituirse con agua u otro vehículo liquido adecuado antes de su uso. Aditivos adicionales tales como agentes de suspensión o emulsificantes, vehículos no acuoso (incluyendo aceites comestibles), conservantes y saborizantes y colorantes pueden agregarse a las preparaciones líquidas. Las formas de dosificación parenteral pueden prepararse disolviendo el compuesto de la invención en un vehículo líquido adecuado y esterilizando con filtro la solución antes de la liofilización o el llenado y sellado de un vial o ampolla apropiados. Estos son solo algunos ejemplos de muchos de los métodos apropiados bien conocidos en la técnica para preparar formas de dosificación.

Un compuesto de la presente invención puede formularse en composiciones farmacéuticas utilizando técnicas bien conocidas en la técnica. Portadores farmacéuticamente aceptables adecuados, aparte de los mencionados en la presente, son conocidos en la técnica; por ejemplo, ver Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editores: Gennaro *et al.*)

Aunque es posible, para uso en la profilaxis o el tratamiento, de forma alternativa, administrar un compuesto de la invención como un producto químico en bruto o puro, es preferible sin embargo presentar el compuesto o ingrediente activo como una formulación o composición farmacéutica que comprenda, además, un portador farmacéuticamente aceptable.

Formulaciones farmacéuticas incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sub-lingual), vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, sub-cutánea y intravenosa) o en forma adecuada para administración mediante inhalación, insuflación o mediante un parche transdérmico. Los parches transdérmicos dispensan un fármaco a una tasa

controlada presentando el fármaco para su absorción en forma eficiente con una mínima degradación del fármaco. Típicamente, los parches transdérmicos comprenden una capa de base impermeable, un solo adhesivo sensible a la presión y una capa protectora removible con un revestimiento antiadherente. El experto en la técnica comprenderá y apreciará las técnicas apropiadas para fabricar un parche transdérmico eficaz deseado en función de las necesidades del técnico.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador o diluyente convencional, pueden, por lo tanto, presentarse en forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias de las mismas y de tal forma pueden utilizarse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, geles o cápsulas rellenas con los mismos, todos para uso oral, en forma de supositorios para administración rectal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral (incluso subcutáneo). Dichas composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de las mismas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin principios o compuestos activos adicionales y dichas formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el rango de dosificación diaria deseado que se va a utilizar.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede presentarse en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, suspensión o líquido. La composición farmacéutica preferiblemente se prepara en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del ingrediente activo. Ejemplos de dichas unidades de dosificación son cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos o una suspensión, con aditivos convencionales tales como lactosa, manitol, almidón de maíz o almidón de papa; con aglutinantes tales como celulosa cristalina, derivados de celulosa, acacia, almidón de maíz o gelatinas; con desintegrantes tales como almidón de maíz, almidón de papa o carboximetil-celulosa de sodio; y con lubricantes tales como talco o estearato de magnesio. El ingrediente activo también puede administrarse mediante inyección como una composición en donde, por ejemplo, salina, dextrosa o agua pueden utilizarse como un portador farmacéuticamente aceptable adecuado.

Los compuestos de la presente invención y solvatos, hidratos y otros derivados fisiológicamente funcionales de los mismos pueden utilizarse como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, específicamente como moduladores del receptor Mas. La expresión “ingrediente activo”, definida en el contexto de una “composición farmacéutica”, se refiere a un componente de una

composición farmacéutica que proporciona el efecto farmacológico primario, como opuesto a un “ingrediente inactivo” que generalmente se reconocerá que no proporciona beneficios farmacéuticos.

La dosis cuando se utilizan los compuestos de la presente invención puede variar dentro de límites amplios y como se acostumbra y es sabido por el médico, se ajusta a las condiciones individuales en cada caso individual. Depende, por ejemplo, de la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar, la condición del paciente, el compuesto utilizado o si se trata de un estado de enfermedad agudo o crónico o se está haciendo profilaxis o si se administran compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención. Dosis representativas de la presente invención incluyen, a modo no taxativo, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 5000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 2500 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, 0,001 mg a aproximadamente 500 mg, 0,001 mg a aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,001 mg a 100 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 50 mg y aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 25 mg. Pueden administrarse múltiples dosis durante el día, especialmente cuando se estima que son necesarias cantidades relativamente grandes, por ejemplo 2, 3 o 4 dosis. Dependiendo del individuo y según lo considere apropiado el médico o profesional de la salud del paciente, puede ser necesario aumentar o reducir las dosis descritas en la presente.

La cantidad del ingrediente activo, o una sal activa o derivado de los mismos, necesaria para su uso en tratamiento variará no solamente con la sal en particular seleccionada sino también con la ruta de administración, la naturaleza de la afección que está siendo tratada y la edad y condición del paciente y en última instancia queda a criterio del profesional de la salud. En general, un experto en la técnica sabe como extrapolar los datos in vivo obtenidos en un sistema modelo, típicamente un modelo animal, u otro, tal como un humano. En algunas circunstancias, estas extrapolaciones pueden simplemente basarse en el peso del modelo animal en comparación con otro, tal como un mamífero, preferiblemente un humano, sin embargo, más a menudo, estas extrapolaciones no se basan simplemente en peso, sino que incorporan una variedad de factores. Factores representativos incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y afección médica del paciente, la gravedad de la enfermedad, la ruta de administración, las consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y toxicológicos del compuesto en particular utilizado, si se utiliza un sistema de administración de fármaco, o si se trata de un estado de enfermedad agudo o crónico o se está haciendo profilaxis o si se administran

compuestos activos adicionales además de los compuestos de la presente invención o y como parte de una combinación de fármacos. El régimen de dosificación para el tratamiento de una enfermedad con los compuestos y/o composiciones de esta invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores tal como se menciona previamente. De esta forma, el régimen de dosificación real utilizado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse del régimen de dosificación preferido y el experto en la técnica reconocerá que la dosificación y régimen de dosificación fuera de estos rangos típicos pueden probarse y, cuando sea apropiado, pueden utilizarse en los métodos de esta invención.

La dosis deseada puede presentarse, de manera conveniente, en una dosis simple o una dosis dividida que se administra a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis por día. La subdosis puede dividirse adicionalmente, por ejemplo, en una cantidad de administraciones discretas espaciadas. La dosis diaria puede dividirse, especialmente cuando se estima que es necesario administrar cantidades relativamente grandes, en varias administraciones, por ejemplo 2, 3 o 4. De ser adecuado, dependiendo del comportamiento individual, será necesario aumentar o reducir la dosis diaria indicada.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una amplia variedad de formas de dosificación orales y parenterales. Será obvio para los expertos en la técnica que las siguientes formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir los compuestos de la presente invención, puede seleccionarse un portador farmacéuticamente aceptable adecuado sólido, líquido o una mezcla ambos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes o agentes desintegrantes de comprimidos, o un material de encapsulación.

En polvos, el portador es un sólido finamente dividido, en una mezcla con el componente activo finamente dividido.

En comprimidos, el componente activo se mezcla con el portador que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados.

Los polvos y comprimidos pueden contener cantidades porcentuales variables del compuesto activo. Una cantidad representativa en un polvo o comprimido puede contener de 0,5% a aproximadamente 90% del compuesto activo; sin embargo, el técnico sabrá cuando son necesarias cantidades fuera de este rango. Los portadores para polvos y comprimidos aceptables son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término “preparación” se refiere a la formulación del compuesto activo con material de encapsulación como un portador que proporciona una cápsula en la que el componente activo (con o sin portadores) está envuelto por un portador que, de esta manera, se asocia con el mismo. De forma similar, se incluyen las píldoras y grajeas. Pueden utilizarse comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras y grageas como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

Para preparar supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, se derrite primero y se dispersa el componente activo homogéneamente en la misma, mediante agitación. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de tamaños convenientes y se deja enfriar y solidificar.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, geles, cremas, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, los vehículos que son conocidos en la técnica como apropiados.

Preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, o soluciones de agua-propilenglicol o agua. Por ejemplo, preparaciones líquidas para inyección parenteral pueden formularse como soluciones en solución de polietilenglicol acuoso. Preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones oleaginosas o inyectables estériles acuosas pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o agentes humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteral aceptable no tóxico, como por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Adicionalmente, convencionalmente se utilizan aceite estériles, fijos como un disolvente o medio de suspensión. Con este propósito, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave

incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Adicionalmente, los ácidos grasos tales como ácido oleico pueden utilizarse en la preparación de inyectables.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden de esta forma formularse para administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y pueden presentarse en una forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas previamente rellenadas, infusión de volúmenes pequeños o en recipientes multi-dosis con conservante agregado. Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De forma alternativa, el ingrediente activo puede presentarse en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización a partir de la solución, para ser constituido con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse como una solución acuosa, una solución acuosa-alcohólica, una suspensión sólida, una emulsión, una suspensión liposomal, un polvo liofilizador para reconstitución. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse directamente o como una mezcla para posterior dilución/reconstitución. La ruta de administración incluye bolo intravenoso, infusión intravenosa, irrigación e instilación. Disolventes adecuados incluyen agua, alcoholes, PEG, propilenglicol y lípidos; pueden utilizarse ajustes del pH usando un ácido, por ejemplo, HCl o ácido cítrico, para aumentar la solubilidad y las composiciones resultantes pueden someterse a procedimientos de esterilización adecuados conocidos en la técnica, tales como, filtración aséptica. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es aproximadamente 2,0 a aproximadamente 4,0. En algunas realizaciones, el pH de la solución acuosa es aproximadamente 2,5 a aproximadamente 3,5.

Las formulaciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo o suspendiendo el componente activo en agua y agregando agentes colorantes, saborizantes, estabilizantes y espesantes adecuados según se desee.

Las suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, u otros agentes de suspensión bien conocidos.

También se incluyen las preparaciones en forma sólida ideadas para convertirse, poco antes de usarse, en preparaciones en forma líquida para

administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Estas preparaciones pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, soluciones amortiguadoras, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes y similares.

Para administración tópica a la epidermis los compuestos de acuerdo con la invención pueden formularse como ungüentos, cremas o lociones, o como un parche transdérmico.

Los ungüentos y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con la adición agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o agentes colorantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el agente activo en una base saborizada, normalmente utilizando sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal mediante medios convencionales, por ejemplo con un gotero, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis simple o multi-dosis. En el caso de un gotero o pipeta, el paciente puede administrarse un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso del aerosol, esto puede lograrse, por ejemplo, por medio de un atomizador dosificador en aerosol.

La administración al tracto respiratorio también puede realizarse mediante formulación en aerosol en la cual el ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado. Si los componentes de la presente invención o las composiciones farmacéuticas que los comprenden se administran como formulaciones en aerosol, por ejemplo como aerosoles nasales por inhalación, esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, usando un aerosol, un nebulizador, un nebulizador con bomba, un dispositivo de inhalación, un inhalador dosificador o un inhalador de polvo seco. Formas farmacéuticas para administración de los compuestos de la presente invención como un aerosol pueden prepararse mediante procesos bien conocidos por el experto en la técnica. Para su preparación, por ejemplo, las soluciones o dispersiones de los

compuestos de la presente invención en agua, mezclas de agua/alcohol o soluciones salinas adecuadas pueden utilizarse usando aditivos habituales, por ejemplo alcohol de bencilo u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para aumentar la biodisponibilidad, solubilizantes, dispersantes y otros, y, si es apropiado, los propelentes habituales incluyen, por ejemplo, dióxido de carbono, CFCs, tales como, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano; y similares. El aerosol pueden convenientemente contener también un surfactante tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse proporcionando una válvula dosificadora.

En formulaciones ideadas para administración al tracto respiratorio, incluyendo formulaciones intranasales, el compuesto generalmente tendrá un tamaño de partícula pequeño por ejemplo en el orden de 10 micrones o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo mediante micronización. Cuando se desea, pueden emplearse formulaciones adaptadas para proporcionar una liberación sostenida del ingrediente activo.

De forma alternativa los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de un polvo seco, por ejemplo, un polvo mezclado del compuesto en una base polvo adecuado tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). De forma conveniente el portador de polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina, o blisters de los cuales puede administrarse el polvo mediante un inhalador.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante una composición de liberación lenta o rápida disolución, en donde la composición incluye un portador biodegradable de liberación lenta o rápida disolución (tal como un portador de polímero y similares) y un compuesto de la invención. Portadores de de liberación lenta o rápida disolución son bien conocidos en la técnica y se utilizan para formar complejos que capturen compuestos activos y se degraden/disuelvan rápidamente o lentamente un medio adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico, etc.). Dichas partículas son útiles porque se degradan/disuelven en los fluidos corporales y liberan allí el o los compuestos activos. El tamaño de la partícula de un compuesto de la presente invención, portador o cualquier excipiente utilizado en dicha composición puede ajustarse de forma óptima utilizando técnicas conocidas por los expertos en la técnica.

El tamaño de la partícula puede tener un papel importante en la formulación. Puede utilizarse la reducción del tamaño de las partículas para modificar las características físicas. La reducción del tamaño de la partícula aumenta tanto el número de partículas como la cantidad de superficie de área por unidad de volumen. La superficie de área aumentada puede mejorar la tasa de solvatación y, por lo tanto, la solubilidad. Además, la reducción del tamaño de la partícula puede mejorar la absorción gastrointestinal para compuestos menos solubles. La reducción del tamaño de la partícula puede obtenerse mediante cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, precipitación/cristalización, trituración (reducción del tamaño mediante un proceso mecánico) y similares, ver por ejemplo Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*).

Las preparaciones farmacéuticas se presentan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tal como, comprimidos, cápsulas y polvos empaquetados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, comprimido o gragea o puede constituir un número adecuado de cualquiera de estas formas envasadas.

Composiciones preferidas son comprimidos o cápsulas para administración oral y líquidos para administración intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables incluyendo sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptable incluyendo ácidos inorgánicos y orgánicos. Ácidos representativos incluyen, a modo no taxativo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, dicloroacético, fórmico, fumárico, glucónico, glutámico, hipúrico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, p-toluenosulfónico y similares. Ciertos compuestos de la presente invención que contienen un grupo funcional de ácido carboxílico pueden existir opcionalmente como sales farmacéuticamente aceptables conteniendo cationes de metal farmacéuticamente aceptables no tóxico y cationes derivados de bases orgánicas. Metales representativos incluyen, a modo no taxativo, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y similares. En algunas realizaciones el metal farmacéuticamente aceptable es sodio. Bases orgánicas

representativas incluyen, a modo no taxativo, benzatina ($N^1$,$N^2$-dibenciletano-1,2-diamina), cloroprocaína (2-(dietilamino)etil 4-(cloroamino)benzoato), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metilamino)hexano-1,2,3,4,5-pentaol), procaína (2-(dietilamino)etil 4-aminobenzoato) y similares. Ciertas sales farmacéuticamente aceptables se describen en Berge, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977) y en "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use"; Stahl, P. H. y Wermuth, C. G. (Eds.), Wiley-VCH (2002).

La sales de adición de ácido pueden obtenerse como los productos directos de la síntesis del compuesto. Alternativamente, la base libre puede disolverse en un disolvente adecuado conteniendo el ácido apropiado y la sal aislada evaporando el disolvente o, de otra forma, separando la sal y el disolvente. Los compuestos de esta invención pueden formar solvatos con disolventes de bajo peso molecular convencionales utilizando métodos conocidos por el técnico.

Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en "profármacos." El término "profármacos" se refiere a compuestos que han sido modificados con grupos químicos específicos conocidos en la técnica y cuando se administran a un individuo estos grupos sufren una biotransformación para proporcionar el compuesto base. De esta forma, los profármacos pueden verse como compuestos de la invención conteniendo uno o más grupos protectores no tóxicos especializados utilizados de forma transitoria para alterar o eliminar una propiedad del compuesto. En un aspecto general, el abordaje de "profármaco" se utiliza para facilitar la absorción oral. Una discusión completa se proporciona en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un método para producir una composición farmacéutica para "terapia de combinación" que comprende mezclar al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones del compuesto descritas en la presente, junto con al menos un agente farmacéutico conocido como se describe en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

Deberá notarse que cuando se utilizan moduladores del receptor Mas como ingredientes activos en composiciones farmacéuticas, éstos no son pensados para su uso solamente en humanos, sino también en otros mamíferos no humanos. Avances recientes en el área del cuidado de la salud de los

animales muestran que se está considerando el uso de agentes activos tales como moduladores del receptor Mas para el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado al receptor Mas en animales de compañía (por ejemplo, gatos, perros, etc.) y en animales de cría (por ejemplo, caballos, vacas, gallinas, peces etc.). Los expertos en la técnica fácilmente comprenderán la utilidad de dichos compuestos en dichas situaciones

**HIDRATOS Y SOLVATOS**

Se comprenderá que cuando se utiliza la expresión “sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables” o la expresión “sal, solvato, o hidrato farmacéuticamente aceptable” para referirse a compuestos descritos en la presente, la misma abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos. También se comprenderá que cuando se utiliza la expresión “solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables” o la expresión “solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable” para referirse a sales descritas en la presente, la misma abarca solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de dichas sales.

Será evidente para los expertos en la técnica que las formas de dosificación descritas en la presente pueden comprender, como componente activo, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o como un solvato o hidrato de los mismos. Además, diversos hidratos y solvatos de los compuestos descritos en la presente y sus sales encontrarán uso como intermediarios en la fabricación de composiciones farmacéuticas. Los procedimientos típicos para realizar e identificar hidratos y solvatos apropiados, fuera de aquellos mencionados en la presente, son bien conocidos por los expertos en la técnica; ver por ejemplo, las páginas 202-209 de K.J. Guillory, “Generation of Polymorphs, Hydrates, Solvates and Amorphous Solids,” en: Polymorphism in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a métodos de administración de hidratos y solvatos de compuestos descritos en la presente y/o sus sales farmacéuticas aceptables, como se describe en la presente, que pueden aislarse y caracterizarse por métodos conocidos en la técnica, tal como, análisis termogravimétrico (TGA), espectrometría de masas de TGA, espectroscopía infrarroja de TGA, difracción de rayos X en polvo (XRPD), titulación de Karl Fisher, difracción de rayos X de alta resolución y similares. Hay varias entidades comerciales que proporcionan servicios rápidos y eficientes para identificar solvatos e hidratos en forma

rutinaria. Los ejemplos de compañías que ofrecen estos servicios incluyen Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) y Aptuit (Greenwich, CT).

Un aspecto de la presente invención se refiere a solvatos de sales de compuestos de la presente invención. Un aspecto de la presente invención se refiere a solvatos de una sal clorhidrato de un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones la sal es (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

**POLIMORFOS Y PSEUDOPOLIMORFOS**

El polimorfismo es la capacidad de una sustancia de existir como dos o más fases cristalinas que tiene diferentes configuraciones y/o conformaciones de las moléculas en la estructura de cristal. Los compuestos que forman polimorfos muestran las mismas propiedades en estado líquido o gaseoso pero en estado sólido sus polimorfos se comportan diferente.

Además de polimorfos de un solo componente, los fármacos pueden también existir como sales y otras fases cristalinas multicomponentes. Por ejemplo, los solvatos e hidratos pueden contener un huésped API y moléculas de disolvente o de agua, respectivamente, como anfitriones. De forma análoga, cuando el compuesto huésped es un sólido a temperatura ambiente, la forma resultante a menudo se denomina cocristal. Las sales, solvatos, hidratos y cocristales pueden mostrar también polimorfismo. Las fases cristalinas que comparten el mismo huésped API, pero difieren con respecto a sus anfitriones, pueden denominarse pseudopolimorfos entre sí.

Los solvatos contienen moléculas del disolvente de cristalización en una estructura de cristal definida. Los solvatos en los cuales el disolvente de cristalización es agua se denominan hidratos. Dado que el agua es un constituyente de la atmósfera, los hidratos de fármacos pueden formarse con bastante facilidad y pueden ser termodinámicamente preferidos con respecto a polimorfos anhidros.

A modo de ejemplo, Stahly recientemente publicó una detección de polimorfos de 245 compuestos que consistió de una “amplia variedad de tipos estructurales” que reveló que aproximadamente un 90% de los compuestos exhibían múltiples formas sólidas. En general, aproximadamente la mitad de los compuestos eran polimórficos, que tenían a menudo una o tres formas. Aproximadamente un tercio de los compuestos formó hidratos y aproximadamente un tercio formó otros solvatos. Los datos de detecciones sistemáticas de cocristales de 64 compuestos mostraron que el 60% formó

cocristales diferentes de hidratos o solvatos (G. P. Stahly, Crystal Growth & Design (2007), 7(6), 1007-1026).

Formas cristalinas tales como las descritas en la presente, pueden identificarse por su particular firma en estado sólido con respecto a, por ejemplo, calorimetría por barrido diferencial (DSC), difracción de rayos X en polvo (PXRD) y otros métodos en estado sólido.

Puede determinarse una caracterización adicional con respecto al contenido de agua o disolvente de las formas cristalinas mediante cualquiera de los siguientes métodos, por ejemplo, análisis termogravimétrico (TGA), análisis de Karl Fischer y similares.

Para la DSC, se sabe que las temperaturas observadas dependerán de la pureza de la muestra, la tasa de cambio de temperatura, así como la técnica de preparación de la muestra y el instrumento particular utilizado. De esta forma, los valores registrados en la presente con relación a los termogramas de DSC pueden variar más menos aproximadamente 4ºC (± 4ºC). Los valores registrados en la presente con relación a los termogramas de DSC también pueden variar más menos aproximadamente 20 joules por gramo (± 20 joules por gramo).

En algunas realizaciones, los valores del termograma de DSC registrados en la presente se relacionan con eventos de desolvatación. Cuando los valores del termograma de DSC registrados en la presente se relacionan con eventos de desolvatación, los valores registrados en la presente son estimados. La tasa de escaneo y el cierre del platillo pueden influir en los valores de la DSC para eventos de desolvatación, que pueden variar más menos aproximadamente 25ºC. Los valores de la DSC para eventos de desolvatación registrados en la presente se registraron utilizando una muestra en un platillo de aluminio con una tapa sin ondulaciones y una tasa de escaneo de 10ºC/min.

Para la PXRD, las intensidades relativas de los picos pueden variar, dependiendo de la técnica de preparación de la muestra, el procedimiento de montaje de la muestra y el instrumento particular utilizado. Más aun, variaciones de los instrumentos y otros factores frecuentemente pueden afectar los valores $2\theta$. Por lo tanto, las asignaciones de picos de patrones de difracción pueden variar más menos 0,2 °2$\theta$ (± 0,2 °2$\theta$).

Para el TGA, las características registradas en la presente pueden variar más menos aproximadamente 5ºC (± 5ºC). Las características del TGA registradas en la presente también pueden variar más menos aproximadamente 2% (± 2%) en el cambio de peso debido a, por ejemplo, variación de la muestra.

Puede determinarse una caracterización adicional con respecto a la higroscopicidad de las formas cristalinas mediante, por ejemplo, sorción dinámica

de humedad (DMS). Las características del DMS registradas en la presente pueden variar más menos aproximadamente 5% (± 5%) en la humedad relativa. Las características del DMS registradas en la presente también pueden variar más menos aproximadamente 5% (± 5%) en el cambio de peso.

Un aspecto de la presente invención se refiere, entre otros, a formas cristalinas de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** y sales, solvatos e hidratos de la misma.

**Ejemplos de Sales, solvatos, hidratos y formas cristalinas farmacéuticamente aceptables de la presente invención**

Un aspecto de la presente invención se dirige a compuestos que se seleccionan de compuestos de Fórmula (**I**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un aspecto de la presente invención se dirige a (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** y sales (tales como sales HCl, sulfato y mesilato), solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de la misma.

Un aspecto de la presente invención se dirige a (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

Un aspecto de la presente invención se refiere a una forma cristalina de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

Un aspecto de la presente invención se dirige a sal diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y solvatos e hidratos de la misma. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida anhidra. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de solvato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

Un aspecto de la presente invención se dirige a sal de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-

trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y solvatos e hidratos de la misma. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

Un aspecto de la presente invención se dirige a di-mesilato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de di-mesilato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida anhidra.

**Base libre y Formas cristalinas**

Un aspecto de la presente invención se refiere a formas cristalinas de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Una forma cristalina del Compuesto **170** se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5A**. Las propiedades en estado sólido para una forma cristalina según se determinó mediante PXRD y DSC se resumen en la **Tabla 1A** a continuación.

**Tabla 1A**

| | Compuesto **170** (**Ejemplo 2.5A**) |
|---|---|
| PXRD | **Figura 7**: Picos de aproximadamente ≥ 25% de intensidad relativa a 7,56, 8,15, 13,05, 14,17, 14,95, 17,17, 19,90, 21,31, 22,73, 25,52, 25,98 y 27,01 °2$\theta$ |
| DSC | **Figura 8**: Temperatura de inicio extrapolada de endotermia: aproximadamente 164ºC |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5A** se muestran en la **Tabla 2A** a continuación.

**Tabla 2A**

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 5,29 | 16,72 | 3,07 | 21,31 | 4,17 | 39,16 |
| 7,56 | 11,70 | 26,29 | 21,68 | 4,10 | 25,88 |
| 8,15 | 10,85 | 53,56 | 22,22 | 4,00 | 21,32 |
| 9,00 | 9,83 | 6,18 | 22,73 | 3,91 | 27,48 |
| 9,92 | 8,91 | 6,70 | 23,13 | 3,84 | 17,67 |

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 10,91 | 8,11 | 12,67 | 23,71 | 3,75 | 16,73 |
| 12,61 | 7,02 | 17,98 | 25,52 | 3,49 | 24,16 |
| 13,05 | 6,79 | 41,36 | 25,98 | 3,43 | 41,67 |
| 14,17 | 6,25 | 62,33 | 26,28 | 3,39 | 26,90 |
| 14,95 | 5,92 | 33,85 | 27,01 | 3,30 | 33,69 |
| 15,27 | 5,80 | 15,93 | 29,60 | 3,02 | 11,70 |
| 17,17 | 5,16 | 51,91 | 31,29 | 2,86 | 12,40 |
| 17,64 | 5,03 | 16,42 | 32,66 | 2,74 | 5,78 |
| 18,24 | 4,86 | 10,35 | 33,15 | 2,70 | 5,72 |
| 19,24 | 4,61 | 36,58 | 35,53 | 2,53 | 5,90 |
| 19,54 | 4,54 | 59,66 | 36,91 | 2,44 | 4,63 |
| 19,90 | 4,46 | 100,00 | 39,30 | 2,29 | 7,20 |
| 20,24 | 4,39 | 42,40 | | | |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170** (como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5A**), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 19,90° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 17,17° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 14,17° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 14,17° ± 0,20°, 17,17° ± 0,20° y 19,90° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,15° ± 0,20°, 14,17° ± 0,20°, 17,17° ± 0,20°, 19,90° ± 0,20° y 25,98° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,15° ± 0,20°, 13,05° ± 0,20°, 14,17° ± 0,20°, 17,17° ± 0,20°, 19,90° ± 0,20°, 21,31° ± 0,20° y 25,98° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,15° ± 0,20°, 13,05° ± 0,20°, 14,17° ± 0,20°, 14,95° ± 0,20°, 17,17° ± 0,20°, 19,90° ± 0,20°, 21,31° ± 0,20°, 25,98° ± 0,20° y 27,01° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene

un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 7,56° ± 0,20°, 8,15° ± 0,20°, 13,05° ± 0,20°, 14,17° ± 0,20°, 14,95° ± 0,20°, 17,17° ± 0,20°, 19,90° ± 0,20°, 21,31° ± 0,20°, 22,73° ± 0,20°, 25,52° ± 0,20°, 25,98° ± 0,20° y 27,01° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 2A**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 7**, en donde "básicamente" significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada entre 158ºC ± 4ºC y 168ºC ± 4ºC. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada a 164ºC ± 4ºC. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de 83 joules por gramo ± 20 joules por gramo. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial básicamente como se muestra en la **Figura 8**, en donde "básicamente" significa que las características del DSC registradas pueden variar aproximadamente ± 4ºC y en aproximadamente ± 20 joules por gramo.

Otra forma cristalina del Compuesto **170** se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B**. Las propiedades en estado sólido para la forma cristalina según se determinó mediante PXRD, DSC y DMS se resumen en la **Tabla 1B** a continuación.

**Tabla 1B**

| | Compuesto **170** (**Ejemplo 2.5B**) |
|---|---|
| PXRD | **Figura 9**: Picos de aproximadamente ≥ 17% de intensidad relativa a 8,18, 12,89, 13,11, 14,33, 14,93, 17,16, 19,51, 19,72, 19,91, 21,28, 25,98, 26,98, 32,71 y 39,28 °2$\theta$ |
| DSC | **Figura 10**: Temperatura de inicio extrapolada de endotermia: aproximadamente 169ºC |

| | |
|---|---|
| DMS | **Figura 11**: Este polimorfo de la base libre es no higroscópico, aumentando ~0,1% en peso a 90% de HR y 25ºC. |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B** se muestran en la **Tabla 2B** a continuación.

**Tabla 2B**

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 7,57 | 11,67 | 7,69 | 19,91 | 4,46 | 100,00 |
| 8,18 | 10,80 | 49,33 | 21,28 | 4,18 | 53,08 |
| 9,01 | 9,82 | 6,81 | 22,71 | 3,92 | 13,28 |
| 10,92 | 8,11 | 10,93 | 23,13 | 3,84 | 5,19 |
| 12,60 | 7,02 | 7,85 | 23,98 | 3,71 | 6,61 |
| 12,89 | 6,87 | 39,02 | 25,29 | 3,52 | 5,48 |
| 13,11 | 6,75 | 40,63 | 25,47 | 3,50 | 5,84 |
| 13,84 | 6,40 | 14,73 | 25,98 | 3,43 | 30,65 |
| 14,15 | 6,26 | 42,73 | 26,16 | 3,41 | 15,81 |
| 14,33 | 6,18 | 48,20 | 26,64 | 3,35 | 6,33 |
| 14,93 | 5,93 | 59,05 | 26,98 | 3,30 | 25,40 |
| 15,27 | 5,80 | 11,48 | 29,59 | 3,02 | 8,83 |
| 17,16 | 5,17 | 60,59 | 32,71 | 2,74 | 17,88 |
| 17,60 | 5,04 | 8,77 | 33,13 | 2,70 | 7,74 |
| 18,94 | 4,69 | 6,21 | 35,43 | 2,53 | 5,49 |
| 19,51 | 4,55 | 97,59 | 35,59 | 2,52 | 5,26 |
| 19,72 | 4,50 | 93,09 | 39,28 | 2,29 | 19,81 |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170** (como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.5B**), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 19,91° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 21,28° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 17,16° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 17,16°

± 0,20°, 19,91° ± 0,20° y 21,28° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 14,93° ± 0,20°, 17,16° ± 0,20°, 19,51° ± 0,20°, 19,72° ± 0,20°, 19,91° ± 0,20° y 21,28° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,18° ± 0,20°, 13,11° ± 0,20°, 14,33° ± 0,20°, 14,93° ± 0,20°, 17,16° ± 0,20°, 19,51° ± 0,20°, 19,72° ± 0,20°, 19,91° ± 0,20° y 21,28° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,18° ± 0,20°, 12,89° ± 0,20°, 13,11° ± 0,20°, 14,33° ± 0,20°, 14,93° ± 0,20°, 17,16° ± 0,20°, 19,51° ± 0,20°, 19,72° ± 0,20°, 19,91° ± 0,20°, 21,28° ± 0,20°, 25,98° ± 0,20° y 26,98° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,18° ± 0,20°, 12,89° ± 0,20°, 13,11° ± 0,20°, 14,33° ± 0,20°, 14,93° ± 0,20°, 17,16° ± 0,20°, 19,51° ± 0,20°, 19,72° ± 0,20°, 19,91° ± 0,20°, 21,28° ± 0,20°, 25,98° ± 0,20°, 26,98° ± 0,20°, 32,71° ± 0,20° y 39,28° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 2B**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 9**, en donde “básicamente” significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada entre 163ºC ± 4ºC y 173ºC ± 4ºC. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con una temperatura de inicio extrapolada a 169ºC ± 4ºC. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial que comprende una endotermia con un flujo de calor asociado de 96 joules por gramo ± 20 joules por gramo. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un termograma de calorimetría por barrido diferencial básicamente como se muestra en la **Figura**

**10**, en donde “básicamente” significa que las características del DSC registradas pueden variar aproximadamente ± 4ºC y en aproximadamente ± 20 joules por gramo. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del Compuesto **170**, que tiene un perfil de sorción dinámica de humedad básicamente como se muestra en la **Figura 11**, en donde “básicamente” significa que las características de la DMS registradas pueden variar aproximadamente ± 5% en la humedad relativa y en aproximadamente ± 5% en el cambio en el peso.

**Sal diclorhidrato** (**es decir, Di-HCl) y formas cristalinas**

Un aspecto de la presente invención se dirige a diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** y solvatos e hidratos de la misma.

**A. Forma diclorhidrato**

Un aspecto de la presente invención se dirige a la forma anhidra de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida. Ciertas propiedades en estado sólido de la forma cristalina del diclorhidrato anhidro se resumen en la **Tabla 3** a continuación.

**Tabla 3**

| | Diclorhidrato de Compuesto **170** |
|---|---|
| PXRD | **Figura 12**: Picos de aproximadamente ≥ 20% de intensidad relativa a 6,69, 9,22, 12,33, 13,14, 15,08, 17,13, 18,64, 19,92, 21,69, 22,85, 24,01, 26,34, 26,84, 29,78 y 30,33 °2$\theta$ |
| TGA | **Figura 13**: Sin pérdida de peso sustancial a aproximadamente 150ºC. |
| DSC | No hay fusión definitiva utilizando una pasada de DSC a 10ºC/min. |
| DMS | **Figura 14**: El aumento total de peso a 90% de HR y 25ºC, después de un período de secado, fue de aproximadamente 3,4%. Se mostró mediante PXRD de la muestra post-análisis por DMS que se había convertido en la forma conocida de hidrato de canal pequeño (ver **Tabla 7**). |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para la forma anhidra de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida se muestran en la **Tabla 4** a continuación.

**Tabla 4**

| Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 6,69 | 13,22 | 50,60 | 25,30 | 3,52 | 7,99 |
| 8,04 | 11,00 | 6,65 | 25,63 | 3,48 | 14,81 |
| 9,22 | 9,60 | 79,77 | 25,98 | 3,43 | 7,61 |
| 10,11 | 8,75 | 7,18 | 26,34 | 3,38 | 34,78 |
| 10,72 | 8,26 | 1,94 | 26,84 | 3,32 | 38,36 |
| 12,07 | 7,33 | 15,18 | 27,54 | 3,24 | 10,62 |
| 12,33 | 7,18 | 20,00 | 27,64 | 3,23 | 10,48 |
| 13,14 | 6,74 | 84,91 | 28,66 | 3,11 | 3,10 |
| 15,08 | 5,88 | 100,00 | 29,78 | 3,00 | 19,27 |
| 15,68 | 5,65 | 7,67 | 30,33 | 2,95 | 22,04 |
| 15,91 | 5,57 | 12,02 | 30,75 | 2,91 | 6,48 |
| 17,13 | 5,18 | 37,34 | 31,27 | 2,86 | 3,84 |
| 17,70 | 5,01 | 4,05 | 32,00 | 2,80 | 6,78 |
| 18,64 | 4,76 | 49,18 | 32,39 | 2,76 | 7,62 |
| 19,92 | 4,46 | 56,58 | 33,37 | 2,68 | 7,98 |
| 20,20 | 4,40 | 10,75 | 33,90 | 2,64 | 4,73 |
| 20,71 | 4,29 | 15,81 | 34,35 | 2,61 | 4,25 |
| 21,18 | 4,19 | 5,76 | 34,93 | 2,57 | 5,46 |
| 21,69 | 4,10 | 31,04 | 35,73 | 2,51 | 4,53 |
| 22,85 | 3,89 | 39,74 | 36,22 | 2,48 | 4,64 |
| 23,49 | 3,79 | 7,71 | 36,48 | 2,46 | 3,01 |
| 24,01 | 3,71 | 35,02 | 37,88 | 2,38 | 2,85 |
| 24,63 | 3,61 | 6,10 | 38,23 | 2,35 | 3,77 |
| 24,80 | 3,59 | 6,91 | 39,16 | 2,30 | 1,71 |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 15,08° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 13,14° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 9,22° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que

comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 9,22° ± 0,20°, 13,14° ± 0,20° y 15,08° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 6,69° ± 0,20°, 9,22° ± 0,20°, 13,14° ± 0,20°, 15,08° ± 0,20° y 18,64° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 6,69° ± 0,20°, 9,22° ± 0,20°, 13,14° ± 0,20°, 15,08° ± 0,20°, 17,13° ± 0,20° y 18,64° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 6,69° ± 0,20°, 9,22° ± 0,20°, 13,14° ± 0,20°, 15,08° ± 0,20°, 17,13° ± 0,20°, 18,64° ± 0,20°, 19,92° ± 0,20°, 22,85° ± 0,20° y 24,01° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 6,69° ± 0,20°, 9,22° ± 0,20°, 12,33° ± 0,20°, 13,14° ± 0,20°, 15,08° ± 0,20°, 17,13° ± 0,20°, 18,64° ± 0,20°, 19,92° ± 0,20°, 22,85° ± 0,20°, 24,01° ± 0,20°, 26,34° ± 0,20° y 26,84° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 4**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 12**, en donde “básicamente” significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de análisis termogravimétrico básicamente como se muestra en la **Figura 13**, en donde “básicamente” significa que las características del TGA registradas pueden variar aproximadamente ± 5ºC y en aproximadamente ± 2% en el cambio en el peso. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de sorción dinámica de humedad básicamente como se muestra en la **Figura 14**, en donde “básicamente” significa que las características de la DMS registradas pueden variar aproximadamente ± 5% en la humedad relativa y en aproximadamente ± 5% en el cambio en el peso.

**B. Hidrato de Diclorhidrato**

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. Ciertas propiedades en estado sólido de la forma cristalina del hidrato de diclorhidrato se resumen en la **Tabla 5** a continuación.

**Tabla 5**

| | Hidrato de diclorhidrato del Compuesto 170 |
|---|---|
| PXRD | **Figura 15**: Picos de aproximadamente ≥ 20% de intensidad relativa a 8,30, 11,71, 15,54, 16,45, 17,40, 19,10, 19,47, 21,64, 21,79, 22,04, 22,98, 23,25, 23,67, 24,23, 25,51, 26,78, 27,29, 27,74 y 31,18 °2$\theta$ |
| TGA | **Figura 16**: Reducción de peso de aproximadamente 5,7% a aproximadamente 125ºC. La cantidad de pérdida de agua no es estequiométrica y puede caracterizarse como un hidrato de canal o una combinación de un hidrato de canal y sitio de retícula. |
| DMS | **Figura 17**: La muestra perdió 1,8% de peso durante un paso de secado (que no se muestra en esta representación gráfica de isoterma). Esta agua menos retenida posiblemente corresponde a una hidratación del canal. El aumento total de peso con respecto al estado seco fue de aproximadamente 2,5%. La muestra incorporó solamente aproximadamente 0,7% de agua a una humedar relativa de 30% a 90% a 25ºC. |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** se muestran en la **Tabla 6** a continuación.

**Tabla 6**

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 7,91 | 11,18 | 10,62 | 23,25 | 3,83 | 25,48 |
| 8,30 | 10,66 | 48,67 | 23,42 | 3,80 | 15,67 |
| 10,66 | 8,30 | 15,05 | 23,67 | 3,76 | 20,59 |
| 11,71 | 7,56 | 63,48 | 24,23 | 3,67 | 100,00 |

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 14,14 | 6,26 | 19,60 | 24,61 | 3,62 | 19,98 |
| 15,27 | 5,80 | 15,30 | 25,51 | 3,49 | 57,94 |
| 15,54 | 5,70 | 48,59 | 25,60 | 3,49 | 49,82 |
| 16,45 | 5,39 | 42,99 | 25,80 | 3,45 | 28,17 |
| 16,71 | 5,31 | 17,83 | 26,11 | 3,41 | 16,91 |
| 17,40 | 5,10 | 25,36 | 26,78 | 3,33 | 26,89 |
| 17,54 | 5,06 | 23,55 | 26,91 | 3,32 | 16,22 |
| 18,62 | 4,77 | 15,13 | 27,29 | 3,26 | 27,34 |
| 18,80 | 4,72 | 14,41 | 27,74 | 3,21 | 25,39 |
| 19,10 | 4,65 | 86,82 | 28,06 | 3,18 | 14,34 |
| 19,47 | 4,56 | 36,52 | 28,86 | 3,09 | 11,88 |
| 20,60 | 4,31 | 19,29 | 29,38 | 3,04 | 11,00 |
| 21,24 | 4,18 | 11,45 | 30,78 | 2,90 | 10,08 |
| 21,64 | 4,11 | 41,62 | 31,18 | 2,87 | 33,37 |
| 21,79 | 4,08 | 35,68 | 32,86 | 2,72 | 12,02 |
| 22,04 | 4,03 | 28,25 | 33,65 | 2,66 | 10,79 |
| 22,79 | 3,90 | 19,66 | 34,90 | 2,57 | 11,00 |
| 22,98 | 3,87 | 28,62 | | | |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 24,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 19,10° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 11,71° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 11,71° ± 0,20°, 19,10° ± 0,20° y 24,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,30° ± 0,20°, 11,71° ± 0,20°, 19,10° ± 0,20° y 24,23° ± 0,20°. Un aspecto de la

presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,30° ± 0,20°, 11,71° ± 0,20°, 15,54° ± 0,20°, 16,45° ± 0,20°, 19,10° ± 0,20° y 24,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,30° ± 0,20°, 11,71° ± 0,20°, 15,54° ± 0,20°, 16,45° ± 0,20°, 19,10° ± 0,20°, 21,64° ± 0,20° y 24,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 6**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 15**, en donde “básicamente” significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de análisis termogravimétrico básicamente como se muestra en la **Figura 16**, en donde “básicamente” significa que las características del TGA registradas pueden variar aproximadamente ± 5ºC y en aproximadamente ± 2% en el cambio en el peso. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de sorción dinámica de humedad básicamente como se muestra en la **Figura 17**, en donde “básicamente” significa que las características de la DMS registradas pueden variar aproximadamente ± 5% en la humedad relativa y en aproximadamente ± 5% en el cambio en el peso.

**C. Solvato de diclorhidrato**

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de solvato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. Este solvato de diclorhidrato puede caracterizarse como un solvato de canal pequeño y puede ser un solvato de MeOH o un solvato de $H_2O$ (es decir, hidrato). El reemplazo de MeOH por EtOH desplaza los picos en el patrón de PXRD, lo que indica un leve aumento del tamaño del canal. Ciertas propiedades en estado sólido de la forma cristalina tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.8** se resumen en la **Tabla 7** a continuación.

**Tabla 7**

| | Diclorhidrato de Compuesto **170** solvato (MeOH o $H_2O$); **Ejemplo 2.8** |
|---|---|
| PXRD | **Figura 18**: Picos de aproximadamente ≥ 15% de intensidad relativa a 6,60, 9,30, 10,00, 10,45, 13,10, 14,47, 17,22, 18,40, 19,26, 19,97, 20,31, 21,68, 22,54, 23,41, 23,84, 24,15, 24,70, 25,86, 26,18, 27,04, 29,01 y 29,63 °2*θ*. Una forma de MeOH que es indistinguible mediante PXRD (± 0,2 °2*θ*) para la forma de $H_2O$ se preparó en disolvente que contenía ≥ 30% MeOH. |
| TGA | **Figura 19**: Pérdida de peso de aproximadamente 1,2% a aproximadamente 112ºC (muestra preparada en ausencia de MeOH). |
| DMS | **Figura 20:** La muestra perdió casi 1% de peso durante el paso de secado a ~1% de HR y 40ºC (no se muestra en esta representación gráfica de la isoterma). El aumento total de peso con respecto al estado seco fue de aproximadamente 2%. De esta forma, la forma de hidrato de canal pequeño típicamente retiene aproximadamente 1% de agua en peso en condiciones nominales (30-50% de HR y 25ºC) y puede retener hasta ~1% adicional a 90% de HR y 25ºC. |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para solvato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** se muestran en la **Tabla 8** a continuación.

**Tabla 8**

| Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 6,60 | 13,39 | 16,49 | 24,70 | 3,60 | 25,05 |
| 8,65 | 10,23 | 8,78 | 25,86 | 3,45 | 43,79 |
| 9,30 | 9,51 | 27,34 | 26,18 | 3,40 | 54,19 |
| 10,00 | 8,84 | 35,02 | 27,04 | 3,30 | 53,57 |
| 10,45 | 8,47 | 15,87 | 27,56 | 3,24 | 13,69 |
| 11,58 | 7,64 | 2,10 | 27,80 | 3,21 | 10,34 |
| 13,10 | 6,76 | 53,91 | 29,01 | 3,08 | 17,69 |
| 14,47 | 6,12 | 68,12 | 29,63 | 3,01 | 42,36 |
| 15,44 | 5,74 | 11,52 | 30,89 | 2,89 | 13,52 |
| 17,22 | 5,15 | 100,00 | 31,19 | 2,87 | 13,64 |
| 18,40 | 4,82 | 17,04 | 31,47 | 2,84 | 11,87 |
| 19,26 | 4,61 | 45,23 | 32,13 | 2,79 | 6,21 |
| 19,97 | 4,45 | 48,14 | 33,18 | 2,70 | 2,86 |
| 20,31 | 4,37 | 27,46 | 33,78 | 2,65 | 2,96 |

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 20,98 | 4,24 | 5,15 | 34,19 | 2,62 | 4,00 |
| 21,68 | 4,10 | 72,40 | 35,06 | 2,56 | 6,73 |
| 22,54 | 3,95 | 63,79 | 35,83 | 2,51 | 6,09 |
| 23,41 | 3,80 | 42,01 | 36,82 | 2,44 | 3,39 |
| 23,84 | 3,73 | 21,57 | 38,17 | 2,36 | 3,53 |
| 24,15 | 3,69 | 20,21 | 38,64 | 2,33 | 7,19 |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de solvato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. En algunas realizaciones, el solvato es un hidrato. En algunas realizaciones, el solvato es a MeOH solvato. En algunas realizaciones, el solvato es un solvato de EtOH.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 17,22° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 14,47° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 13,10° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 13,10° ± 0,20°, 14,47° ± 0,20° y 17,22° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 13,10° ± 0,20°, 14,47° ± 0,20°, 17,22° ± 0,20°, 21,68° ± 0,20° y 22,54° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 13,10° ± 0,20°, 14,47° ± 0,20°, 17,22° ± 0,20°, 21,68° ± 0,20°, 22,54° ± 0,20°, 23,41° ± 0,20°, 27,04° ± 0,20° y 29,63° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 13,10°

± 0,20°, 14,47° ± 0,20°, 17,22° ± 0,20°, 19,26° ± 0,20°, 19,97° ± 0,20°, 21,68° ± 0,20°, 22,54° ± 0,20°, 23,41° ± 0,20°, 27,04° ± 0,20° y 29,63° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2*θ*, a 9,30° ± 0,20°, 10,00° ± 0,20°, 13,10° ± 0,20°, 14,47° ± 0,20°, 17,22° ± 0,20°, 19,26° ± 0,20°, 19,97° ± 0,20°, 21,68° ± 0,20°, 22,54° ± 0,20°, 23,41° ± 0,20°, 26,18 ± 0,20°, 27,04° ± 0,20° y 29,63° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 8**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 18**, en donde "básicamente" significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de análisis termogravimétrico básicamente como se muestra en la **Figura 19**, en donde "básicamente" significa que las características del TGA registradas pueden variar aproximadamente ± 5ºC y en aproximadamente ± 2% en el cambio en el peso. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de diclorhidrato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de sorción dinámica de humedad básicamente como se muestra en la **Figura 20**, en donde "básicamente" significa que las características de la DMS registradas pueden variar aproximadamente ± 5% en la humedad relativa y en aproximadamente ± 5% en el cambio en el peso.

**Solvato de sal de sulfato y forma cristalina**

Un aspecto de la presente invención se dirige a solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. Ciertas propiedades en estado sólido de la forma cristalina del solvato de sulfato tal como se preparó de acuerdo con el **Ejemplo 2.9** se resumen en la **Tabla 9** a continuación.

**Tabla 9**

| | |
|---|---|
| | Compuesto **170** solvato de sulfato; **Ejemplo 2.9** |

| | |
|---|---|
| PXRD | **Figura 21**: Picos de aproximadamente ≥ 20% de intensidad relativa a 8,82, 11,12, 13,09, 14,60, 15,42, 15,87, 16,46, 18,18, 18,47, 18,95, 19,31, 19,82, 20,50, 21,40, 23,12, 23,74, 24,34, 25,19, 25,54, 25,98, 26,26, 26,71, 27,07 y 29,22 °2$\theta$. |
| TGA | **Figura 22**: Pérdida de peso de aproximadamente 2,9% a aproximadamente 112ºC. |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** se muestran en la **Tabla 10** a continuación.

**Tabla 10**

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 6,08 | 14,55 | 5,12 | 23,12 | 3,85 | 67,79 |
| 7,09 | 12,47 | 7,16 | 23,74 | 3,75 | 27,73 |
| 8,82 | 10,02 | 21,50 | 24,34 | 3,66 | 42,08 |
| 11,12 | 7,96 | 55,95 | 25,19 | 3,54 | 21,53 |
| 12,15 | 7,28 | 7,06 | 25,54 | 3,49 | 32,18 |
| 12,75 | 6,95 | 13,28 | 25,98 | 3,43 | 58,26 |
| 13,09 | 6,76 | 37,05 | 26,26 | 3,39 | 100,00 |
| 14,09 | 6,29 | 7,95 | 26,71 | 3,34 | 22,74 |
| 14,60 | 6,07 | 27,11 | 27,07 | 3,29 | 26,30 |
| 14,83 | 5,97 | 15,48 | 27,36 | 3,26 | 17,43 |
| 15,42 | 5,75 | 60,16 | 27,83 | 3,21 | 15,12 |
| 15,87 | 5,58 | 27,43 | 28,68 | 3,11 | 14,24 |
| 16,46 | 5,39 | 72,30 | 29,22 | 3,06 | 27,33 |
| 17,32 | 5,12 | 12,35 | 29,89 | 2,99 | 19,56 |
| 17,59 | 5,04 | 14,05 | 30,50 | 2,93 | 15,02 |
| 18,18 | 4,88 | 44,41 | 31,00 | 2,88 | 12,22 |
| 18,47 | 4,80 | 78,13 | 32,63 | 2,74 | 3,99 |
| 18,95 | 4,68 | 20,93 | 33,29 | 2,69 | 11,52 |
| 19,31 | 4,60 | 57,83 | 34,42 | 2,61 | 4,52 |
| 19,82 | 4,48 | 53,80 | 35,54 | 2,53 | 8,36 |
| 20,50 | 4,33 | 35,12 | 36,10 | 2,49 | 5,19 |
| 21,40 | 4,15 | 42,49 | 36,29 | 2,48 | 3,55 |
| 22,24 | 4,00 | 14,55 | 37,46 | 2,40 | 3,48 |
| 22,74 | 3,91 | 13,72 | 38,14 | 2,36 | 1,98 |

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-

cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 26,26° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 23,12° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2*θ*, a 11,12° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2*θ*, a 11,12° ± 0,20°, 23,12° ± 0,20° y 26,26° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2*θ*, a 11,12° ± 0,20°, 15,42° ± 0,20°, 16,46° ± 0,20°, 23,12° ± 0,20° y 26,26° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2*θ*, a 11,12° ± 0,20°, 15,42° ± 0,20°, 16,46° ± 0,20°, 18,47° ± 0,20°, 23,12° ± 0,20° y 26,26° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2*θ*, a 11,12° ± 0,20°, 15,42° ± 0,20°, 16,46° ± 0,20°, 18,47° ± 0,20°, 19,31° ± 0,20°, 19,82° ± 0,20°, 23,12° ± 0,20°, 25,98° ± 0,20° y 26,26° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 10**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 21**, en donde “básicamente” significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de análisis termogravimétrico básicamente como se muestra en la **Figura 22**, en donde “básicamente” significa que las

características del TGA registradas pueden variar aproximadamente ± 5ºC y en aproximadamente ± 2% en el cambio en el peso.

**Di-Mesilato y forma cristalina**

Un aspecto de la presente invención se dirige a Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. Un aspecto de la presente invención se dirige a la forma cristalina de Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**. El di-mesilato es una forma cristalina anhidra. Ciertas propiedades en estado sólido de la forma cristalina del di-mesilato se resumen en la **Tabla 11** a continuación.

**Tabla 11**

| | Compuesto 170 di-mesilato |
|---|---|
| PXRD | **Figura 23**: Picos de aproximadamente ≥ 15% de intensidad relativa a 8,23, 12,78, 14,01, 15,88, 16,44, 20,63, 21,23 y 22,95 °2*θ*. |
| TGA | **Figura 24**: No se observó pérdida de peso. |
| DMS | **Figura 25:** Los ciclos de adsorción y desorción de la isoterma muestran una meseta formada a una humedad relativa entre 50 y 85%. Es posible que este sea un hidrato lábil, dado que el aumento de peso coincide con la cantidad teórica de agua, 2,3%, para un monohidrato. La actividad de agua crítica de este hidrato lábil propuesto está entre 0,3 y 0,7. |

Ciertos picos de difracción de rayos X en polvo para la forma cristalina de Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)** se muestran en la **Tabla 12** a continuación.

**Tabla 12**

| Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2*θ*.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 8,23 | 10,74 | 88,54 | 21,23 | 4,19 | 17,73 |
| 8,88 | 9,95 | 7,96 | 21,51 | 4,13 | 9,23 |
| 12,35 | 7,17 | 7,63 | 21,65 | 4,10 | 5,83 |
| 12,78 | 6,93 | 19,76 | 22,95 | 3,88 | 13,59 |
| 14,01 | 6,32 | 19,01 | 23,51 | 3,78 | 5,51 |
| 15,88 | 5,58 | 14,78 | 23,70 | 3,75 | 7,08 |
| 16,44 | 5,39 | 100,00 | 24,52 | 3,63 | 8,30 |

| Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] | Pos. [°2$\theta$.] | Distancia interplanar [Å] | Int. Rel. [%] |
|---|---|---|---|---|---|
| 16,79 | 5,28 | 11,34 | 24,98 | 3,56 | 9,52 |
| 18,17 | 4,88 | 11,94 | 25,14 | 3,54 | 7,42 |
| 19,01 | 4,67 | 5,14 | 26,27 | 3,39 | 5,16 |
| 19,89 | 4,46 | 7,69 | 27,77 | 3,21 | 5,63 |
| 20,63 | 4,31 | 22,72 | 28,93 | 3,09 | 7,81 |
| 20,85 | 4,26 | 9,85 | 29,12 | 3,07 | 10,31 |

Un aspecto de la presente invención se dirige a Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina de Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto **170)**.

Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 16,44° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende un pico, en términos de 2$\theta$, a 8,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,23° ± 0,20° y 16,44° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,23° ± 0,20°, 12,78° ± 0,20°, 14,01° ± 0,20° y 16,44° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,23° ± 0,20°, 12,78° ± 0,20°, 14,01° ± 0,20°, 16,44° ± 0,20°, 20,63° ± 0,20° y 21,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,23° ± 0,20°, 12,78° ± 0,20°, 14,01° ± 0,20°, 16,44° ± 0,20°, 20,63° ± 0,20° y 21,23° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos, en términos de 2$\theta$, a 8,23°

± 0,20°, 12,78° ± 0,20°, 14,01° ± 0,20°, 15,88° ± 0,20°, 16,44° ± 0,20°, 20,63° ± 0,20°, 21,23° ± 0,20° y 22,95° ± 0,20°. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos que figuran en la **Tabla 12**. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo básicamente como se muestra en la **Figura 23**, en donde "básicamente" significa que los picos registrados pueden variar aproximadamente ± 0,2 °2$\theta$ y también que pueden variar las intensidades relativas de los picos registrados. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de análisis termogravimétrico básicamente como se muestra en la **Figura 24**, en donde "básicamente" significa que las características del TGA registradas pueden variar aproximadamente ± 5ºC y en aproximadamente ± 2% en el cambio en el peso. Un aspecto de la presente invención se dirige a una forma cristalina del di-mesilato del Compuesto **170**, que tiene un perfil de sorción dinámica de humedad básicamente como se muestra en la **Figura 25**, en donde "básicamente" significa que las características de la DMS registradas pueden variar aproximadamente ± 5% en la humedad relativa y en aproximadamente ± 5% en el cambio en el peso.

Las formas cristalinas descritas en la presente pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos conocidos en la técnica para preparar polimorfos cristalinos. En algunas realizaciones Las formas cristalinas descritas en la presente se preparan de acuerdo con los Ejemplos.

**OTRAS UTILIDADES**

Otro objeto de la presente invención se relaciona con compuestos radio-marcados de la presente invención que serán útiles no solo en la generación de radio-imágenes, sino también en ensayos, ambos *in vitro* e *in vivo*, para localizar y cuantificar los receptores Mas en muestras de tejidos, incluyendo humano y para identificar ligandos del receptor Mas mediante la unión inhibitoria de un compuesto radio-marcado. Un objeto adicional de la presente invención es desarrollar ensayos del receptor Mas nuevos que comprendan compuestos radio-marcados.

La presente divulgación incluye todos los isótopos de átomos que se encuentran en los presentes compuestos, intermediarios, sales y forma cristalinas de los mismos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. Un aspecto de la presente invención incluye cada combinación de uno o más átomos en los presentes

compuestos, intermediarios, sales y formas cristalinas de los mismos que es reemplazada por un átomo que tiene el mismo número atómico pero un número de masa diferente. Un ejemplo es el reemplazo de un átomo que es el isótopo más abundante naturalmente, tal como $^{1}H$ o $^{12}C$, que se encuentra en uno de los presentes compuestos, intermediarios, sales y formas cristalinas de los mismos, por un átomo diferente que no es el isótopo más abundante naturalmente, tal como $^{2}H$ o $^{3}H$ (que reemplazan $^{1}H$) o $^{11}C$, $^{13}C$ o $^{14}C$ (que reemplazan $^{12}C$). Un compuesto en el que se ha llevado a cabo dicho reemplazo se denomina comúnmente un compuesto isotópicamente marcado. El marcado isotópico de los presentes compuestos, intermediarios, sales y formas cristalinas de los mismos puede lograse usando cualquiera de los distintos métodos sintéticos conocidos por los expertos en la técnica, quienes comprenderán rápidamente cuáles son los métodos sintéticos y reactivos disponibles necesarios para llevar a cabo dicho marcado isotópico. A modo de ejemplo general, y a modo no taxativo, los isótopos de hidrógeno incluyen $^{2}H$ (deuterio) y $^{3}H$ (tritio). Los isótopos de carbono incluyen $^{11}C$, $^{13}C$ y $^{14}C$. Los isótopos de nitrógeno incluyen $^{13}N$ y $^{15}N$. Los isótopos de oxígeno incluyen $^{15}O$, $^{17}O$ y $^{18}C$. Un isótopo de flúor incluye $^{18}F$. Los isótopos de fósforo incluyen $^{32}P$ y $^{33}P$. Los isótopos de azufre incluyen $^{35}S$. Los isótopos de cloro incluyen $^{36}Cl$. Los isótopos de bromo incluyen $^{75}Br$, $^{76}Br$, $^{77}Br$ y $^{82}Br$. Los isótopos de yodo incluyen $^{123}I$, $^{124}I$, $^{125}I$ y $^{131}I$. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones, tales como las preparadas durante la síntesis, pre-formulación y similares, y composiciones farmacéuticas, tales como las preparadas con la intención de usarlas en un mamífero para el tratamiento de uno o más de los trastornos descritos en la presente, que comprenden uno o más de los presentes compuestos, intermediarios, sales y formas cristalinas de los mismos, en donde la distribución natural de los isótopos en la composición se ve perturbada. Otro aspecto de la presente invención incluye composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos tal como se describen en la presente, en donde el compuesto es enriquecido en una o más posiciones con un isótopo diferente del isótopo más abundante naturalmente. Existen métodos fácilmente disponibles para medir dichas perturbaciones y enriquecimientos de isótopos, tales como espectrometría de masas, y para isótopos que son radio-isótopos, existen método adicionales, tales como radio-detectores utilizados con relación a HPLC o GC.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención son útiles en ensayos de distribución de tejido de sustrato y/o compuesto. En algunas realizaciones, los radionucleidos $^{3}H$ y/o $^{14}C$ son útiles estos estudios. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es

decir, $^{2}H$) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de mayor estabilidad metabólica (por ej. vida media *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente radio-marcados de la presente invención generalmente pueden prepararse mediante los siguientes procedimientos análogos a los descritos en los Dibujos y Ejemplos, mediante sustitución de un reactivo isotópicamente marcado por un reactivo no isotópicamente marcado. Otros métodos sintéticos que son útiles se describen más adelante. Más aun, deberá entenderse que todos los átomos representados en los compuestos de la invención pueden ser el isótopo que aparece más comúnmente de dichos átomos o el radioisótopo que menos aparece o el isótopo no radioactivo.

Métodos sintéticos para incorporar radio-isótopos en compuestos orgánicos pueden aplicarse a compuestos de la invención y son bien conocidos en la técnica. Estos métodos sintéticos, por ejemplo, que incorporan niveles de actividad de tritio en moléculas objetivo, son como se describe a continuación:

A. Reducción catalítica con gas tritio: Este procedimiento normalmente proporciona productos con alta actividad específica y requiere precursores halogenados o insaturados.

B. Reducción con borohidruro de sodio [$^{3}H$]: Este procedimiento es poco costoso y requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

C. Reducción con hidruro de aluminio y litio [$^{3}H$]: Este procedimiento ofrece productos con actividades específicas casi teóricas. También requiere precursores que contienen grupos funcionales reducibles tales como aldehídos, cetonas, lactonas, ésteres y similares.

D. Etiquetado con exposición a gas tritio: Este procedimiento implica la exposición de precursores que contienen protones intercambiables con gas tritio en presencia de un catalizador adecuado.

E. *N*-Metilación utilizando yoduro de metilo [$^{3}H$]: Este procedimiento generalmente se utiliza para preparar productos de O-metilo o N-metilo ($^{3}H$) mediante tratamiento de precursores apropiados con ($^{3}H$) yoduro de metilo con alta actividad específica. Este método en general permite una actividad específica más alta, tal como por ejemplo, cerca de 70-90 Ci/mmol.

Métodos sintéticos para incorporar niveles de actividad de $^{125}I$ en moléculas objetivo incluyen:

A. Reacción de Sandmeyer y similares: Este procedimiento transforma una arilamina o una heteroarilamina en una sal de diazonio, tal como una sal de

tetrafluoroborato de diazonio y posteriormente en un compuesto marcado con $^{125}$I utilizando Na$^{125}$I. Un procedimiento representativo fue descrito por Zhu, G-D. y colaboradores en *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Orto $^{125}$yodación de fenoles: Este procedimiento permite la incorporación de $^{125}$I en la posición ortho de un fenol como describe Collier, T. L. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Intercambio de bromuro de heteroarilo y arilo con $^{125}$I: Este método generalmente es un proceso de dos etapas. La primera etapa es la conversión del bromuro de heteroarilo y arilo en el correspondiente intermediario tri-alquilestaño utilizando por ejemplo, una reacción catalizada con Pd [es decir, $Pd(Ph_3P)_4$] o a través de un litio de heteroarilo o arilo, en presencia de un haluro de tri-alquilestaño o hexaalquildiestaño [por ej., $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$]. Un procedimiento representativo fue descrito por Le Bas, M.-D. y colaboradores en *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Una forma radiomarcada de un compuesto de Fórmula **I** puede utilizarse en ensayos de detección para identificar/evaluar compuestos. En términos generales, un compuesto recientemente sintetizado o identificado (es decir, compuesto de prueba) puede evaluarse por su habilidad para reducir la unión de una forma radiomarcada de un compuesto de Fórmula (**I)** a un receptor Mas. La habilidad de un compuesto de prueba para competir con una forma radiomarcada de un compuesto de Fórmula (**I)** por la unión a un receptor Mas se correlaciona directamente con su afinidad de unión.

Ciertos compuestos marcados de la presente invención se unen a ciertos receptores Mas. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 500 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 100 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 10 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 1 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 0,1 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 0,01 µM. En una realización el compuesto marcado tiene una $CI_{50}$ menor que aproximadamente 0,005 µM.

Otros usos de los receptores y métodos descritos serán evidentes para los expertos en la técnica en base, entre otros, a la lectura de esta divulgación.

Como se reconocerá, no es necesario que las etapas de los métodos de la presente invención se lleven a cabo una determinada cantidad de veces o en secuencias particulares. Los objetos, ventajas y características nuevas adicionales de la presente invención serán evidentes para los expertos en la

técnica tras el examen de los siguientes ejemplos de la misma, que tienen carácter ilustrativo y no son restrictivos.

**EJEMPLOS**

**Ejemplo 1: Síntesis de compuestos de la presente invención.**

Las sintasas ilustradas para compuestos de la presente invención se muestran en la **Figura 1** a la **Figura 4C**, en donde las variables $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, $R^7$ y "X" tienen las mismas definiciones utilizadas a lo largo de esta divulgación.

Los compuestos de la invención y sus síntesis se ilustran adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los siguientes ejemplos se proporcionan para definir adicionalmente la invención sin limitar, sin embargo, la invención a los detalles particulares de estos ejemplos. Los compuestos descritos en la presente, supra e infra, se nombran de acuerdo con el programa AutoNom versión 2.2, AutoNom 2000, CS ChemDraw Ultra Version 7.0.1, o CS ChemDraw Ultra Version 9.0.7. En ciertos casos se utilizan nombres comunes y se comprenderá que estos nombres comunes serían reconocidos por los expertos en la técnica.

Los espectros de resonancia magnética nuclear protónica ($^1$H NMR) se registraron en un Bruker Avance-400 equipado con una QNP (sonda de cuatro núcleos) o una BBI (banda ancha inversa) y gradiente z. Los desplazamientos químicos se proporcionan en partes por millón (ppm), utilizándose la señal del disolvente residual como referencia. Las abreviaturas de la NMR utilizadas son las siguientes: s = singulete, d = doblete, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de doblete de dobletes, dt = doblete de tripletes, t = triplete, td = triplete de dobletes, tt = triplete de tripletes, q = cuartete, m = multiplete, br = ancho, bs = singulete ancho, bt = triplete ancho. Las irradiaciones con microondas se llevaron a cabo utilizando un Smith Synthesizer™ o un Emrys Optimizer™ (Biotage). La cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo sobre gel de sílice 60 F254 (Merck), la cromatografía en capa fina preparativa (TLC prep) se llevó a cabo sobre placas de gel de sílice PK6F 60 A de 1 mm (Whatman), y la cromatografía en columna se llevó a cabo en una columna de gel de sílice utilizando Kieselgel 60, 0,063-0,200 mm (Merck). La evaporación se llevó a cabo a presión reducida en un evaporador rotatorio Büchi.

Especificaciones de LCMS: bombas de HPLC: LC-10AD *VP*, Shimadzu Inc.; controlador del sistema HPLC: SCL-10A VP, Shimadzu Inc; Detector UV: SPD-10A VP, Shimadzu Inc; Muestreador automático: CTC HTS, PAL, Leap Scientific; Espectrómetro de masas: API 150EX con fuente Turbo Ion Spray, AB/MDS Sciex; Software: Analyst 1.2.

**Ejemplo 1.1: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((dietilamino)metil)benzamida (Compuesto 2).**

**Paso A: Preparación de 4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

Se disolvió piperazina (36,8 g, 427 mmol) en IPA (150 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (25 g, 142 mmol), disuelto previamente nuevamente en IPA (100 mL), a la reacción lentamente mediante embudo de adición (la solución se volvió naranja amarillento con el tiempo). Al completarse la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Al día siguiente, el disolvente se evaporó y el producto se extrajo (200 mL de cada uno de $H_2O$ y EtOAc). La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (200 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se retro-extrajo una vez con $H_2O$/salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperazina como un aceite rojizo. Este material se disolvió en THF (50 mL) y MeOH (10 mL). Se agregaron DIEA (49,7 mL, 285 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (22,84 mL, 214 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar reflujo en un baño de aceite y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción estaba aproximadamente 70% completa. De esta forma, se agregaron más 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (10 mL) y DIEA (20 mL) y la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo nuevamente durante toda la noche. El disolvente se evaporó para proporcionar 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina, un sólido ceroso amarillo rojizo. El sólido se disolvió en EtOH (150 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A la solución agitada se agregó $SnCl_2$ (81 g, 427 mmol) en porciones (en porciones de 10 g; permitiendo que el cloruro de estaño se disolviera totalmente y que la reacción se enfriara mientras tanto). Al completarse la adición, la reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC en un baño de aceite y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó NaOH conc. (50 p%) en porciones (en porciones de ~20 mL). A la reacción se agregaron $CH_2Cl_2$ y $H_2O$ (~1,2 L cada uno) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces más con $CH_2Cl_2$ (2 x 1 L). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (42,7 g, 94%), como un sólido tostado amarillento claro. LC/MS *m/z* = 308,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ

ppm 2,43-2,66 (m, 8H), 2,76-2,89 (m, 4H), 4,81-4,82 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H).

**Paso B: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida.**

Se disolvió cloruro de 4-(clorometil)benzoilo (160 mg, 0,845 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Previamente se disolvieron 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (200 mg, 0,650 mmol) y DIEA (170 µL, 0,975 mmol) nuevamente en $CH_2Cl_2$ (1 mL), luego se agregaron lentamente a la solución en hielo. Al completarse la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (291 mg, 95%), como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 460,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,43-2,64 (m, 8H), 2,85-2,95 (m, 4H), 4,86 (s, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,65, 2,34 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 8,03 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,52 (s, 1H).

**Paso C: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((dietilamino)metil)benzamida (Compuesto 2) como la sal de bis 2,2,2-trifluoroacetato (Método A).**

Se disolvieron *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida (20 mg, 0,043 mmol), DIEA (11,38 µL, 0,065 mmol) y dietilamina (22,70 µL, 0,217 mmol) en DMF (0,4 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC durante 1 h y luego la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción se completó. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (10-95% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA), 30 min) para proporcionar el compuesto del título (25,2 mg, 80%) como un sólido blanco (sal de TFA). LC/MS *m/z* = 497,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,43 (t, *J* = 7,26 Hz, 6H), 2,64-2,80 (m, 2H), 3,11-3,39 (m, 8H), 3,40-3,47 (m, 4H), 3,7-3,48 (bs, 2H), 4,15-4,24 (m, 2H), 7,21-7,30 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,21 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,08 Hz, 2H), 8,51 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,66 (bs, 1H).

**Ejemplos 1.2 a 1.11 y 1.183:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.1, Paso C**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.2** | **3** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 2-aminoetanol | 485,4 $[M+H]^+$ |
| **1.3** | **4** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y etanamina | 469,4 $[M+H]^+$ |
| **1.4** | **5** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y (*S*)-pirrolidin-3-ol | 510,8 $[M+H]^+$ |
| **1.5** | **6** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 2-(piperazin-1-il)etanol | 554,4 $[M+H]^+$ |
| **1.6** | **7** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y (*S*)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina | 550,0 $[M+H]^+$ |
| **1.7** | **8** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 2-(metilamino)etanol | 499,4 $[M+H]^+$ |
| **1.8** | **1** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y tiomorfolin-1,1-dióxido | 559,2 $[M+H]^+$ |
| **1.9** | **9** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 1-etilpiperazina | 538,0 $[M+H]^+$ |
| **1.10** | **10** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina | 549,2 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.11** | **11** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y 4-metilpiridin-3-amina | 532,2 $[M+H]^+$ |
| **1.183** | **12** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)benzamida y piperidina | 509,2 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.12: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida (Compuesto 25).**

A una solución de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (0,25 g, 0,812 mmol) en DMF (2 mL), se agregaron ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)isoindolina-5-carboxílico (0,214 g, 0,812 mmol), HATU (0,309 g, 0,812 mmol) y DIEA (0,105 g, 0,812 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo. El acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo se trató con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL) durante 5 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 67,9%). LC/MS *m/z* = 453,2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.13: Preparación de etil 2-(5-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)isoindolin-2-il)acetato (Compuesto 27).**

Se agregaron diclorhidrato de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida (10 mg, 0,019 mmol), DIEA (33,2 µL, 0,190 mmol) y etil bromoacetato (3,8 mg, 0,023 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC durante 1 h. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA), 25min) para proporcionar el compuesto del título (4,4 mg, 30%), como una sal de TFA. LC/MS *m/z* = 539,2 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,27 (t, *J* = 7,14 Hz, 3H), 2,75-2,91 (m, 2H), 3,02-3,66 (m, 12H), 4,24 (q, *J* = 7,16 Hz, 2H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,60-4,72 (m, 2H), 7,25 (dd, *J* = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,91-7,98 (m, 3H), 9,54 (s, 1H).

**Ejemplos 1.14 a 1.19:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.13**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m*/*z*) |
|---|---|---|---|
| **1.14** | **28** | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 2-bromoetanol | 497,4 $[M+H]^+$ |
| **1.15** | **29** [1] | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 2-bromoacetonitrilo | 492,0 $[M+H]^+$ |
| **1.16** | **30** | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 2-bromoacetamida | 510,2 $[M+H]^+$ |
| **1.17** | **31** | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 1-bromo-2-etoxietano | 525,6 $[M+H]^+$ |
| **1.18** | **32** | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 2-bromo-*N*,*N*-dietiletanamina bromhidrato | 525,6 $[M+H]^+$ |
| **1.19** | **33** | Diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida y 3-bromopropanamida | 524,2 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 29:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,80-2,92 (m, 2H), 3,02-3,84 (m, 9H), 4,06 (d, *J* = 7,33 Hz, 7H), 7,25 (dd, *J* = 8,65, 2,34 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,83-7,89 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

**Ejemplo 1.20: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)-2,3-difluorobenzamida y 4-**

**(Bromometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Intermediario 1)**

**Paso A: Preparación de ácido 4-(Bromometil)-2,3-difluorobenzoico.**

Se agregaron ácido 2,3-difluoro-4-metilbenzoico (18 g, 105 mmol) y NBS (18,61 g, 105 mmol) a un matraz de fondo redondo con $CCl_4$ (550mL). Se agregó AIBN (0,086 g, 0,523 mmol) y la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo (90ºC) y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se lavó con DCM. El filtrado se concentró, se diluyó con DCM (200 mL) y luego se extrajo con $H_2O$ (200 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (23,5 g, 44,8%). Masa exacta calculada para $C_8H_5BrF_2O_2$: 249,9, encontrado: LCMS m/z = 250,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 4,76 (s, 2H), 7,42-7,48 (m, 1H), 7,64-7,70 (m, 1H).

**Paso B: Preparación de una mezcla de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)-2,3-difluorobenzamida y 4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.**

Se suspendió ácido 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoico (10 g, 39,8 mmol) en DCM (60 mL). Se agregó cloruro de oxalilo (3,49 mL, 39,8 mmol) a temperatura ambiente y luego DMF (100 µL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego el disolvente se eliminó y el aceite púrpura oscuro resultante se disolvió nuevamente en DCM (50 mL). La mezcla se enfrió en hielo y se agregaron DIEA (13,92 mL, 80 mmol) y 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (12,26 g, 39,8 mmol). La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0,5,10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar los compuestos del título (9,04 g, 45,7%). LCMS (pico 1) *m/z* = 540,3 $[M+H]^+$, (pico 2) *m/z* = 496,3 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,45-2,55 (m, 2H), 2,54-2,68 (m, 6H), 2,89 (t, *J* = 4,42 Hz, 4H), 4,79 (s, 0,5H), 4,91 (s, 1,5H), 7,23 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 6,88 Hz, 1H), 7,71 (q, *J* = 7,37 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,78 (d, *J* = 6,95 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.21: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((cianometilamino)metil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 65).**

**Paso A: Preparación de ácido 4-(Bromometil)-2-fluorobenzoico.**

A una solución de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (10 g, 64,9 mmol) en $CCl_4$ (50 mL), se agregó NBS (11,55 g, 64,9 mmol) y luego AIBN (0,053 g, 0,324 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se sometió a reflujo a 100ºC durante 3 h. Después de enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, el precipitado se filtró y se lavó con hexano para proporcionar el compuesto del título (6,8 g, 45,0%) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso B: Preparación de una mezcla de 4-(Bromometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida y *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(clorometil)-2-fluorobenzamida (Intermediario 2).**

A una solución de ácido 4-(bromometil)-2-fluorobenzoico (0,76 g, 3,25 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5 mL), se agregó cloruro de oxalilo (1,422 mL, 16,25 mmol) y luego unas pocas gotas de DMF a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (5 mL) y luego se agregaron 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (1,0 g, 3,25 mmol) y DIEA (0,420 g, 3,25 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se lavó con agua y se secó sobre $MgSO_4$. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se cristalizó en metanol. El precipitado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,45 g, 85%) como una mezcla de intermediarios de bromo y cloro. LC/MS (pico 1) m/z = 478,0 $[M+H]^+$, (pico 2) *m/z* = 523,2 $[M+H]^+$.

**Paso C: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((cianometilamino)metil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 65).**

Se agregaron el **Intermediario 2** (10 mg, 0,019 mmol, **Paso B**), 2-aminoacetonitrilo (3,5 mg, 0,023 mmol) y DIEA (10,02 µL, 0,057 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (5,0 mg, 33,8%). LC/MS *m/z* = 498,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.22 a 1.31:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.21, Paso C**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **22** | **66** [1] | **Intermediario 2** y 1-(2-ciclohexiletil)piperazina | 638,6 $[M+H]^+$ |
| **23** | **67** | **Intermediario 2** y (*S*)-2-aminopropanamida | 530,4 $[M+H]^+$ |
| **24** | **68** [2] | **Intermediario 2** y tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido | 577,4 $[M+H]^+$ |
| **25** | **69** [3] | **Intermediario 2** y (*R*)-2-amino-4-metilpentan-1-ol | 559,2 $[M+H]^+$ |
| **26** | **70** | **Intermediario 2** y 2-(1*H*-imidazol-5-il)-*N*-metiletanamina diclorhidrato | 567,4 $[M+H]^+$ |
| **27** | **71** | **Intermediario 2** y (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metanamina | 553,8 $[M+H]^+$ |
| **28** | **72** | **Intermediario 2** y 2,7-diazaspiro[4,4]nonano diclorhidrato | 568,2 $[M+H]^+$ |
| **29** | **73** | **Intermediario 2** y (1*R*,2*S*)-2-aminociclohexanocarboxamida | 584,2 $[M+H]^+$ |
| **30** | **74** | **Intermediario 2** y (*S*)-metil 2-amino-3-hidroxipropanoato clorhidrato | 560,8 $[M+H]^+$ |
| **31** | **75** | **Intermediario 2** y 2-aminopropano-1,3-diol | 533,2 $[M+H]^+$ |

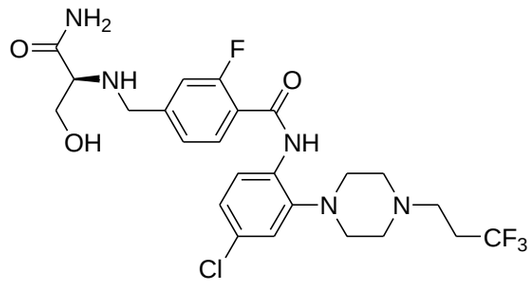
[1] **Compuesto 66:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,84-0,98 (m, 2H), 1,05-1,33 (m, 5H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 5H), 2,80-3,06 (m, 7H), 3,06-3,14 (m, 3H), 3,19 (bs, 5H), 3,34-3,60 (m, 6H), 3,74 (s, 2H), 7,29 (dd, *J* = 8,78, 2,34 Hz, 1H), 7,34-7,40 (m, 3H), 7,91 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,69 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H).

[2] **Compuesto 68:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,17-2,30 (m, 1H), 2,52-2,63 (m, 1H), 2,70-2,87 (m, 3H), 2,95-3,73 (m, 14H), 4,03 (bs, 1H), 4,25 (s, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,78, 2,21 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 11,87 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 7,77 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,74 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H).

[3] **Compuesto 69:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,84 (d, *J* = 6,32 Hz, 3H), 0,91 (d, *J* = 6,44 Hz, 3H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,54-1,74 (m, 2H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,03-3,32 (m, 12H), 3,76 (dd, *J* = 12,32, 3,09 Hz, 2H), 4,31 (s, 2H),

7,28 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 12,50 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 8,80-8,99 (m, 2H), 9,74 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.32: Preparación de** (*S*)**-4-**((**1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(**4-cloro-2-**(**4-**(**3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (**Compuesto 76).**




A partir del **Intermediario 2** y (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.21, Paso C,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 546,2 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.33 a 1.105:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.21, Paso C**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.33** | **77** | **Intermediario 2** y 3-(metilsulfonil)pirrolidina | 591,4 $[M+H]^+$ |
| **1.34** | **78** | **Intermediario 2** y (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol clorhidrato | 557,4 $[M+H]^+$ |
| **1.35** | **79** | **Intermediario 2** y 3-aminoazepan-2-ona | 570,4 $[M+H]^+$ |
| **1.36** | **80** | **Intermediario 2** y 2-(isopropilamino)etanol | 545,4 $[M+H]^+$ |
| **1.37** | **81** | **Intermediario 2** y 1-(2-aminoetil)imidazolidin-2-ona | 571,4 $[M+H]^+$ |
| **1.38** | **82** | **Intermediario 2** y 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridina diclorhidrato | 565,2 $[M+H]^+$ |
| **1.39** | **83** [1] | **Intermediario 2** y piperidin-2-ilmetanol | 557,4 $[M+H]^+$ |
| **1.40** | **94** | **Intermediario 2** y piperidina-2-carboxamida | 570,4 $[M+H]^+$ |
| **1.41** | **95** | **Intermediario 2** y 1,4,5,6-tetrahidropirimidina | 526,6 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.42** | **96** | **Intermediario 2** y (4*R*)-metil 4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato clorhidrato | 587,4 $[M+H]^+$ |
| **1.43** | **97** | **Intermediario 2** y 1-aminopropan-2-ol | 517,4 $[M+H]^+$ |
| **1.44** | **98** | **Intermediario 2** y piperidin-4-ol | 543,2 $[M+H]^+$ |
| **1.45** | **99** | **Intermediario 2** y 1-(2-(piridin-2-il)etil)piperazina | 633,6 $[M+H]^+$ |
| **1.46** | **100** | **Intermediario 2** y 3-(etilamino)piridin-2-ol diclorhidrato | 580,4 $[M+H]^+$ |
| **1.47** | **101** | **Intermediario 2** y 2-(4-metilpiperazin-1-il)etanamina | 585,4 $[M+H]^+$ |
| **1.48** | **102** | **Intermediario 2** y (*S*)-2-aminopropan-1-ol | 517,4 $[M+H]^+$ |
| **1.49** | **103** | **Intermediario 2** y 2-amino-2-(hidroximetil)propano-1,3-diol | 563,4 $[M+H]^+$ |
| **1.50** | **104** | **Intermediario 2** y piperidin-3-ol | 543,6 $[M+H]^+$ |
| **1.51** | **105** | **Intermediario 2** y *N*-(2-aminoetil)acetamida | 544,4 $[M+H]^+$ |
| **1.52** | **106** | **Intermediario 2** y (*R*)-2-aminobutan-1-ol | 531,4 $[M+H]^+$ |
| **1.53** | **107** | **Intermediario 2** y *N*,*N*-dietilpiperidina-3-carboxamida | 626,4 $[M+H]^+$ |
| **1.54** | **108** | **Intermediario 2** y 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidina | 581,8 $[M+H]^+$ |
| **1.55** | **109** | **Intermediario 2** y 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etanamina | 570,0 $[M+H]^+$ |
| **1.56** | **110** | **Intermediario 2** y $N^1$,$N^1$,$N^2$-trimetiletano-1, 2-diamina | 544,6 $[M+H]^+$ |
| **1.57** | **159** | **Intermediario 2** y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina | 556,2 $[M+H]^+$ |
| **1.58** | **111** | **Intermediario 2** y 1-ciclopentilpiperazina | 596,6 $[M+H]^+$ |
| **1.59** | **112** | **Intermediario 2** y 1,4-oxazepane clorhidrato | 543,4 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.60** | **113** | **Intermediario 2** y (*S*)-1,2'-metilendipirrolidina | 596,6 $[M+H]^+$ |
| **1.61** | **114** | **Intermediario 2** y 2-morfolinoetanamina | 572,2 $[M+H]^+$ |
| **1.62** | **115** | **Intermediario 2** y 4-(piperidin-4-il)morfolina | 612,4 $[M+H]^+$ |
| **1.63** | **116** | **Intermediario 2** y $N^1$,$N^1$-dimetiletano-1,2-diamina | 530,6 $[M+H]^+$ |
| **1.64** | **117** | **Intermediario 2** y 3-amino-1-etilazepan-2-ona | 598,4 $[M+H]^+$ |
| **1.65** | **118** | **Intermediario 2** y 1-(ciclohexilmetil)piperazina | 624,2 $[M+H]^+$ |
| **1.66** | **119** | **Intermediario 2** y piperidin-4-ona clorhidrato hidrato | 541,2 $[M+H]^+$ |
| **1.67** | **120** | **Intermediario 2** y 3-(aminometil)-*N,N*-dimetiltetrahidrotiofen-3-amina | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.68** | **121** | **Intermediario 2** y $N^1$,$N^1$-dietil-$N^2$-metiletano-1,2-diamina | 572,2 $[M+H]^+$ |
| **1.69** | **122** | **Intermediario 2** y (2*S*,3*S*)-2-amino-3-metilpentan-1-ol | 559,4 $[M+H]^+$ |
| **1.70** | **123** | **Intermediario 2** y pentano-1,5-diamina | 544,4 $[M+H]^+$ |
| **1.71** | **124** | **Intermediario 2** y 3-amino-3-iminopropanamida clorhidrato | 543,4 $[M+H]^+$ |
| **1.72** | **125** | **Intermediario 2** y 1-(piperazin-1-il)etanona | 570,6 $[M+H]^+$ |
| **1.73** | **126** | **Intermediario 2** y 1,4'-bipiperidina | 610,6 $[M+H]^+$ |
| **1.74** | **127** | **Intermediario 2** y 1-(aminometil)ciclohexanol clorhidrato | 571,4 $[M+H]^+$ |
| **1.75** | **128** | **Intermediario 2** y (*S*)-3-aminoazepan-2-ona | 570,4 $[M+H]^+$ |
| **1.76** | **129** | **Intermediario 2** y etil piperidina-4-carboxilato | 599,6 $[M+H]^+$ |
| **1.77** | **130** | **Intermediario 2** y (*R*)-1-aminopropan-2-ol | 517,4 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.78** | **131** | **Intermediario 2** y morfolin-2-ilmetanol | 559,4 $[M+H]^+$ |
| **1.79** | **132** | **Intermediario 2** y (*R*)-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-il)metanol | 586,4 $[M+H]^+$ |
| **1.80** | **133** | **Intermediario 2** y 2-metil-2-(piperidin-1-il)propan-1-amina | 598,6 $[M+H]^+$ |
| **1.81** | **134** | **Intermediario 2** y (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol | 543,4 $[M+H]^+$ |
| **1.82** | **135** | **Intermediario 2** y azetidin-3-ol clorhidrato | 515,4 $[M+H]^+$ |
| **1.83** | **136** | **Intermediario 2** y (*S*)-1-aminopropan-2-ol | 517,4 $[M+H]^+$ |
| **1.84** | **137** | **Intermediario 2** y 1,4'-bipiperidin-4-ol | 626,6 $[M+H]^+$ |
| **1.85** | **138** | **Intermediario 2** y $N^1$,$N^1$-dietiletano-1,2-diamina | 558,4 $[M+H]^+$ |
| **1.86** | **139** | **Intermediario 2** y 2-(bencilamino)etanol | 593,4 $[M+H]^+$ |
| **1.87** | **140** | **Intermediario 2** y 2-(metilsulfinil)etanamina | 549,4 $[M+H]^+$ |
| **1.88** | **141** | **Intermediario 2** y pirrolidin-3-ol | 529,4 $[M+H]^+$ |
| **1.89** | **142** | **Intermediario 2** y 3,3'-azanediildipropanonitrilo | 565,0 $[M+H]^+$ |
| **1.90** | **143** | **Intermediario 2** y 2-(azepan-1-il)etanamina | 584,6 $[M+H]^+$ |
| **1.91** | **144** | **Intermediario 2** y 2,2'-azanediildietanol | 547,4 $[M+H]^+$ |
| **1.92** | **145** | **Intermediario 2** y 4-aminobutan-2-ol | 531,4 $[M+H]^+$ |
| **1.93** | **146** | **Intermediario 2** y 2-(*terc*-butilamino)etanol | 559,4 $[M+H]^+$ |
| **1.94** | **147** | **Intermediario 2** y piperidin-3-ilmetanol | 557,6 $[M+H]^+$ |
| **1.95** | **148** | **Intermediario 2** y 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano dibromhidrato | 540,6 $[M+H]^+$ |
| **1.96** | **149** | **Intermediario 2** y (*S*)-2-amino-3-metilbutanamida | 558,4 $[M+H]^+$ |
| **1.97** | **150** | **Intermediario 2** y 2, 2'-(etano-1, 2-diilbis(oxi))dietanamina | 590,4 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.98** | **151** | **Intermediario 2** y (*S*)-(1-(2-aminoetil)pirrolidin-2-il)metanol | 586,2 $[M+H]^+$ |
| **1.99** | **152** | **Intermediario 2** y (*R*)-metil 2-amino-3-hidroxipropanoato clorhidrato | 561,4 $[M+H]^+$ |
| **1.100** | **153** | **Intermediario 2** y (2*R*,3*S*)-2-aminobutano-1,3-diol clorhidrato | 547,4 $[M+H]^+$ |
| **1.101** | **154** | **Intermediario 2** y 2-amino-1-morfolinoetanona clorhidrato | 586,4 $[M+H]^+$ |
| **1.102** | **155** | **Intermediario 2** y $N^1$,$N^1$-dimetil-1-(piridin-3-il)etano-1,2-diamina | 607,6 $[M+H]^+$ |
| **1.103** | **156** | **Intermediario 2** y 1,4-diazepan-5-ona | 556,6 $[M+H]^+$ |
| **1.104** | **157** | **Intermediario 2** y octahidropirrolo[1,2-a]pirazina | 568,6 $[M+H]^+$ |
| **1.105** | **158** | **Intermediario 2** y 2-(metilamino)-1-morfolinoetanona diclorhidrato | 600,0 $[M+H]^+$ |

**[1] Compuesto 83:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,35-2,02 (m, 6H), 2,78-3,05 (m, 3H), 3,07-3,24 (m, 7H), 3,28-3,46 (m, 6H), 4,03 (dd, *J* = 12,57, 3,35 Hz, 2H), 4,24 (d, *J* = 13,64 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 13,14 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 11,49 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,42 (bs, 1H), 9,76 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.106: Preparación de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 160).**

**Paso A: Preparación de 1-(4,5-Dicloro-2-nitrofenil)piperazina.**

Se disolvió piperazina (6,15 g, 71,4 mmol) en IPA (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó lentamente a la reacción 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitrobenceno (5 g, 23,81 mmol), disuelto previamente nuevamente en IPA (10 mL) mediante embudo de adición (la solución se volvió naranja amarillento con el tiempo). Al completarse la adición, la reacción se entibió en un baño de aceite hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 1 h (la solución se volvió naranja rojizo). Después de este tiempo, la reacción se completó. El disolvente se evaporó y se llevó a cabo una extracción (100 mL de cada uno de

$H_2O$ y EtOAc). Una cantidad muy pequeña de precipitado insoluble se retiró mediante filtración durante la extracción. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc (100 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se retro-extrajo una vez con $H_2O$/salmuera (250 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (7,86 g, 96%), como un aceite marrón rojizo. LC/MS *m/z* = 276,0 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,74-2,79 (m, 4H), 2,92-2,95 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

**Paso B: Preparación de 4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

Se disolvió 1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)piperazina (6,57 g, 23,79 mmol) en THF (40 mL) y MeOH (10 mL). Se agregaron DIEA (8,31 mL, 47,6 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (3,82 mL, 35,7 mmol) y la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo en un baño de aceite durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción estaba aproximadamente 40% completa. De esta forma, se agregó más 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (3,82 mL, 35,7 mmol). La reacción continuó agitándose a reflujo durante el fin de semana. Después de este tiempo, el material de partida se había consumido. El disolvente se evaporó para proporcionar el Intermediario bruto, 1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina. Este material bruto se disolvió nuevamente en EtOH (20 mL) y se enfrió en hielo. A la solución en agitación se agregó cloruro de estaño(II) (13,5 g, 71,4 mmol) en porciones (exotermia leve). Después de completar la adición, la reacción se calentó en un baño de aceite a 80ºC durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo. Luego, se agregaron a la reacción 50%p/v de NaOH conc. (~30 mL), un poco de $H_2O$ (120 mL) y $CH_2Cl_2$ (150 mL) hasta que se aplacó completamente y el precipitado de estaño se disolvió nuevamente. La reacción se extrajo dos veces. La capa orgánica se secó, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,71 g, 92%) como un aceite rojo. LC/MS *m/z* = 342,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,43-2,48 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 6H), 2,76-2,82 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,99 (s, 1H).

**Paso C: Preparación de 4-(Bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida.**

Se suspendió ácido 4-(Bromometil)-2-fluorobenzoico (0,681 g, 2,92 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 mL). Se agregó DIEA (0,766 mL, 4,38 mmol) (el material de partida se disolvió) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de tionilo (0,640 mL, 8,77 mmol)(la reacción despidió gases y se volvió marrón oscuro). La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó

durante 1 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó completamente. El aceite marrón resultante se disolvió nuevamente en $CH_2Cl_2$ (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo nuevamente. Se agregó otra alícuota de DIEA (0,766 mL, 4,38 mmol) y luego 4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (1,0 g, 2,92 mmol). La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Después de este tiempo, el material de partida se había consumido. La reacción se extrajo (2 x 50ml de $NaHCO_3/H_2O$ y $CH_2Cl_2$). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,17 g, 70,4%) como un sólido marrón. LC/MS *m/z* = 512,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,44-2,68 (m, 8H), 2,89 (t, *J* = 4,55 Hz, 4H), 4,85 (s, 2H), 7,48 (dd, *J* = 8,08, 1,64 Hz, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 8,00 (t, *J* = 8,08 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 9,84 (d, *J* = 10,74 Hz, 1H).

**Paso D: Preparación de** (*S*)**-4-**((**1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-**(4,5-dicloro-2-**(**4-**(**3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida** (**Compuesto 160) como la sal de bis**(**2,2,2-trifluoroacetato).**

Se agregaron 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (10 mg, 0,018 mmol), (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato (3,03 mg, 0,022 mmol) y DIEA (31,3 µL, 0,179 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 25 min) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 580,6 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,78-2,93 (m, 2H), 3,17 (s, 5H), 3,27-3,46 (m, 6H), 3,82-3,91 (m, 5H), 4,27 (s, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,08, 1,39 Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,96 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,35 (bs, 2H), 9,82 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H).

**Ejemplos 1.107 a 1.110:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.106, Paso D**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.107** | **161** [1] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida y tiomorfolin-1,1-dióxido | 611,4 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.108** | **162** [2] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida | 590,4 $[M+H]^+$ |
| **1.109** | **163** [3] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida y piperazin-2-ona | 576,4 $[M+H]^+$ |
| **1.110** | **164** [4] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida y tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido | 611,4 $[M+H]^+$ |

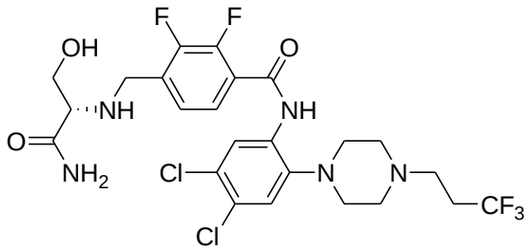
[1] **Compuesto 161:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,79-2,98 (m, 7H), 3,07-3,25 (m, 8H), 3,28-3,48 (m, 5H), 3,82 (s, 2H), 7,37 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 9,76 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H).

[2] **Compuesto 162:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,81-1,97 (m, 2H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,75-2,88 (m, 3H), 3,02-3,32 (m, 12H), 4,10 (bs, 2H), 4,34-4,54 (m, 3H), 7,49-7,62 (m, 4H), 7,66 (bs, 1H), 7,93 (bs, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,89 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,84 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H).

[3] **Compuesto 163:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,77-2,98 (m, 5H), 3,09-3,51 (m, 13H), 3,95 (s, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 8,01 (bs, 1H), 8,54 (s, 1H), 9,80 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H).

[4] **Compuesto 164:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,18-2,31 (m, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,74-2,88 (m, 3H), 3,02-3,70 (m, 14H), 4,04 (bs, 1H), 4,27 (s, 2H), 7,49-7,61 (m, 3H), 7,99 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 9,83 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.111: Preparación de** (*S*)**-4-**((**1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-**(4,5-dicloro-2-**(**4-**(**3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida** (**Compuesto 185).**



**Paso A: Preparación de 4-(Bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.**

Se disolvió ácido 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoico (575 mg, 2,291 mmol) y DIEA (600 µL, 3,44 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y luego se agregó lentamente cloruro de tionilo (502 µL, 6,87 mmol) (la solución se volvió oscura). La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó completamente. El aceite púrpura oscuro resultante se disolvió nuevamente en $CH_2Cl_2$ (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó otra alícuota de DIEA (600 µL, 3,44 mmol) y luego 4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (784 mg, 2,291 mmol). La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna (0-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (319 mg, 21,79%), como un sólido marrón rojizo claro. LC/MS *m/z* = 532,2 $[M+H]^+$;$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,44-2,65 (m, 8H), 2,90 (t, *J* = 4,48 Hz, 4H), 4,91 (s, 2H), 7,51-7,58 (m, 2H), 7,69-7,76 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,85 (d, *J* = 7,07 Hz, 1H).

**Paso B: Preparación de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 185) como la sal de bis(2,2,2-trifluoroacetato).**

Se agregaron 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (10 mg, 0,017 mmol), (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato (2,9 mg, 0,021 mmol) y DIEA (30,4 µL, 0,174 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar ~80ºC y se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA), 25 min) para proporcionar el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 598,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.112, 1.113 y 1.115 a 1.118:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.111, Paso B**.

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.112** | **186** | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y tiomorfolin-1,1-dióxido | 629,4 $[M+H]^+$ |
| **1.113** | **187** [1] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida | 608,6 $[M+H]^+$ |
| **1.115** | **189** | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y tetrahidrotiofen-3-amina-1,1-dióxido | 629,2 $[M+H]^+$ |
| **1.116** | **190** [2] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y 2-(piperidin-4-il)etanol | 623,6 $[M+H]^+$ |
| **1.117** | **191** | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y morfolin-2-ilmetanol | 611,4 $[M+H]^+$ |
| **1.118** | **192** [3] | 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y azetidin-3-ol | 567,2 $[M+H]^+$ |

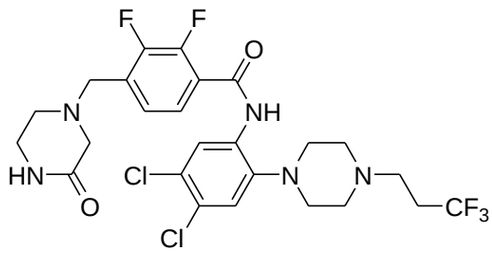
[1] **Compuesto 187:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,78-1,94 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,74-2,92 (m, 3H), 3,06-3,46 (m, 10H), 4,04 (bs, 2H), 4,31-4,58 (m, 3H), 7,50-7,60 (m, 2H), 7,63-7,76 (m, 2H), 7,95 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,92 (d, *J* = 3,92 Hz, 1H).

[2] **Compuesto 190:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,24-1,43 (m, 4H), 1,56-1,75 (m, 2H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,73-2,90 (m, 2H), 3,08-3,69 (m, 16H), 4,45 (s, 2H), 7,51-7,61 (m, 2H), 7,75 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,80 (bs, 1H), 9,93 (d, *J* = 4,29 Hz, 1H).

[3] **Compuesto 192:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,72-2,91 (m, 2H), 3,04-3,74 (m, 11H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,29-4,36 (m, 2H), 4,41-4,55 (m, 1H),

4,59 (s, 2H), 7,51 (t, *J* = 7,01 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 6,88 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,94 (d, *J* = 4,29 Hz, 1H), 10,22-11,03 (m, 1H).

**Ejemplo 1.114: Preparación de *N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 188).**




A partir de 4-(bromometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida y piperazin-2-ona, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.111, Paso B,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 594,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,75-2,97 (m, 4H), 3,00-3,55 (m, 12H), 3,89 (s, 4H), 7,45 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,84 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.119: Preparación de (*R*)-Metil 3-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)propanoato (Compuesto 196).**

Se agregaron el **Intermediario 2** (10 mg, 0,019 mmol), (*R*)-metil 2-amino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato (4,17 mg, 0,019 mmol) y DIEA (3,34 µL, 0,019 mmol) a un vial con DMF (0,4 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se completó. El intermediario protegido por *N*-Boc se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 25 min). Después de la liofilización, el sólido se disolvió nuevamente en MeOH (0,4 mL) y TFA (0,1 mL) (para escindir el grupo *N*-Boc). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego, el disolvente se eliminó, el aceite se disolvió nuevamente en ACN (0,4 mL) y $H_2O$ (0,8 mL), se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 560,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,21-1,31 (m, 1H), 2,75-2,91 (m, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,33-3,81 (m, 17H), 7,29 (dd, *J* = 8,84, 2,27 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,47 (d, *J* = 13,14 Hz, 1H), 7,89 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 9,65 (d, *J* = 8,97 Hz, 1H).

**Ejemplos 1.120 y 1.121:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.119**.

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1,120** | **197** [1] | **Intermediario 2** y (*R*)-metil 2-amino-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoato | 574,4 $[M+H]^+$ |
| **1,121** | **198** | **Intermediario 2** y (*S*)-metil 2-amino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato | 560,2 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 197:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,90-2,09 (m, 2H), 2,73-3,68 (m, 16H), 3,73 (s, 4H), 3,79-4,14 (m, 3H), 7,29 (dd, *J* = 8,84, 2,27 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 3H), 7,93 (t, *J* = 8,02 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 9,69 (d, *J* = 8,84 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.122: Preparación de ácido (R)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilamino)-3-hidroxipropanoico (Compuesto 199).**

Se disolvieron el **Intermediario 2** (50 mg, 0,096 mmol), (*R*)-metil 2-amino-3-hidroxipropanoato clorhidrato (14,88 mg, 0,096 mmol) y DIEA (16,70 µL, 0,096 mmol) en DMF (0,5 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción estaba básicamente completa. La reacción se extrajo (2 mL de cada uno de $H_2O$/$NaHCO_3$ y MTBE). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y el disolvente se eliminó. El aceite resultante se disolvió nuevamente en THF (0,5 mL). Se agregaron a la solución LiOH (6,87 mg, 0,287 mmol) y $H_2O$ (0,2 mL). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-75% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA)) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (27,5 mg, 36,7%) como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 547,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,62-2,80 (m, 3H), 3,06 (m, 11H), 3,93 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,30 (s, 2H), 5,63 (bs, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,78, 2,21 Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,02, 0,95 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 12,38 Hz, 1H), 7,98 (t, *J* = 7,96 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 9,75 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.123: Preparación de (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 195).**

**Paso A: Preparación de (*R*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato.**

Se disolvió ácido (*R*)-2-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoico (200 mg, 0,975 mmol) y HATU (445 mg, 1,170 mmol) en DMF (3 mL). Luego, se burbujeó amoníaco (21,09 µL, 0,975 mmol) (gas, de cilindro) en la solución a temperatura ambiente (la solución rápidamente se volvió amarilla y después de 30 segundos se formó un precipitado amarillo). La reacción se extrajo (10 mL de cada uno de $H_2O$ y MTBE). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar el intermediario protegido por Boc, (*R*)-*terc*-Butil 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilcarbamato, como un aceite incoloro. El intermediario se disolvió nuevamente en $CH_2Cl_2$ (3 mL) y HCl (4 M en dioxano) (487 µL, 1,949 mmol) se agregó a temperatura ambiente. La reacción se agitó con calentamiento (50ºC) durante 15 min. Se formó un precipitado. La solución se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y el precipitado se filtró, se lavó con MTBE y se secó para proporcionar la sal HCl del compuesto del título (25 mg, 17,88%), como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 105,0 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 3,67-3,81 (m, 3H), 5,46 (bs, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,09 (s, 3H).

**Paso B: Preparación de (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 195) como la sal clorhidrato.**

Se agregaron el **Intermediario 2** (15 mg, 0,029 mmol), (*R*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato (4,03 mg, 0,029 mmol) y DIEA (15,03 µL, 0,086 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar 80ºC durante 3 h. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA), 25 min). Después de la liofilización, el producto se obtuvo como una sal de TFA. Se convirtió en su correspondiente sal HCl disolviendo el precipitado en ACN (0,5 mL) y $H_2O$ (1 mL) y luego agregando HCl 5 M (5 eq). La solución se agitó durante 1 h, se congeló y liofilizó para proporcionar la sal HCl del compuesto del título (5,0 mg, 7,72 µmol, 26,9%), como un sólido blancuzco. LC/MS *m/z* = 546,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.124: Preparación de 4-(((2*H*-Tetrazol-5-il)metilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 200).**

Se agregaron el **Intermediario 1** (10 mg, 0,018 mmol), (2*H*-tetrazol-5-il)metanamina (1,833 mg, 0,018 mmol) y DIEA (3,23 µL, 0,018 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se agitó con calentamiento a 80ºC durante 2 h. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 25 min) para proporcionar el compuesto del título (1,0 mg, 1,245 µmol, 6,73%), como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 559,0 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.125: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilamino)metil)benzamida (Compuesto 201).**

A partir del **Intermediario 1** y 5-(aminometil)isoxazol-3(2*H*)-ona, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.124,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 574,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,79-2,96 (m, 3H), 3,01-3,85 (m, 10H), 4,31-4,39 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,84, 2,15 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 7,96, 4,29 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 7,83, 5,05 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 9,80 (s, 1H), 11,55 (bs, 1H).

**Ejemplo 1.126: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(dietilamino)benzamida (Compuesto 34).**

A una solución de ácido 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (40 mg, 0,13 mmol) y 4-(dietilamino)benzoico (30 mg, 0,16 mmol) en $CH_3CN$ (5 mL) se agregaron cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico (50 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,036 mL, 0,26 mmol). La reacción se agitó a 80ºC durante 15 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 483,2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.127: Preparación de ácido 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)acético (Compuesto 202).**

Se agregaron el **Intermediario 1** (10 mg, 0,018 mmol), metil 2-aminoacetato (1,648 mg, 0,018 mmol) y DIEA (3,23 µL, 0,018 mmol) a un vial con DMF (0,2 µL). La reacción se agitó con calentamiento 80ºC durante 2 h. Se agregaron LiOH (1,329 mg, 0,055 mmol) y $H_2O$ (0,1 mL) a la reacción para escindir el éster intermediario. La reacción se agitó con calentamiento leve a 50ºC hasta que el éster se escindió. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 25 min) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (3,7 mg, 4,80 µmol, 26,0%) como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 535,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,77-2,90 (m, 3H), 3,07-3,71 (m, 11H), 3,97 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,78, 2,21 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 7,45 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 9,81 (s, 1H).

**Ejemplo 1.128: Preparación de ácido 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)butanoico (Compuesto 203).**

A partir del **Intermediario 1** y metil 4-aminobutanoato, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.127,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 563,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.129: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-pirrol-1-il)benzamida (Compuesto 46).**

A partir de ácido 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y 4-(1*H*-pirrol-1-il)benzoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.126,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 477,1 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.130: Preparación de ácido (*S*)-2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-hidroxipropanoico (Compuesto 204).**

A partir del **Intermediario 1** y (*S*)-metil 2-amino-3-hidroxipropanoato clorhidrato, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.127,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 565,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,46-2,58 (m, 2H), 2,73-2,85 (m, 3H), 2,94-3,78 (m, 10H), 3,93 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,69-7,74 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 9,79 (d, *J* = 4,42 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.131: Preparación de ácido 2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidin-3-il)acético (Compuesto 206).**

Se agregaron el **Intermediario 1** (10 mg, 0,018 mmol), terc-Butil 2-(pirrolidin-3-il)acetato (4,1 mg, 0,022 mmol) y DIEA (9,69 µL, 0,055 mmol) a un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar ~80ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se completó. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (5-75% de ACN/$H_2O$, 25 min). El intermediario resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (0,5 mL) y TFA (0,5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó y el producto resultante se disolvió en ACN (0,5 mL) y $H_2O$ (1 mL). Se agregó HCl (5M en $H_2O$) (6 eq). La reacción se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título (11,9 mg, 96%). LC/MS *m/z* = 589,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,57-1,85 (m, *J* = 48,88 Hz, 1H), 2,11-2,35 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 2,72-2,92 (m, 1H), 2,90-3,09 (m, 3H), 3,10-3,28 (m, 8H), 3,44-3,56 (m, 3H), 3,56-3,74 (m, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,65, 2,21 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,72 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,97 Hz, 1H), 9,83 (s, 1H).

**Ejemplos 1.132 a 1.143:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.131**.

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.132** | **207** [1] | **Intermediario 1** y terc-Butil 3-aminopropanoato clorhidrato | 549,4 $[M+H]^+$ |
| **1.133** | **208** | **Intermediario 1** y (*S*)-*terc*-Butil 2,4-diamino-4-oxobutanoato | 592,4 $[M+H]^+$ |
| **1.134** | **209** | **Intermediario 1** y (*S*)-*terc*-Butil 2-amino-4-metilpentanoato clorhidrato | 591,4 $[M+H]^+$ |
| **1.135** | **210** | **Intermediario 1** y terc-Butil 2-(metilamino)acetato diclorhidrato | 549,2 $[M+H]^+$ |
| **1.136** | **211** | **Intermediario 1** y (*S*)-di-*terc*-Butil 2-aminopentanodioato clorhidrato | 607,8 $[M+H]^+$ |
| **1.137** | **212** | **Intermediario 1** y terc-Butil 2-amino-2-metilpropanoato clorhidrato | 563,4 $[M+H]^+$ |
| **1.138** | **213** | **Intermediario 1** y (*S*)-5-*terc*-Butil 1-metil 2-aminopentanodioato clorhidrato | 621,6 $[M+H]^+$ |
| **1.139** | **214** | **Intermediario 1** y (*S*)-4-*terc*-Butil 1-metil 2-aminosuccinato clorhidrato | 607,6 $[M+H]^+$ |
| **1.140** | **215** | **Intermediario 1** y terc-Butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato | 560,4 $[M+H]^+$ |
| **1.141** | **216** | **Intermediario 1** y terc-Butil 2,7-diazaspiro[3,5]nonano-7-carboxilato | 586,2 $[M+H]^+$ |
| **1.142** | **217** | **Intermediario 1** y (*R*)-*terc*-Butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato | 560,4 $[M+H]^+$ |
| **1.143** | **218** | **Intermediario 1** y (*R*)-morfolin-2-ilmetanol clorhidrato | 577,4 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 207:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,19-1,37 (m, 5H), 2,76 (t, *J* = 7,33 Hz, 2H), 2,83-3,06 (m, 3H), 3,08-3,25 (m, 4H), 3,53-3,73 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 7,22-7,38 (m, 2H), 7,54-7,79 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 9,28-9,62 (m, 2H), 9,82 (s, 1H), 11,35 (bs, 1H), 12,70 (bs, 1H).

**Ejemplo 1.144: Preparación de ácido 2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético (Compuesto 226).**

**Paso A: Preparación de ácido 2-(4-(*terc*-Butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético (Compuesto 219).**

Se disolvieron el **Intermediario 1** (10,0 mg, 0,018 mmol), terc-Butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato (5,73 mg, 0,022 mmol) y DIEA (20,00 µL, 0,115 mmol) en DMF (0,2 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar ~80ºC con agitación durante 1 h para proporcionar terc-Butil 4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato. A la mezcla de reacción se agregó LiOH (2M en $H_2O$, 92 µL, 0,185 mmol) y $H_2O$ (100 µL). Esencialmente no tuvo lugar ninguna reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta alcanzar ~80-100ºC con agitación hasta que se completó. La reacción se volvió levemente ácida con HCl (5 M en $H_2O$). La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA)) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (13,2 mg, 77%). LC/MS *m/z* = 704,4 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de ácido 2-(1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético (Compuesto 226).**

La sal de TFA de ácido 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético (13,2 mg, 0,014 mmol) se disolvió en $CH_2Cl_2$ (0,5 mL) y TFA (0,2 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$) para proporcionar el compuesto del título (11,7 mg, 63,5%). LC/MS *m/z* = 604,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.145 a 1.158:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.144, Paso A o Ejemplo 1.144, Paso B**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.145** | **220** | **Intermediario 1** y 1-*terc*-Butil 3-metil piperazina-1,3-dicarboxilato | 690,6 $[M+H]^+$ |
| **1.146** | **221** | **Intermediario 1** y (*S*)-metil 2-amino-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)butanoato diclorhidrato | 678,4 $[M+H]^+$ |
| **1.147** | **222** | **Intermediario 1** y (*R*)-metil 2-amino-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato diclorhidrato | 664,6 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.148** | **223** | **Intermediario 1** y (*S*)-*terc*-Butil 3-(2-metoxi-2-oxoetil)piperazina-1-carboxilato | 703,6 $[M+H]^+$ |
| **1.149** | **224** | **Intermediario 1** y etil piperidina-4-carboxilato | 589,6 $[M+H]^+$ |
| **1.150** | **225** | **Intermediario 1** y metil 2-(morfolin-2-il)acetato | 605,6 $[M+H]^+$ |
| **1.151** | **227** | Ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico | 590,4 $[M+H]^+$ |
| **1.152** | **228** | **Intermediario 1** y (*R*)-metil 2-amino-3-hidroxipropanoato clorhidrato | 565,4 $[M+H]^+$ |
| **1.153** | **229** | ácido (*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)butanoico (sal de TFA) | 578,4 $[M+H]^+$ |
| **1.154** | **230** | Ácido (*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)propanoico (sal de TFA) | 564,4 $[M+H]^+$ |
| **1.155** | **231** | Ácido (*S*)-2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazin-2-il)acético | 603,4 $[M+H]^+$ |
| **1.156** | **232** | **Intermediario 1** y etil 2-(piperazin-1-il)acetato | 604,6 $[M+H]^+$ |
| **1.157** | **233** | **Intermediario 1** y metil 6-aminohexanoato clorhidrato | 591,2 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.158** | **234** | **Intermediario 1** y hidrato de diclorhidrato de etil 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina-2-carboxilato | 627,6 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.159: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2-cianoetilamino)metil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 235).**

Se disolvió/suspendió el **Intermediario 1** (61,7 mg, 0,114 mmol), 3-aminopropanonitrilo (9,60 mg, 0,137 mmol) y DIEA (77 µL, 0,442 mmol) en DMF (0,4 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar ~100ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 25 min) para proporcionar el **compuesto del título (26 mg, 42,6%). LC/MS *m/z* = 530,2 $[M+H]^+$.**

**Ejemplo 1.160: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzamida (Compuesto 44).**

A partir de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.126,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 495,1 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.161: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-pirazol-1-il)benzamida (Compuesto 45).**

A partir de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(1*H*-pirazol-1-il)benzoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.126,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 478,1 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.162: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 36).**

**Paso A. Preparación de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida.**

A una solución de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (0,25 g, 0,812 mmol) en DMF (2 mL), se agregaron ácido 2-(*terc*-butoxicarbonil)-

1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico (0,225 g, 0,812 mmol), HATU (0,309 g, 0,812 mmol) y DIEA (0,105 g, 0,812 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el *terc*-butil 7-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato bruto. LC/MS *m/z* = 566,6 $[M+H]^+$. El compuesto bruto se trató con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL) durante 5 h y se concentró a presión reducida para proporcionar la sal HCl de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (0,30 g, 81,6%). LC/MS *m/z* = 466,6 $[M+H]^+$.

**Paso B. Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 36).**

A una solución de diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (15 mg, 0,028 mmol) en DMF (2 mL), se agregaron metilsulfonileteno (2,95 mg, 0,028 mmol) y DIEA (3,59 mg, 0,028 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, la reacción se calentó hasta alcanzar 100ºC durante 30 min. La reacción se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título, *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (11,2 mg, 70,3%). LC/MS *m/z* = 573,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.163: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 238).**

**Paso A: Preparación de 1-(5-bromo-2-nitrofenil)piperazina.**

Se disolvió piperazina (5,87 g, 68,2 mmol) en IPA (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó 4-bromo-2-fluoro-1-nitrobenceno (5,0 g, 22,73 mmol), disuelto previamente nuevamente en IPA (30 mL; breve calentamiento con una pistola de calor para disolver completamente) a la solución mediante un embudo de adición. Al completarse la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y la reacción se dividió (3 x 200 mL de cada uno de $H_2O$ y EtOAc). Se combinaron las capas orgánicas y se retro-extrajo con $H_2O$ (500 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título (6,5 g, 99%). LC/MS *m/z* = 286,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,74-2,80 (m, 4H), 2,90-2,97 (m, 4H), 7,22 (dd, *J* = 8,59, 2,02 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H).

**Paso B: Preparación de 4-Bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina:**

Se disolvió 1-(5-bromo-2-nitrofenil)piperazina (6,5 g, 22,72 mmol) en THF (50 mL) y MeOH (10 mL). Se agregaron 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (4,86 mL, 45,4 mmol) y DIEA (3,97 mL, 22,72 mmol) y la reacción se calentó hasta alcanzar reflujo durante el fin de semana. Luego el disolvente se evaporó y el aceite resultante se disolvió nuevamente en EtOH (40 mL). Se agregó en dos porciones cloruro de estaño(II) (12,92 g, 68,2 mmol). Luego la reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC en un baño de aceite y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se completó. La reacción se enfrió y se aplacó con la adición de $H_2O$ (20 mL) y NaOH conc. (50p%; 20 mL). La reacción se extrajo (3 x 400 mL DCM y $H_2O$ /NaOH). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (7,2 g, 87%). LC/MS *m/z* = 352,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,47-2,55 (m, 2H), 2,59-2,70 (m, 6H), 2,78-2,90 (m, 4H), 4,91 (s, 2H), 6,69 (d, *J* = 8,90 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H).

**Paso C: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 238).**

Se disolvió 4-Bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (300 mg, 0,852 mmol), ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico (245 mg, 0,852 mmol) y DIEA (298 µL, 1,704 mmol) en DMF (2 mL). Se agregó HATU (389 mg, 1,022 mmol) y la reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar ~80ºC durante 1 h. Después de este tiempo, el material de partida se había consumido. La reacción se extrajo (5 mL de cada uno de $H_2O$ y MTBE/EtOAc). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y el intermediario (es decir, *terc*-butil 4-(4-bromo-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamato) se purificó mediante cromatografía en columna (0-20% de EtOAc/hexanos). Las fracciones que contenían el intermediario se redujeron para proporcionar un aceite amarillo y se disolvieron en ACN (2 mL). Se agregó HCl (4M en dioxano, 518 µL, 17,04 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (para eliminar el grupo Boc-protector). Al día siguiente, el precipitado resultante se filtró, se lavó con ACN y se secó a presión reducida en un horno (60ºC) para proporcionar el compuesto del título (406 mg, 79%). LC/MS *m/z* = 521,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,90-3,10 (m, 2H), 3,13-3,30 (m, 6H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,53-3,72 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,37-7,49 (m, 2H),

7,56 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,07 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 8,65 (bs, 3H), 9,81 (d, *J* = 3,92 Hz, 1H), 11,73 (bs, 1H).

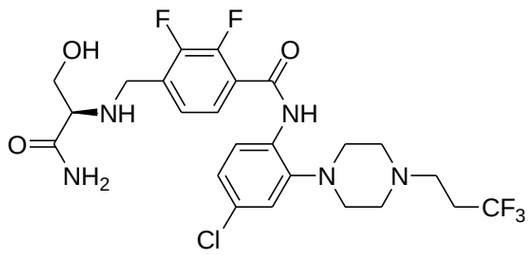
**Ejemplo 1.164: Preparación de 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 243).**

Se disolvió el **Intermediario 1** (10 mg, 0,020 mmol), piperazina-1-carboxamida (3,1 mg, 0,024 mmol) y DIEA (3,52 µL, 0,020 mmol) en un vial con DMF (0,2 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar ~80ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se completó. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (5-50% de ACN/$H_2O$, 25 min) para proporcionar el compuesto del título (14,1 mg, 85%). LC/MS *m/z* = 589,4 $[M+H]^+$; $^1H$ NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,75-2,94 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 4H), 3,09-3,28 (m, 13H), 4,28 (s, 2H), 6,16 (bs, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,89 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 9,79 (d, *J* = 3,41 Hz, 1H).

**Ejemplos 1.165 a 1.167:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.164**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **165** | **244** | **Intermediario 1** y piperidina-3-carboxamida | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **166** | **245** | **Intermediario 1** y piperidina-4-carboxamida | 588,6 $[M+H]^+$ |
| **167** | **246** | **Intermediario 1** y (*R*)-pirrolidina-2-carboxamida | 574,4 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.168: Preparación de (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 247).**

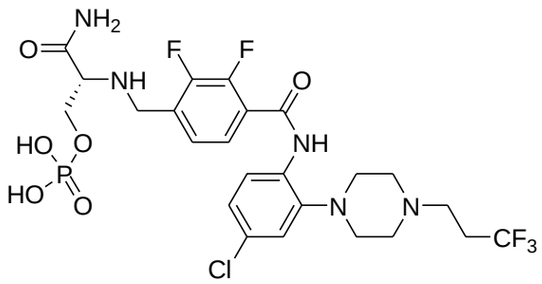


A partir del **Intermediario 1** y (*R*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.164,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 564,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,87-3,08 (m, 3H), 3,11-3,33 (m, 10H), 3,78-3,96 (m, 3H), 4,31 (d, *J* = 5,31 Hz, 2H), 7,24-7,38 (m, 2H), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 9,43 (bs, 1H), 9,58 (bs, 1H), 9,80 (d, *J* = 3,79 Hz, 1H), 11,62 (bs, 1H).

**Ejemplo 1.169: Preparación de (*S*)-4-(((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il)(etil)amino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 248).**

Se disolvió diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (10 mg, 0,016 mmol), etil yoduro (1,269 µL, 0,016 mmol) y DIEA (10,97 µL, 0,063 mmol) en DMF (0,2 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar ~70ºC durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción estaba aproximadamente 40% completa. De esta forma, se agregó más etil yoduro (10 eq.). Después de que la reacción estaba básicamente completa, la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (5-40% de ACN/$H_2O$, 65 min). Después de la liofilización el producto se convirtió en la correspondiente sal HCl para proporcionar el compuesto del título (2,0 mg, 2,98 µmol, 18,96%). LC/MS *m/z* = 592,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.170: Preparación de (*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 250).**



**Paso A: Preparación de (*R*)-3-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato.**

Se disolvió (*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (35 mg, 0,062 mmol) en 1*H*-tetrazol (0,5 M en ACN) (248 µL, 0,124 mmol) y DCM (1 mL). Se agregó dialil diisopropilfosforamidita (45,7 mg, 0,186 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-50% de

EtOAc/hexanos). El compuesto purificado se disolvió en THF (2 mL) y se agregó terc-Butil hidroperóxido (7,22 µL, 0,074 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió nuevamente en DCM y se agregaron trifenilfosfina (1,628 mg, 6,21 µmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,59 mg, 3,10 µmol) y pirrolidina (103 µL, 1,241 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC (5-70% de ACN/$H_2O$, 40 min) para proporcionar la sal de TFA del compuesto del título (14,1 mg, 26%). LC/MS *m/z* = 644,0 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,73-2,87 (m, 2H), 2,96-3,18 (m, 4H), 3,18-3,37 (m, 5H), 3,87-3,94 (m, 3H), 4,15-4,26 (m, 5H), 7,28 (dd, *J* = 8,77, 2,16 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,78 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,88 Hz, 1H), 9,78 (d, *J* = 4,07 Hz, 1H).

**Paso B: Preparación de (*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 250).**

La sal de TFA de (*R*)-3-amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (14,1 mg, 0,016 mol), se disolvió en NaOH (5 eq.) y $H_2O$ (1 mL). El producto se purificó en una columna de fase inversa C18 (5-10%MeOH/$H_2O$) para proporcionar la sal de sodio del compuesto del título (1,6 mg, 2,303 µmol, 3,71%). LC/MS *m/z* = 643,8 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, $D_2O$) δ ppm 2,25-2,43 (m, 2H), 2,52-2,66 (m, 6H), 2,82 (s, 4H), 3,39 (t, *J* = 5,72 Hz, 1H), 3,68-3,85 (m, 4H), 7,07 (dd, *J* = 8,65, 2,03 Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 2H), 7,48 (t, *J* = 7,25 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.171: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzamida (Compuesto 43).**

A partir de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)benzoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.126,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 479,1 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.172: Preparación de 7-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-2,2,2-trifluoroacetato.**

**Paso A: Preparación de 2-*terc*-Butil 7-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1*H*)-dicarboxilato.**

Se suspendió metil 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxilato clorhidrato (395 mg, 1,735 mmol) en DCM (3 mL). Se agregó DIEA (909 µL, 5,20 mmol). Se

agregó anhídrido de Boc (443 µL, 1,908 mmol) (se observó un fuerte burbujeo). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-5% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 85%). LC/MS *m/z* = 292,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,84 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,56 (s, 2H), 7,31 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

**Paso B: Preparación de ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico.**

Se disolvió 2-*terc*-Butil 7-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1*H*)-dicarboxilato (450 mg, 1,545 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1 mL). Se agregaron LiOH (111 mg, 4,63 mmol) y $H_2O$ (1 mL). La reacción se calentó hasta alcanzar 60ºC y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Después de este tiempo la reacción se completó. El disolvente se evaporó, hasta que quedó mayoritariamente $H_2O$. Esta capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y luego se volvió levemente ácida mediante la adición de HCl 5 M lentamente por goteo. La reacción se extrajo (10 mL de cada uno de $H_2O$ y EtOAc). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (10 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que solidificó a presión reducida durante toda la noche. Este precipitado sólido se trituró en MTBE, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 58,3%). LC/MS *m/z* = 278,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,83 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,28 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H), 7,70-7,75 (m, 2H), 12,84 (brs, 1H).

**Paso C: Preparación de terc-Butil 7-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato.**

Se agregaron ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico (260 mg, 0,938 mmol), 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (289 mg, 0,938 mmol), DIEA (246 µL, 1,406 mmol) y HATU (428 mg, 1,125 mmol) a DCM (6 mL) y DMF (1 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar reflujo (~50ºC) y se agitó a esta temperatura durante 4 h. Después de este tiempo, se llevó a cabo una extracción (10 mL de cada uno de $H_2O$ y DCM). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (10 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía (0,10,15,30,40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 49,8%). LC/MS *m/z* = 567,6 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H), 2,54-2,64 (m, 7H),

2,71-2,95 (m, 7H), 3,59 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H), 4,60 (s, 2H), 7,20 (dd, *J* = 8,65, 2,34 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,46 (s, 1H).

**Paso D: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 13).**

Se disolvió *terc*-Butil 7-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato (270 mg, 0,476 mmol) en DCM (3 mL). Se agregó HCl (4M en dioxano) (2381 µL, 9,52 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se extrajo en condiciones básicas (50 mL de cada uno de 3 M NaOH y DCM). La capa acuosa se extrajo nuevamente con DCM (50 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (190,2 mg, 82%). LC/MS *m/z* = 467,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,53-2,64 (m, 7H), 2,82 (t, *J* = 5,75 Hz, 2H), 2,85-2,94 (m, 5H), 3,06 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 7,89, 1,58 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H), 9,42 (s, 1H).

**Paso E: Preparación de 7-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinio-2,2,2-trifluoroacetato.**

Se disolvió *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (11 mg, 0,024 mmol), DIEA (12,34 µL, 0,071 mmol) y yoduro de metilo (2,2 µL, 0,035 mmol) en DMF (0,1mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 6 h. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa (10-95% de ACN/$H_2O$, 30 min) para proporcionar el compuesto del título (3,4 mg, 4,43 µmol, 18,8%). LC/MS *m/z* = 495,2 $[M]^+$.

**Ejemplos 1.173 a 1.182:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.172, Paso E**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.173** | **15** [1] | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 1-bromobutano | 523,6 $[M+H]^+$ |
| **1.174** | **16** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 3-bromopropan-1-ol | 525,6 $[M+H]^+$ |
| **1.175** | **17** [2] | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 1-bromo-3,3-dimetilbutano | 551,2 $[M+H]^+$ |
| **1.176** | **18** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 4-(bromometil)tetrahidro-2*H*-pirano | 565,2 $[M+H]^+$ |
| **1.177** | **19** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 1-bromo-2-metoxietano | 525,6 $[M+H]^+$ |
| **1.178** | **20** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 3-bromopropanamida | 538,4 $[M+H]^+$ |
| **1.179** | **21** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 2-bromoetanol | 511,2 $[M+H]^+$ |
| **1.180** | **22** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y etil 2-bromoacetato | 553,6 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.181** | **23** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 2-bromoacetamida | 524,2 $[M+H]^+$ |
| **1.182** | **24** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y 2-bromoacetonitrilo | 506,4 $[M+H]^+$ |

**[1] Compuesto 15:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,34-1,47 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, *J* = 23,12 Hz, 2H), 3,09-3,34 (m, 10H), 3,44-3,67 (m, 6H), 3,75-3,84 (m, *J* = 10,86 Hz, 1H), 4,34-4,47 (m, *J* = 6,32 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 15,16 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,55 (s, 1H), 10,15 (bs, 1H).

**[2] Compuesto 17:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,92-0,98 (m, 9H), 1,56-1,80 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 3,04-3,31 (m, 9H), 3,31-3,40 (m, 4H), 3,58-3,73 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 8,34, 3,54 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 15,03, 6,95 Hz, 1H), 4,64-4,75 (m, *J* = 17,43 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,59, 2,27 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,08 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,02, 1,33 Hz, 1H), 7,95-7,98 (m, 1H), 9,51 (s, 1H), 10,07 (bs, 1H).

**Ejemplo 1.184: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-(2-(metilsulfonil)etil)isoindolina-5-carboxamida (Compuesto 37).**

A una solución de diclorhidrato de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)isoindolina-5-carboxamida (15 mg, 0,029 mmol) en DMF (2 mL), se agregó metilsulfonileteno (3,03 mg, 0,029 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 70ºC durante 2 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (10,2 mg, 64,0%). LC/MS *m/z* = 559,3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.185: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 26).**

**Paso A: Preparación de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-ciano-2-fluorobenzamida.**

A una suspensión de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (0,537 g, 3,25 mmol) en $CH_2Cl_2$ (10 mL), se agregó cloruro de oxalilo (1,422 mL, 16,25 mmol) y luego unas pocas gotas de DMF. Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ nuevo (10 mL) y se trató con 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (1,0 g, 3,25 mmol) y luego trietilamina (0,329 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,25 g, 85%). LC/MS *m/z* = 455,3 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 26).**

A una suspensión de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-ciano-2-fluorobenzamida (0,1 g, 0,220 mmol) y cloruro de cobalto(II) hexahidrato (0,105 g, 0,440 mmol) en metanol (2 mL), se agregó $NaBH_4$ (0,083 g, 2,199 mmol) a 0ºC. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se aplacó con HCl 2M y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH 1M y luego se extrajo con $CH_2Cl_2$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_2$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 55,5%). LC/MS *m/z* = 459,2 $[M+H]^+$;

**Ejemplo 1.186: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 48).**

**Paso A: Preparación de etil 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoato**

A una solución de etil 2,3-difluoro-4-metilbenzoato (1,0 g, 5,00 mmol) en $CCl_4$ (20 mL), se agregó peroxianhídrido benzoico (0,121 g, 0,500 mmol) y luego *N*-bromosuccinimida (1,06 g, 5,99 mmol). La reacción se calentó a 90ºC durante 3 h. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y el material sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

**Paso B: Preparación de ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico.**

A una solución de etil 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoato (3,0 g, 10,75 mmol) en $CH_2Cl_2$ (5 mL), se agregó 1,3-dioxoisoindolin-2-ida de potasio (1,991 g, 10,75 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura

ambiente, se lavó con agua y se purificó con gel de sílice para proporcionar un intermediario. El intermediario se disolvió en etanol (50 mL) y se agregó hidrazina (0,689 g, 21,50 mmol). Después de agitar durante 2 h a 80ºC, la reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en $CH_2Cl_2$ (10 mL) y se agregó di-*terc*-butil dicarbonato (2,58 g, 11,82 mmol) y DIEA (1,528 g, 11,82 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (10 mL) y una solución de LiOH (2 g) en $H_2O$ (10 mL). Después de agitar durante 5 h, el volumen de la mezcla de reacción se redujo a 10 mL a presión reducida y se acidificó con HCl 2M hasta alcanzar un pH=5. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,38 g, 45%). $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9H), 4,27 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 12,1 (br, 1H).

**Paso C: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 48).**

A una solución de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (1,0 g, 3,25 mmol) en DMF (2 mL), se agregaron ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico (0,933 g, 3,25 mmol), HATU (1,236 g, 3,25 mmol) y DIEA (0,420 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se trató con HCl 4 M en dioxano (2 mL) y se agitó durante 5 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua y se agregó NaOH 1 M para ajustar el pH hasta 3. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 85%). LC/MS *m/z* = 477,5 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,12~2,32 (bs, 2H), 2,71~2,43 (bs, 10H), 3,31~3,52 (bs, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.187: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)benzamida (Compuesto 49).**

A una solución del **Intermediario 2** (30 mg, 0,057 mmol) en DMF (1 mL), se agregó piperazina (9,89 mg, 0,115 mmol). La reacción se agitó a 45ºC durante

2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 39,6%). LC/MS *m/z* = 528,8 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.188 a 1.202:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.187**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.188** | **50** | **Intermediario 2** y dioxotiomorfolina | 577,5 $[M+H]^+$ |
| **1.189** | **51** | **Intermediario 2** y (*S*)-pirrolidin-3-ol | 529,7 $[M+H]^+$ |
| **1.190** | **52** | **Intermediario 2** y 3-(metilamino)propanonitrilo | 526,5 $[M+H]^+$ |
| **1.191** | **53** | **Intermediario 2** y *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina | 570,75 $[M+H]^+$ |
| **1.192** | **54** | **Intermediario 2** y piperidin-4-ilmetanol | 557,7 $[M+H]^+$ |
| **1.193** | **55** | **Intermediario 2** y 2-aminoacetamida clorhidrato | 516,6 $[M+H]^+$ |
| **1.194** | **56** | **Intermediario 2** y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida | 556,6 $[M+H]^+$ |
| **1.195** | **57** | **Intermediario 2** y 2-(metilamino)etanol | 517,6 $[M+H]^+$ |
| **1.196** | **58** | **Intermediario 2** y 2-(piperidin-2-il)etanol | 571,5 $[M+H]^+$ |
| **1.197** | **59** | **Intermediario 2** y piperazina-1-carboxamida | 571,5 $[M+H]^+$ |
| **1.198** | **60** | **Intermediario 2** y piperazin-2-ona | 542,6 $[M+H]^+$ |
| **1.199** | **61** | **Intermediario 2** y (1-metilpiperidin-4-il)metanamina | 570,7 $[M+H]^+$ |
| **1.200** | **62** | **Intermediario 2** y 2-aminoetanol | 503,4 $[M+H]^+$ |
| **1.201** | **63** | **Intermediario 2** y 3-(1*H*-imidazol-1-il)propan-1-amina | 567,6 $[M+H]^+$ |
| **1.202** | **64** | **Intermediario 2** y 4-metilpiridin-3-amina | 550,6 $[M+H]^+$ |

**Ejemplos 1.203 a 1.212:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.187** con posterior desprotección de forma similar como se describe en el **Ejemplo 1.12**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.203** | **84** | **Intermediario 2** y (*S*)-*terc*-butil pirrolidin-3-ilcarbamato | 528,5 $[M+H]^+$ |
| **1.204** | **85** | **Intermediario 2** y (*R*)-*terc*-butil pirrolidin-3-ilcarbamato | 528,6 $[M+H]^+$ |
| **1.205** | **86** | **Intermediario 2** y (*R*)-*terc*-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato | 542,6 $[M+H]^+$ |
| **1.206** | **87** | **Intermediario 2** y (*S*)-*terc*-butil 3-aminopirrolidina-1-carboxilato | 528,7 $[M+H]^+$ |
| **1.207** | **88** | **Intermediario 2** y (*R*)-*terc*-butil 3-metilpiperazina-1-carboxilato | 542,5 $[M+H]^+$ |
| **1.208** | **89** | **Intermediario 2** y (*S*)-*terc*-butil piperidin-3-ilcarbamato | 542,6 $[M+H]^+$ |
| **1.209** | **90** | **Intermediario 2** y (*R*)-*terc*-butil piperidin-3-ilcarbamato | 542,6 $[M+H]^+$ |
| **1.210** | **91** | **Intermediario 2** y (*S*)-*terc*-butil 3-aminopiperidina-1-carboxilato | 542,4 $[M+H]^+$ |
| **1.211** | **92** | **Intermediario 2** y terc-butil piperidin-4-ilcarbamato | 542,6 $[M+H]^+$ |
| **1.212** | **93** | **Intermediario 2** y terc-butil 4-aminopiperidina-1-carboxilato | 542,3 $[M+H]^+$ |

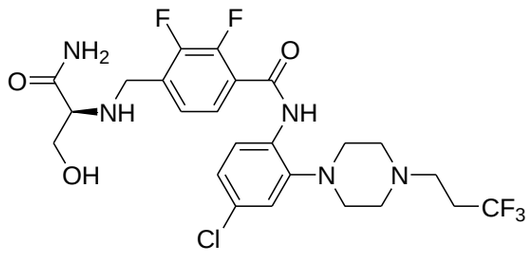
**Ejemplo 1.213: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 165).**

A una solución del **Intermediario 1** (20 mg, 0,037 mmol) en DMF (1 mL), se agregó piperidin-4-ilmetanol (4,25 mg, 0,037 mmol) y luego se agitó a 45ºC durante 2 h. La mezcla se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (14 mg, 65,8%). LC/MS *m/z* = 575,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.214 a 1.217:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.213**.

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.214** | **166** | **Intermediario 1** y piperidin-4-ol | 561,4 $[M+H]^+$ |
| **1.215** | **167** | **Intermediario 1** y piperazin-2-ona | 561,5 $[M+H]^+$ |
| **1.216** | **168** | **Intermediario 1** y dioxotiomorfolina | 595,5 $[M+H]^+$ |
| **1.217** | **169** | **Intermediario 1** y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida | 574,6 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.218: Preparación de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170) como la sal di-clorhidrato.**




A una mezcla del **Intermediario 1** (15,1 g, 30,4 mmol), (*S*)-2-amino-3-hidroxipropanamida clorhidrato (5,99 g, 42,6 mmol) y DIEA (15,94 mL, 91 mmol) se agregó DMF (60 mL). La reacción se calentó a 90ºC durante 3 h. La mezcla se extrajo con $H_2O$/EtOAc (2 x 200 mL). La capa orgánica se retro-extrajo una vez con $H_2O$ (500 mL). La capa orgánica se secó y se concentró para proporcionar un sólido. El sólido nuevamente se suspendió/disolvió en ACN (150 mL). Se agregó por goteo HCl (4 M en dioxano, 22,82 mL, 91 mmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El precipitado se filtró, se lavó con ACN y se secó a presión reducida en un horno (50ºC) para proporcionar un sólido (16,9 g). El sólido se extrajo nuevamente en condiciones básicas con EtOAc/ $Na_2CO_3$ acuoso (2 x 200 mL). Los orgánicos combinados se decoloraron mediante carbono activado (~1 g), se secaron, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió completamente en ACN (800 mL). Luego HCl (4 M en dioxano, 22,82 mL, 91 mmol) se agregó lentamente mediante un embudo de adición para proporcionar un precipitado. Al completarse la adición de HCl, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, el precipitado se filtró, se lavó con ACN y se secó a presión reducida en un horno (50ºC) durante el fin de semana para proporcionar la sal diclorhidrato del compuesto del título (13,5 g, 69,0%) como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 564,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,88-3,13 (m,

2H), 3,38-3,57 (m, 8H), 3,57-3,77 (m, 2H), 3,82-4,01 (m, 3H), 4,25-4,42 (m, 2H), 5,61 (bs, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,57-7,81 (m, 3H), 8,02 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,66 (bs, 1H), 9,83 (d, *J* = 3,05 Hz, 1H), 11,74 (bs, 1H).

Se analizó una muestra mediante cromatografía líquida de ultra rendimiento (es decir, UPLC) y se observó que contenía 86,6% en peso de la base libre (la cantidad teórica de base libre es 88,5% para el diclorhidrato y 93,9% para el monoclorhidrato), lo que indicó la estequiometría del diclorhidrato.

**Ejemplos 1.219 a 1.232:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.213**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.219** | **171** | **Intermediario 1** y tetrahidrodioxotiofen-3-amina | 595,6 $[M+H]^+$ |
| **1.220** | **172** | **Intermediario 1** y 2-(metilamino)etanol | 535,2 $[M+H]^+$ |
| **1.221** | **173** | **Intermediario 1** y 2-(piperidin-2-il)etanol | 589,6 $[M+H]^+$ |
| **1.222** | **174** | **Intermediario 1** y (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol | 561,6 $[M+H]^+$ |
| **1.223** | **175** | **Intermediario 1** y 2-(piperazin-1-il)etanol | 590,6 $[M+H]^+$ |
| **1.224** | **176** | **Intermediario 1** y (1*S*,2*R*)-2-aminociclohexanol | 575,7 $[M+H]^+$ |
| **1.225** | **177** | **Intermediario 1** y (*S*)-pirrolidin-3-ol | 547,5 $[M+H]^+$ |
| **1.226** | **178** | **Intermediario 1** y 2,2'-azanediildietanol | 565,5 $[M+H]^+$ |
| **1.227** | **179** | **Intermediario 1** y azetidin-3-ol | 533,5 $[M+H]^+$ |
| **1.228** | **180** | **Intermediario 1** y morfolin-2-ilmetanol | 577,5 $[M+H]^+$ |
| **1.229** | **181** | **Intermediario 1** y (*R*)-piperidin-3-ol | 561,4 $[M+H]^+$ |
| **1.230** | **182** | **Intermediario 1** y (*S*)-piperidin-3-ol | 561,5 $[M+H]^+$ |
| **1.231** | **183** | **Intermediario 1** y 2-(piperidin-4-il)etanol | 589,6 $[M+H]^+$ |
| **1.232** | **184** | **Intermediario 1** y piperazina | 546,4 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.233: Preparación de 4-Amino-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 236).**

Una mezcla de ácido 4-amino-2,3-difluorobenzoico (45,0 mg, 0,260 mmol), 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (80 mg, 0,260

mmol), HATU (148 mg, 0,390 mmol) y TEA (0,109 mL, 0,780 mmol) en DMF (1 mL) se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (10%-95% MeCN/$H_2O$) para proporcionar el producto como un sólido blanco. LC/MS *m/z* = 463,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,92 (m, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,68-3,53 (m, 6H), 6,78 (dd, $J_1$=$J_2$=7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,66 (dd, $J_1$= $J_2$=9,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

**Ejemplos 1.234 a 1.236:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.233**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.234** | **205** [1] | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-amino-3-cloro-2-fluorobenzoico | 479,4 $[M+H]^+$ |
| **1.235** | **193** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-amino-2-fluorobenzoico | 445,5 $[M+H]^+$ |
| **1.236** | **194** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-amino-5-cloro-2-fluorobenzoico | 479,3 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 205:** $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,82 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 6H), 6,73 (dd, *J*=8,9, 1,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J*=8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.237: Preparación de (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 251).**

Se agregaron el **Intermediario 1** (10 mg, 0,020 mmol), (*S*)-piperidin-3-ilmetanol clorhidrato (3,67 mg, 0,024 mmol) y DIEA (10,56 µL, 0,060 mmol) a un vial con DMF (0,3 mL). La reacción se agitó con calentamiento hasta alcanzar 80ºC durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción estaba casi completa. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$, 30 min) y luego se convirtió en su correspondiente sal HCl disolviendo nuevamente el material en ACN (0,2 mL) y $H_2O$ (0,8 mL) y agregando HCl (4 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego la reacción

se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título (13,0 mg, 99%). LC/MS *m/z* = 575,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,02-1,24 (m, 1H), 1,67 (d, *J* = 13,99 Hz, 1H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,92-2,09 (m, 1H), 2,62-2,85 (m, 1H), 2,85-3,06 (m, 4H), 3,06-3,31 (m, 9H), 3,51-3,83 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,39 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,59-7,83 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 7,63 Hz, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,46-10,68 (m, 1H).

**Ejemplo 1.238: Preparación de (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-(hidroximetil)piperidin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 252).**

A partir del **Intermediario 1** y (*R*)-piperidin-3-ilmetanol clorhidrato, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.237,** se obtuvo el compuesto del título. LC/MS *m/z* = 575,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,04-1,22 (m, *J* = 12,21 Hz, 1H), 1,67 (d, *J* = 10,68 Hz, 1H), 1,73-1,90 (m, 2H), 1,93-2,08 (m, 1H), 2,64-2,83 (m, 1H), 2,82-3,06 (m, 4H), 3,03-3,31 (m, 9H), 3,53-3,96 (m, 5H), 4,46 (s, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,39 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,63-7,79 (m, 2H), 8,04-8,20 (m, 1H), 9,84 (s, 1H), 10,43-10,71 (m, 1H).

**Ejemplo 1.239: Preparación de 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxamida (Compuesto 239).**

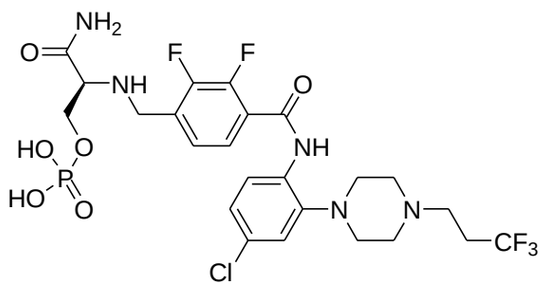
A una solución de ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico de etilo (30 mg, 0,043 mmol) en DMF (2 mL), se agregó amoníaco (10 M en metanol, 43 µL, 0,043 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (16,53 mg, 0,043 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a 50ºC. La reacción se extrajo con acetato de etilo y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatografía. El compuesto purificado se disolvió en acetonitrilo (2 mL) y luego se agregó HCl 4,0 M en dioxano (0,5 mL). Después de agitar durante 30 min, el precipitado se retiró mediante filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 46,9%). LC/MS *m/z* = 589,7 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.240 a 1.242:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.239**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.240** | **240** | ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico y metilamina | 604,51 $[M+H]^+$ |
| **1.241** | **241** | ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico con 2-aminoetanol | 634,52 $[M+H]^+$ |
| **1.242** | **242** | ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-2-carboxílico con (*S*)-2-aminopropan-1-ol | 648,51 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.243: Preparación de (*S*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 249).**



A una solución de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (1,0 g, 1,773 mmol) en THF (3,00 mL) y $H_2O$ (3,00 mL), se agregaron di-*terc*-butil dicarbonato (0,464 g, 2,128 mmol) y $K_2CO_3$ (0,245 g, 1,773 mmol) a la reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se purificaron mediante cromatografía en columna para proporcionar (*S*)-*terc*-butil 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-il(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)carbamato (0,56 g). El material precedente (300 mg, 0,452

mmol) se disolvió en THF (2 mL) y se agregó dialil diisopropilfosforamidita (222 mg, 0,904 mmol) y luego 1*H*-tetrazol (95 mg, 1,355 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se trató con 2-hidroperoxi-2-metilpropano (81 mg, 0,904 mmol). Después de agitar durante 2 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$, se concentró y se secó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar (*S*)-*terc*-butil 1-amino-3-(bis(aliloxi)fosforiloxi)-1-oxopropan-2-il(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)carbamato (123 mg), que se disolvió en THF (1 mL) y se agregaron $Pd(PPh_3)_4$ (5,61 mg, 4,85 µmol) y pirrolidina (51,8 mg, 0,728 mmol). Después de agitar durante 1 h, la reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trató con 2 eq. de TFA y se agitó durante 10 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se trató con NaOH ac. 1 M (1 mL) en acetonitrilo (0,5 mL). La solución resultante se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa C-18 para proporcionar el compuesto del título (89 mg). LC/MS *m/z* = 644,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.244 a 1.249:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.213**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.244** | **253** | **Intermediario 1** y (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol | 561,45 $[M+H]^+$ |
| **1.245** | **254** | **Intermediario 1** y (*S*)-pirrolidin-3-ilmetanol | 561,46 $[M+H]^+$ |
| **1.246** | **255** | **Intermediario 1** y (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentanocarboxamida | 588,46 $[M+H]^+$ |
| **1.247** | **237** | **Intermediario 1** y (1*R,*2*S*)-2-aminociclohexanocarboxamida | 602,49 $[M+H]^+$ |
| **1.248** | **47** | **Intermediario 1** y (1*S,*2*R*)-2-aminociclopentanol | 561,42 $[M+H]^+$ |
| **1.249** | **482** | **Intermediario 1** y (1*R,*2*R*)-2-aminociclopentanol | 561,42 $[M+H]^+$ |

**Ejemplos 1.250 a 1.255:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.126**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.250** | **35** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(dimetilamino)benzoico | 455,1 $[M+H]^+$ |
| **1.251** | **38** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(1*H*-imidazol-1-il)benzoico | 478,1 $[M+H]^+$ |
| **1.252** | **39** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(morfolinometil)benzoico | 511,2 $[M+H]^+$ |
| **1.253** | **40** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(4-metilpiperazin-1-il)benzoico | 510,2 $[M+H]^+$ |
| **1.254** | **41** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-(pirrolidin-1-il)benzoico | 481,1 $[M+H]^+$ |
| **1.255** | **42** | 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina y ácido 4-morfolinobenzoico | 497,1 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.256: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 261).**

**Paso A: Preparación de etil 4-(Bromometil)-2,3-difluorobenzoato.**

A una solución de etil 2,3-difluoro-4-metilbenzoato (1,0 g, 5,00 mmol) en $CCl_4$ (20 mL), se agregó peroxianhídrido benzoico (0,121 g, 0,500 mmol) y luego 1-brompirrolidina-2,5-diona (1,06 g, 5,99 mmol). La reacción se calentó a 90ºC durante 3 h. La reacción se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente y se eliminó por filtración el material sólido. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional.

**Paso B: Preparación de ácido 4-((*terc*-Butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico.**

A una solución de etil 4-(bromometil)-2,3-difluorobenzoato (3,0 g, 10,75 mmol) en DCM (5 mL), se agregó 1,3-dioxoisoindolin-2-ida de potasio (1,991 g, 10,75 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se lavó con agua, se secó y $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (50 mL) y se agregó hidrazina (0,689 g, 21,50 mmol). Después de agitar durante 2 h a 80ºC, la reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 mL) y se agregaron di-*terc*-butil dicarbonato (2,58 g, 11,82 mmol) y DIEA (1,528 g, 11,82 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar etil 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoato, que se disolvió en THF (5 mL) y se agregó una solución de LiOH (0,95 g) en $H_2O$ (5 mL). Después de agitar durante 5 h, el volumen de la reacción se redujo a 10 mL a presión reducida y el pH se ajustó hasta alcanzar 5 y HCl 2,0 M. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1,98 g, 64,5%). LCMS *m/z* = 316,3 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,42 (s, 9H), 4,27 (d, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,21 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 12,1 (br, 1H).

**Paso C: Preparación de *terc*-Butil 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)piperidina-1-carboxilato (Compuesto 243) y 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Intermediario 3).**

A una solución de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (3,21 g, 10,44 mmol) en DMF (12 mL), se agregó ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico (3,0 g, 10,44 mmol), HATU (3,97 g, 10,44 mmol) y DIEA (1,35 g, 10,44 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el **Compuesto 243**. El compuesto resultante se trató con HCl 4,0 M en dioxano (2 mL), se agitó durante 12 h y la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ ac., se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,54g, 71,1%). LCMS *m/z* = 477,5 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,12~2,32 (br, 2H), 2,71~2,43 (br, 10H), 3,31~3,52 (br, 2H), 3,85 (s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,75(m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

**Paso D: Preparación de sal diHCl de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperidina-4-carboxamida (Compuesto 261).**

A una solución de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (30 mg, 0,063 mmol) en DMF (1 mL), se agregó ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carboxílico (14,4 mg, 0,063 mmol) con posterior HATU (23,9 mg, 0,063 mmol) y DIEA (8,3 mg, 0,063 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 60ºC durante 1 h. La mezcla se purificó mediante HPLC y se concentró a presión reducida. El material resultante se trató con HCl 4,0 M en dioxano (1 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 46,8%). LCMS *m/z* = 588,5[M+H]$^+$.

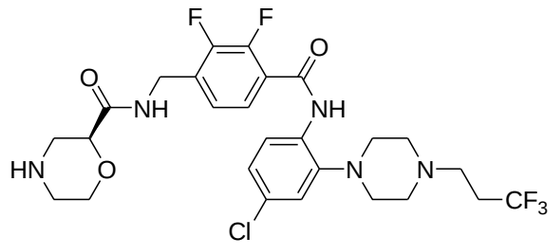
**Ejemplos 1.257 a 1.264:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.256**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.257** | **444** | **Intermediario 3** y ácido (1R,2S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico | N.D. [1] |
| | **262** | Desprotección | 602,6 [M+H]$^+$ |
| **1.258** | **445** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carboxílico | N.D. [1] |
| | **263** | Desprotección | 588,5 [M+H]$^+$ |
| **1.259** | **446** | **Intermediario 3** y ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico | N.D. [1] |
| | **264** | Desprotección | 590,5 [M+H]$^+$ |
| **1.260** | **447** | **Intermediario 3** y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico | N.D. [1] |
| | **265** | Desprotección | 548,5 [M+H]$^+$ |
| **1.261** | **448** | **Intermediario 3** y ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acético | N.D. [1] |
| | **266** | Desprotección | 534,4 [M+H]$^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.262** | **323** | **Intermediario 3** y ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico | N.D. [1] |
| | **267** | Desprotección | 590,5 $[M+H]^+$ |
| **1.263** | **450** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico | N.D. [1] |
| | **268** | Desprotección | 548,5 $[M+H]^+$ |
| **1.264** | **451** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoico | N.D. [1] |
| | **269** | Desprotección | 564,3 $[M+H]^+$ |

[1] No Determinado

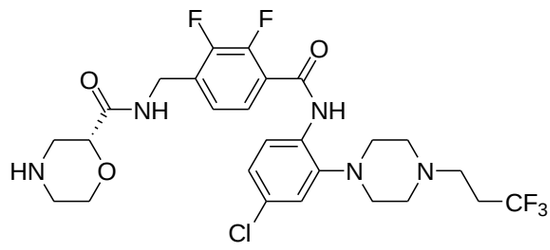
**Ejemplo 1.265: Preparación de (*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato (Compuesto 452) y sal diHCl de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 271).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido (*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico, los compuestos del título se obtuvieron utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.256.**

El Compuesto **271**: LCMS *m/z* = 590,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.266: Preparación de (*R*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato (Compuesto 453) y sal diHCl de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 272).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido (*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico, los compuestos del título se obtuvieron utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.256.**

El Compuesto **272**: LCMS *m/z* = 590,5 $[M+H]^+$.

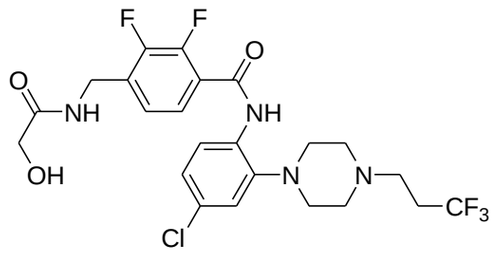
**Ejemplos 1.267 a 1.273:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.256**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.267** | **454** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carboxílico | N.D. [1] |
| | **273** | Desprotección | 606,6 $[M+H]^+$ |
| **1.268** | **455** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico | N.D. [1] |
| | **274** | Desprotección | 574,6 $[M+H]^+$ |
| **1.269** | **456** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico | N.D. [1] |
| | **275** | Desprotección | 548,4 $[M+H]^+$ |
| **1.270** | **457** | **Intermediario 3** y ácido (2*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico | N.D. [1] |
| | **276** | Desprotección | 590,5 $[M+H]^+$ |
| **1.271** | **458** | **Intermediario 3** y ácido 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxílico | N.D. [1] |
| | **284** | Desprotección | 620,6 $[M+H]^+$ |
| **1.272** | **459** | **Intermediario 3** y ácido 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoico | N.D. [1] |
| | **293** | Desprotección | 577,4 $[M+H]^+$ |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.273** | **460** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-3-carboxílico | N.D. [1] |
| | **301** | Desprotección | 590,4 $[M+H]^+$ |

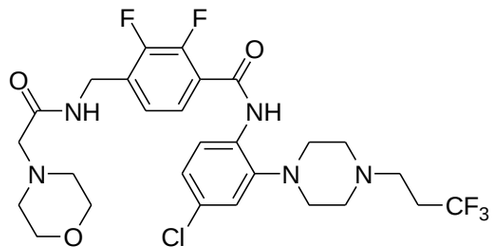
[1] No Determinado

**Ejemplo 1.274: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiacetamido)metil)benzamida (Compuesto 270).**




A una solución del **Intermediario 3** (30 mg, 0,063 mmol) en DMF (1 mL), se agregaron ácido 2-hidroxiacético (4,78 mg, 0,063 mmol), HATU (23,92 mg, 0,063 mmol) y DIEA (8 mg, 0,063 mmol). Después de se agitó durante 1 h a 60ºC, la reacción se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 44,6%). LCMS *m/z* = 535,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.275: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-morfolinoacetamido)metil)benzamida (Compuesto 277).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido 2-morfolinoacético, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 604,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.276 a 1.280, 1.282, 1.283, 1.285 a 1.288, 1.290 a 1.294 y 1.299:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**.

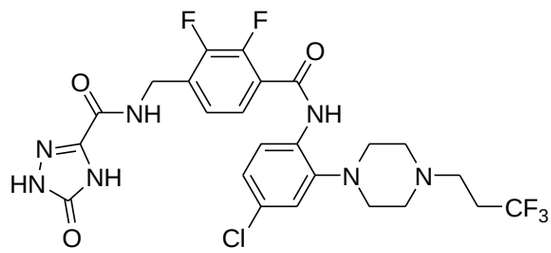
| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.276** | **278** | **Intermediario 3** y ácido 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acético | 587,6 $[M+H]^+$ |
| **1.277** | **279** | **Intermediario 3** y ácido 2-(dimetilamino)acético | 562,5 $[M+H]^+$ |
| **1.278** | **280** | **Intermediario 3** y ácido 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carboxílico | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **1.279** | **281** | **Intermediario 3** y ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carboxílico | 599,4 $[M+H]^+$ |
| **1.280** | **282** | **Intermediario 3** y ácido 2,4-dihidroxipirimidina-5-carboxílico | 615,3 $[M+H]^+$ |
| **1.282** | **461** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acético | N.D. [1] |
| | **285** | Desprotección | 617,5 $[M+H]^+$ |
| **1.283** | **287** | **Intermediario 3** y ácido 6-hidroxinicotínico | 598,4 $[M+H]^+$ |
| **1.285** | **289** | **Intermediario 3** y ácido 2,6-dihidroxiisonicotínico | 614,4 $[M+H]^+$ |
| **1.286** | **290** | **Intermediario 3** y ácido 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carboxílico | 615,5 $[M+H]^+$ |
| **1.287** | **291** | **Intermediario 3** y ácido 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico | 601,2 $[M+H]^+$ |
| **1.288** | **292** | **Intermediario 3** y ácido 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoico | 616,4 $[M+H]^+$ |
| **1.290** | **295** [2] | **Intermediario 3** y ácido 6-hidroxipicolinic | 598,2 $[M+H]^+$ |
| **1.291** | **306** | **Intermediario 3** y ácido 3-hidroxipropanoico | 549,4 $[M+H]^+$ |
| **1.292** | **307** | **Intermediario 3** y ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico | 603,4 $[M+H]^+$ |
| **1.293** | **308** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-3-hidroxipentanoico | 577,4 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.294** | **309** | **Intermediario 3** y ácido 3-hidroxipentanoico | 577,4 $[M+H]^+$ |
| **1.299** | **354** | **Intermediario 3** y ácido (1*s*,4*s*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico | 617,6 $[M+H]^+$ |

[1] No Determinado

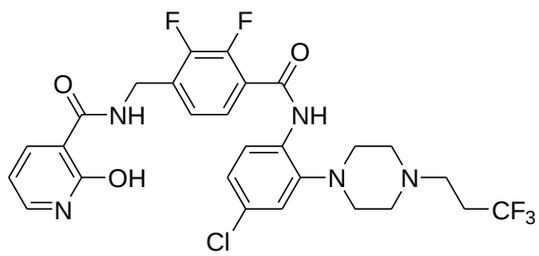
[2] **Compuesto 295**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 3,14~3,78 (m, 12H), 4,51 (d,
J = 6,1 Hz, 2H), 7,22 (m, 4H), 7,61 (m,1H), 7,96 (m, 2H), 8,13 (m, 2H), 9,12 (m, 1H), 9,65 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.281: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Compuesto 283).**



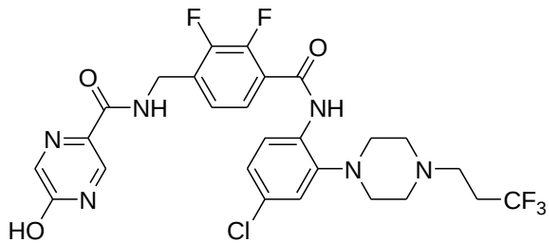
A partir del **Intermediario 3** y ácido 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 588,3 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.284: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-hidroxinicotinamida (Compuesto 288).**



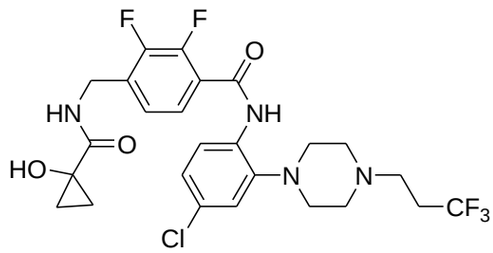
A partir del **Intermediario 3** y ácido 2-hidroxinicotínico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 598,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.289: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 294).**



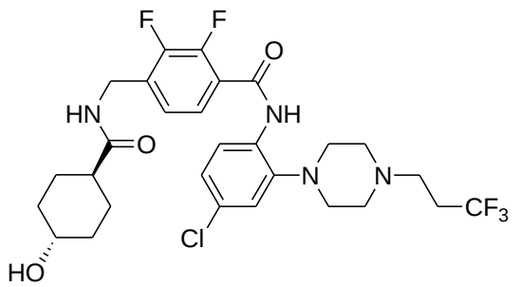
A partir del **Intermediario 3** y ácido 5-hidroxipirazina-2-carboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 599,4 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 3,15~3,72 (m, 12H), 4,52 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,25(m, 4H), 7,62 (m,1H), 7,98 (m, 2H), 8,13 (m, 1H), 9,11 (m, 1H), 9,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.295: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1-hidroxiciclopropanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 311).**



A partir del **Intermediario 3** y ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 561,4 $[M+H]^+$.

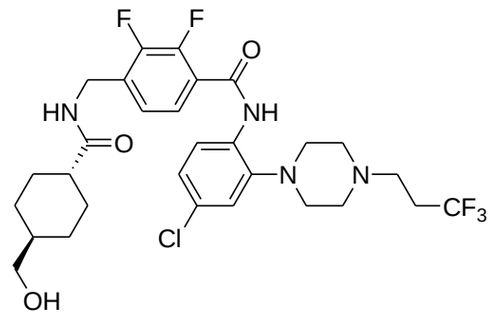
**Ejemplo 1.296: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 312).**



A partir del **Intermediario 3** y ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 603,4 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,10~1,29 (m, 4H), 1,78~1,80 (m, 4H), 2,20 (m, 1H), 3,12~3,69 (br, 14H), 4,31 (d,

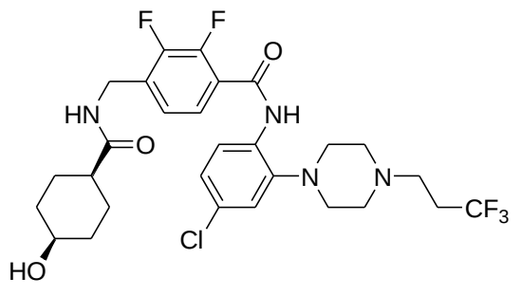
J = 5,8 Hz, 2H), 7,14 ~ 7,33 (m, 3H), 7,62 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,41 (m, 1H), 9,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.297: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 329).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido (1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 617,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.298: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 330).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido (1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexanocarboxílico, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.274**. LCMS *m/z* = 603,6 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,12~1,32 (m, 4H), 1,72~1,85 (m, 4H), 2,21 (m, 1H), 3,11~3,62 (br, 14H), 4,32 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 7,15 ~ 7,31 (m, 3H), 7,65(m, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 9,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.300: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carboxamida (Compuesto 302).**

A una solución de (*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-3-carboxamida (30 mg, 0,051 mmol) en DMSO (1 mL), se agregó 2-bromoetanol (6,35 mg, 0,051 mmol) y luego DIEA (6,1 mg, 0,051 mmol). Después de agitar a 50ºC durante 1 h, la reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC

para proporcionar el compuesto del título (18 mg, 55,8%). LCMS *m/z* = 635,10 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.301: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-etilmorfolina-3-carboxamida (Compuesto 303).**

A partir de (*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-3-carboxamida y bromoetano, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.300**. LCMS *m/z* = 619,10 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.302: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carboxamida (Compuesto 304).**

**Paso A: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tiomorfolina-3-carboxamida (Compuesto 273).**

A una solución del **Intermediario 3** (0,2g, 0,419 mmol) en DMF (5 mL), se agregaron ácido (*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carboxílico (0,104 g, 0,419 mmol) y 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato(V) (0,191 g, 0,503 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar **Compuesto 454** y se trató con HCl 4,0 M en dioxano (5mL). Después de 5 h, la reacción se concentró a presión reducida, se neutralizó con NaOH 2,0 M y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto bruto del título, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional (0,169 g, 66,9%). LCMS *m/z* = 606,50,10 $[M+H]^+$.

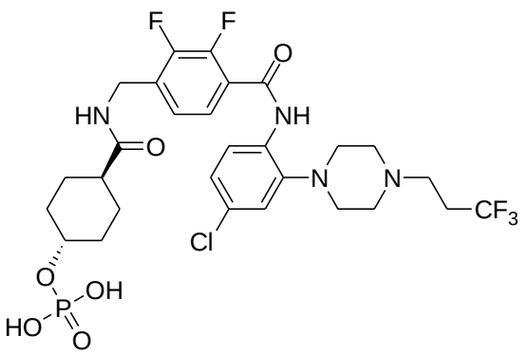
**Paso B: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carboxamida (Compuesto 304).**

A partir de (*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tiomorfolina-3-carboxamida y 2-bromoetanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.300**. LCMS *m/z* = 650,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.303: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-etiltiomorfolina-3-carboxamida (Compuesto 305).**

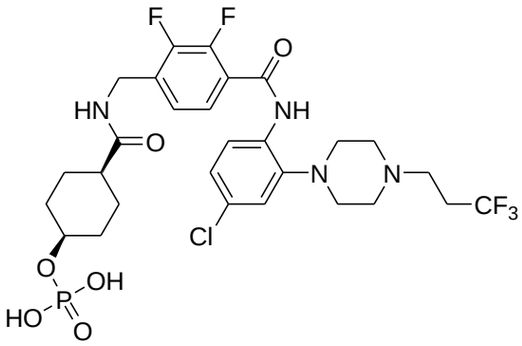
A partir de (*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)tiomorfolina-3-carboxamida y bromoetano, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.300**. LCMS *m/z* = 634,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.304: Preparación de (1*r*,4*r*)-4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato (Compuesto 381).**




A una solución de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (500 mg, 0,829 mmol, **Compuesto 312**, ver **Ejemplo 1.296**) en THF (2 mL), se agregó di-*terc*-butil diisopropilfosforamidita (920 mg, 3,32 mmol) y luego 1*H*-tetrazol (290 mg, 4,15 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, 1-hidroperoxibutano (747 mg, 8,29 mmol) se agregó a la reacción y se agitó durante 1 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatografía. El compuesto *t*-butil fosfato se trató con 50% de TFA en DCM (5 mL). Después de 5 h, la reacción se concentró a presión reducida para proporcionar la sal de TFA del **Compuesto 381**. La sal resultante se disolvió en acetonitrilo (1mL) y NaOH acuoso 2,0M (3mL) y luego se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa C-18 (10% acetonitrilo en $H_2O$) para proporcionar el compuesto del título (205 mg, 34,0%). LCMS *m/z* = 683,0 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,13~1,52 (m, 4H), 1,73~1,95 (m, 4H), 2,23 (m, 1H), 3,11~3,62 (br, 14H), 4,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,18 ~ 7,31 (m, 2H), 7,32(m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,82 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.305: Preparación de (1*s*,4*s*)-4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato (Compuesto 392).**



A partir de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida clorhidrato y di-*terc*-butil diisopropilfosforamidita, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.304**. LCMS *m/z* = 683,0 $[M+H]^+$. LCMS *m/z* = 683,0 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,13~1,52 (m, 4H), 2,22 ~ 1,93 (m, 5H), 3,12~3,60 (br, 14H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,19 ~ 7,30 (m, 2H), 7,32(m, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.306: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 442) y 2-Butiril-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 256).**

**Paso A: Preparación de 2-*terc*-Butil 7-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1*H*)-dicarboxilato.**

A una mezcla de metil 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxilato clorhidrato (395 mg, 1,735 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL) se agregaron DIEA (909 µL, 5,20 mmol) y anhídrido de Boc (443 µL, 1,908 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de este tiempo el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna para proporcionar el compuesto del título (450 mg, 85%). LCMS *m/z* = 292,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H) 2,84 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 3,56 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 3,84 (s, 3H) 4,56 (s, 2H) 7,31 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H) 7,73-7,76 (m, 1H) 7,77 (s, 1H).

**Paso B: Preparación de ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico.**

Se disolvió 2-*terc*-Butil 7-metil 3,4-dihidroisoquinolina-2,7(1H)-dicarboxilato (450 mg, 1,545 mmol) en THF (2 mL) y MeOH (1 mL). Se agregaron LiOH (111 mg, 4,63 mmol) y $H_2O$ (1 mL). La reacción se calentó a 60ºC durante 3 horas. El exceso de disolvente se evaporó, hasta que mayoritariamente quedó $H_2O$. Esta capa acuosa se enfrió en un baño de hielo y luego se volvió levemente ácida mediante adición por goteo de HCl 5M. A la reacción se agregó $H_2O$ (10 mL) y se

extrajo con EtOAc (10 mL). La capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (10 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que solidificó al vacío durante toda la noche. Este precipitado sólido se suspendió en MTBE, se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (260 mg, 58,3%). LCMS *m/z* = 278,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm (s, 9H) 2,83 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 3,56 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H) 4,55 (s, 2H) 7,28 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H) 7,70-7,76 (m, 2H) 12,84 (bs, 1H).

**Paso C: Preparación de *terc*-Butil 7-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1*H*)-carboxilato.**

Se agregaron ácido 2-(*terc*-Butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxílico (260 mg, 0,938 mmol), 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (289 mg, 0,938 mmol), DIEA (246 µL, 1,406 mmol) y HATU (428 mg, 1,125 mmol) a $CH_2Cl_2$ (6 mL) y DMF (1 mL). La reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. Se llevó a cabo una extracción (10 mL de cada uno de $H_2O$ y $CH_2Cl_2$). La capa acuosa se extrajo nuevamente con $CH_2Cl_2$ (10 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna para proporcionar el compuesto del título (270 mg, 49,8%). LCMS *m/z* = 567,6 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,43 (s, 9H) 2,54-2,64 (m, 7H) 2,83-2,93 (m, 7H) 3,59 (t, *J* = 5,87 Hz, 2H) 4,60 (s, 2H) 7,20 (dd, *J* = 8,65, 2,34 Hz, 1H) 7,29 (d, *J* = 2,40 Hz, 1H) 7,37 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 7,72-7,77 (m, 2H) 8,07 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H) 9,46 (s, 1H).

**Paso D: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 442).**

Se disolvió *terc*-Butil 7-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato (270 mg, 0,476 mmol) en $CH_2Cl_2$ (3 mL). Se agregó HCl (4M en dioxano) (2381 µL, 9,52 mmol) a la solución y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche (se formó un precipitado gomoso). Al día siguiente, la reacción se extrajo en condiciones básicas (50 mL de cada uno de NaOH 3M/$H_2O$ y $CH_2Cl_2$). La capa acuosa se extrajo nuevamente con $CH_2Cl_2$ (50 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (190,2 mg, 82%). LCMS *m/z* = 467,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,54-2,65 (m, 7H) 2,82 (t, *J* = 5,75 Hz, 2H) 2,85-2,94 (m, 5H) 3,06 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H) 4,01 (s, 2H) 7,16-7,24 (m, 1H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,70 (dd, *J* = 7,89, 1,58 Hz, 1H) 8,08 (d, *J* = 8,72 Hz, 1H) 9,42 (s, 1H).

**Paso E: Preparación de 2-Butiril-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (Compuesto 256).**

Se agregaron *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida (11 mg, 0,024 mmol) y DIEA (12,34 µL, 0,071 mmol) a un vial con DMF (0,1 mL). Luego se agregó cloruro de butirilo (1,2 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,3 mg, 40,7%). LCMS *m/z* = 537,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,86-0,95 (m, 3H) 1,49-1,60 (m, 2H) 2,39 (t, *J* = 7,26 Hz, 2H) 2,69-2,82 (m, 4H) 2,82-2,87 (m, 2H) 2,94 (t, *J* = 5,37 Hz, 2H) 3,00-3,19 (m, 6H) 3,71 (t, *J* = 5,94 Hz, 2H) 4,71 (s, 1H) 4,75 (s, 1H) 7,20-7,28 (m, *J* = 8,59 Hz, 1H) 7,31 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 7,36 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H) 7,71-7,86 (m, 2H) 7,99 (dd, *J* = 24,06, 8,65 Hz, 1H) 9,44 (s, 1H).

**Ejemplos 1.307 a 1.310:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.306, Paso E**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.307** | **257** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y cloruro de 2-etilbutanoilo | 565,2 $[M+H]^+$ |
| **1.308** | **258** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y tiofeno-2-carbonilo cloruro | 577,2 $[M+H]^+$ |
| **1.309** | **259** | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y cloruro de nicotinoilo | 572,0 $[M+H]^+$ |
| **1.310** | **260** [1] | *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carboxamida y cloruro de 2-ciclopentilacetil | 577,6 $[M+H]^+$ |

**[1] Compuesto 260):** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,08-1,21 (m, 2H) 1,42-1,67 (m, 4H) 1,69-1,82 (m, 2H) 2,12-2,24 (m, 1H) 2,40-2,46 (m, 2H) 2,76-2,88 (m, 3H) 2,93 (t, *J* = 5,62 Hz, 2H) 3,07-3,22 (m, 5H) 3,26-3,40 (m, 4H) 3,67-3,75 (m, 2H) 4,71 (s, 1H) 4,76 (s, 1H) 7,22-7,28 (m, 1H) 7,30-7,33 (m, 1H) 7,36 (d, *J* = 7,96 Hz, 1H) 7,72-7,84 (m, 2H) 7,91-8,04 (m, 1H) 9,43 (d, *J* = 4,04 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.311: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 286).**

Se agregaron el **Intermediario 1** (10 mg, 0,018 mmol, ver **Ejemplo 1.20**), metil 4-aminobutanoato (2,166 mg, 0,018 mmol) y DIEA (3,23 µL, 0,018 mmol) a un vial con DMF (0,2 µL). La reacción se agitó a 80ºC durante dos horas. Se agregaron LiOH (1,329 mg, 0,055 mmol) y $H_2O$ (0,1 mL). La reacción se calentó a 80ºC hasta que se completó la reacción. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (3,5 mg, 28,7%). LCMS *m/z* = 545,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,89-2,02 (m, 2H) 2,25-2,35 (m, 2H) 2,77-2,98 (m, 3H) 2,99-3,31 (m, 11H) 4,53 (s, 2H) 7,19-7,32 (m, 2H) 7,36 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 7,63 (t, *J* = 7,14 Hz, 1H) 8,16 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 9,71 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.312: Preparación de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-metilmorfolina-2-carboxamida (Compuesto 296).**

Se disolvió diclorhidrato de *N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (10 mg, 0,015 mmol, sal diHCl del **Compuesto 264,** ver **Ejemplo 1.259**), yodometano (1,13 µL, 0,018 mmol) y DIEA (50,0 µL, 0,286 mmol) en DMF (0,2mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción luego se calentó hasta alcanzar 80ºC hasta completarse. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (1,9 mg, 14,99%). LCMS *m/z* = 604,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,76-2,94 (m, 5H) 2,95-3,29 (m, 10 H) 3,63-3,92 (m, 4H) 4,11 (d, *J* = 6,57 Hz, 1H) 4,13-4,21 (m, 1H) 4,25-4,34 (m, 1H) 4,39-4,49 (m, 2H) 4,71 (dd, *J* = 11,62, 2,40 Hz, 1H) 7,19-7,32 (m, 2H) 7,37 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H) 7,62 (t, *J* = 7,33 Hz, 1H) 8,17 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 8,76-8,88 (m, 1H) 9,70 (d, *J* = 5,05 Hz, 1H).

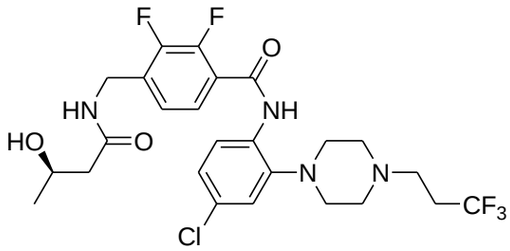
**Ejemplos 1.313 a 1.315:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.312**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.313** | **297** [1] | Diclorhidrato de *N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida y etil yoduro | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.314** | **298** | Diclorhidrato de *N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida y 2-bromoetanol | 634,8 $[M+H]^+$ |
| **1.315** | **299** [2] | Diclorhidrato de *N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida y 1-bromo-3,3-dimetilbutano | 674,6 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 297**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,20-1,27 (m, 3H) 2,74-2,90 (m, 3H) 2,91-3,25 (m, 15H) 3,68 (d, *J* = 12,00 Hz, 1H) 3,72-3,85 (m, 1H) 4,19 (d, *J* = 11,87 Hz, 1H) 4,27-4,34 (m, 1H) 4,44 (d, *J* = 5,18 Hz, 2H) 7,19-7,32 (m, 2H) 7,37 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 7,63 (t, *J* = 6,88 Hz, 1H) 8,18 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H) 8,80 (t, *J* = 5,37 Hz, 1H) 9,70 (d, *J* = 5,43 Hz, 1H).

[2] **Compuesto 299**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,87-0,95 (m, 9H) 1,53-1,61 (m, 1H) 2,78-2,96 (m, 3H) 2,95-3,27 (m, 10 H) 3,28-3,45 (m, 4H) 3,72-4,07 (m, 4H) 4,18 (d, *J* = 11,49 Hz, 1H) 4,32 (d, *J* = 12,63 Hz, 1H) 4,44 (s, 2H) 7,17-7,33 (m, 2H) 7,37 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H) 7,57-7,66 (m, *J* = 6,88, 6,88 Hz, 1H) 8,17 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 8,81 (t, *J* = 5,43 Hz, 1H) 9,70 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.316: Preparación de sal HCl de (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida (Compuesto 313).**



Se agregaron el **Intermediario 3** (10 mg, 0,021 mmol), ácido (*R*)-3-hidroxibutanoico (2,40 mg, 0,023 mmol), DIEA (20 µL, 0,115 mmol) y HATU (9,57 mg, 0,025 mmol) a un vial con DMF (0,3 mL). La reacción se agitó a 80ºC durante una hora. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa. El material resultante se disolvió nuevamente en ACN (0,4 mL). Se agregó HCl (4M en dioxano) (21 µL, 0,084 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego, el exceso de disolvente se eliminó y el residuo se disolvió nuevamente en ACN (0,5 mL) y $H_2O$ (0,5 mL), se congeló y liofilizó para proporcionar el compuesto del título. LCMS *m/z* = 563,2 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.317, 1,319 a 1.324, 1.328 a 1.347:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.316**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.317** | **314** | **Intermediario 3** y ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico | 577,6 $[M+H]^+$ |
| **1.319** | **316** | **Intermediario 3** y ácido 4-hidroxibutanoico | 563,4 $[M+H]^+$ |
| **1.320** | **317** | **Intermediario 3** y ácido 2-etil-2-hidroxibutanoico | 591,4 $[M+H]^+$ |
| **1.321** | **318** | **Intermediario 3** y ácido 2-hidroxiciclohexanocarboxílico | 603,6 $[M+H]^+$ |
| **1.322** | **319** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-ciclohexil-2-hidroxiacético | 617,4 $[M+H]^+$ |
| **1.323** | **320** | **Intermediario 3** y ácido 3-hidroxi-3-metilbutanoico | 577,6 $[M+H]^+$ |
| **1.324** | **321** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico | 591,4 $[M+H]^+$ |
| **1.328** | **324** | **Intermediario 3** y ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carboxílico | N.D. [1] |

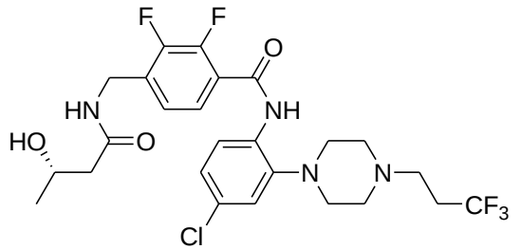
| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| | **327** | Desprotección | 606,4 $[M+H]^+$ |
| **1.329** | **328** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acético | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.330** | **331** | **Intermediario 3** y ácido 3-(dimetilamino)propanoico | 576,6 $[M+H]^+$ |
| **1.331** | **464** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético | N.D. [1] |
| | **332** | Desprotección | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **1.332** | **333** | **Intermediario 3** y ácido 3-(piperidin-1-il)propanoico | 616,4 $[M+H]^+$ |
| **1.333** | **465** | **Intermediario 3** y ácido (1*r*,4*r*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico | N.D. [1] |
| | **334** | Desprotección | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.334** | **466** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acético | N.D. [1] |
| | **335** | Desprotección | 602,0 $[M+H]^+$ |
| **1.335** | **467** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carboxílico | N.D. [1] |
| | **336** | Desprotección | 574,4 $[M+H]^+$ |
| **1.336** | **337** | **Intermediario 3** y ácido 3-(dietilamino)propanoico | 604,6 $[M+H]^+$ |
| **1.337** | **468** | **Intermediario 3** y ácido 2-((1*s*,4*s*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acético | N.D. [1] |
| | **338** | Desprotección | 616,4 $[M+H]^+$ |
| **1.338** | **339** | **Intermediario 3** y ácido 3-morfolinopropanoico clorhidrato | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.339** | **340** | **Intermediario 3** y ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico clorhidrato | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.340** | **469** | **Intermediario 3** y ácido (1*s*,4*s*)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico | N.D. [1] |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| | **341** | Desprotección | 602,4 $[M+H]^+$ |
| **1.341** | **470** | **Intermediario 3** y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarboxílico | N.D. [1] |
| | **342** | Desprotección | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.342** | **471** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)pentanodioico | N.D. [1] |
| | **472** | | N.D. [1] |
| | **343** | Desprotección [2] | 606,6 $[M+H]^+$ |
| | **344** | | |
| **1.343** | **473** | **Intermediario 3** y ácido (1*R*,3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico | N.D. [1] |
| | **345** | Desprotección | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **1.344** | **346** | **Intermediario 3** y ácido 1-metilpiperidina-3-carboxílico | 602,6 $[M+H]^+$ |
| **1.345** | **474** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acético | N.D. [1] |
| | **347** | Desprotección | 602,4 $[M+H]^+$ |
| **1.346** | **475** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acético | N.D. [1] |
| | **348** | Desprotección | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **1.347** | **476** | **Intermediario 3** y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carboxílico | N.D. [1] |
| | **349** | Desprotección | 560,4 $[M+H]^+$ |

[1] No Determinado

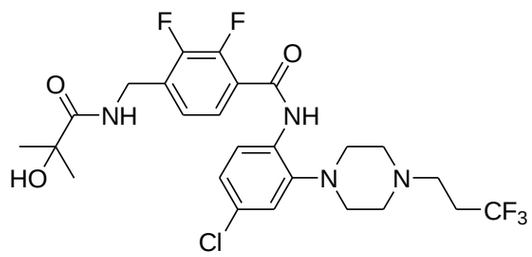
[2] Mezcla de Compuestos **343 y 344.**

**Ejemplo 1.318: Preparación de (*S*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida (Compuesto 315).**



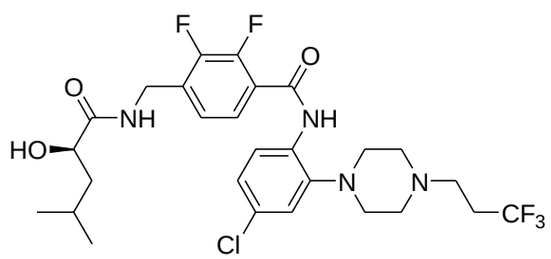
A partir del **Intermediario 3** y ácido (*S*)-3-hidroxibutanoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.316,** se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 563,2 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.325: Preparación de sal HCl de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)benzamida (Compuesto 310).**



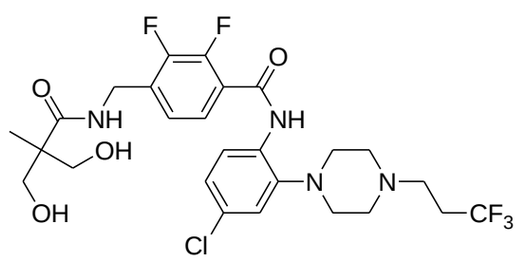
A partir del **Intermediario 3** y ácido 2-hidroxi-2-metilpropanoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.316,** se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 563,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.326: Preparación de sal HCl de (*R*)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-4-metilpentanamido)metil)benzamida (Compuesto 322).**



A partir del **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.316,** se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 591,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.327: Preparación de sal HCl de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)metil)benzamida (Compuesto 326).**



A partir del **Intermediario 3** y ácido 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.316,** se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 593,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.348: Preparación de (2*S*,4*R*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato (Compuesto 323).**

Se agregaron el **Intermediario 3** (10 mg, 0,021 mmol), ácido (2*S*,4*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico (5,33 mg, 0,023 mmol), DIEA (20 µL, 0,115 mmol) y HATU (9,57 mg, 0,025 mmol) a un vial con DMF (0,3 mL). La reacción se agitó a 80ºC durante una hora. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (16,1 mg, 92%). LCMS *m/z* = 690,6 $[M+H]^+$.

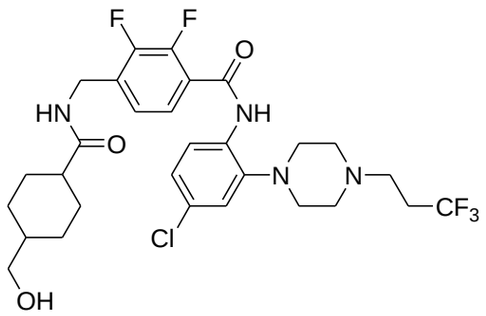
**Ejemplos 1.349, 1.350, 1.352, 1.353, 1.355 y 1.356:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.348**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.349** | **324** | **Intermediario 3** y ácido 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carboxílico | 706,4 $[M+H]^+$ |
| **1.350** | **325** | **Intermediario 3** y ácido (*R*)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acético | 702,6 $[M+H]^+$ |
| **1.352** | **479** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoico | N.D. [1] |
| | **386** | Desprotección | 590,4 $[M+H]^+$ |
| **1.353** | **480** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoico | N.D. [1] |
| | **387** | Desprotección | 573,6 $[M+H]^+$ |
| **1.355** | **463** | **Intermediario 3** y ácido (*S*)-4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoico | N.D. [1] |
| | **389** | Desprotección | 591,4 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (Masa Observada LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.356** | **449** | **Intermediario 3** y ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoico | N.D. [1] |
| | **390** | Desprotección | 564,2 $[M+H]^+$ |

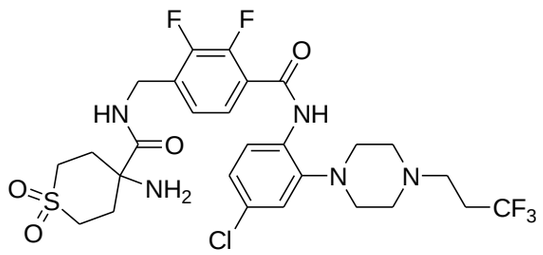
[1] No Determinado

**Ejemplo 1.351: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 385).**



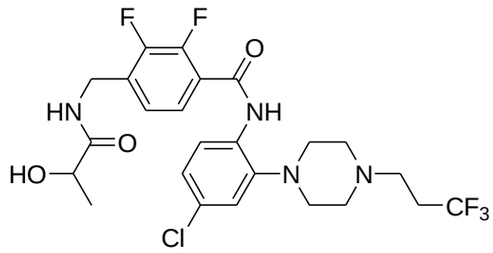

A partir del **Intermediario 3** y ácido 4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxílico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.348**, se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 617,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.354: Preparación de *terc*-Butil 4-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-ilcarbamato (Compuesto 481) y 4-Amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxamida (Compuesto 388).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido 1,1-dioxo-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxílico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.348**, se obtuvieron los compuestos del título. El **Compuesto 449** se desprotegió para proporcionar el **Compuesto 390. Compuesto 388**: LCMS *m/z* = 652,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.357: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxipropanamido)metil)benzamida (Compuesto 391).**




A partir del **Intermediario 3** y ácido 2-hidroxipropanoico, utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.348**, se obtuvo el compuesto del título. LCMS *m/z* = 549,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.358: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetamido)metil)benzamida (Compuesto 350).**

Se disolvió el **Intermediario 3** (10 mg, 0,021 mmol) en DMF (0,2 mL). Se agregaron DIEA (7,32 µL, 0,042 mmol) y cloruro de cloroacetilo (1,680 µL, 0,021 mmol) a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó piperidin-4-ilmetanol (2,90 mg, 0,025 mmol). La reacción se agitó a 80ºC durante una hora. La mezcla se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (13,8 mg, 89%). LCMS *m/z* = 632,8 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,37-1,54 (m, 2H) 1,54-1,67 (m, 1H) 1,82 (d, *J* = 13,52 Hz, 2H) 2,92-3,11 (m, 4H) 3,13-3,29 (m, 10 H) 3,55-3,78 (m, 5H) 3,98 (d, *J* = 4,80 Hz, 2H) 4,50 (d, *J* = 5,56 Hz, 2H) 7,23-7,38 (m, 3H) 7,63 (t, *J* = 7,14 Hz, 1H) 8,16 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 9,31 (t, *J* = 5,81 Hz, 1H) 9,72 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H) 11,54 (bs, 1H).

**Ejemplos 1.359 a 1.387:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.358**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.359** | **351** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-piperidin-3-ol | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.360** | **352** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperazina | 603,4 $[M+H]^+$ |
| **1.361** | **477** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*R*)-*terc*-Butil pirrolidin-3-ilcarbamato | N.D. [1] |

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| | **353** | Desprotección | 603,4 $[M+H]^+$ |
| **1.362** | **355** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*R*)-morfolin-2-ilmetanol | 634,6 $[M+H]^+$ |
| **1.363** | **356** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 1-propilpiperazina | 645,4 $[M+H]^+$ |
| **1.364** | **357** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 1,4-diazepan-5-ona | 631,6 $[M+H]^+$ |
| **1.365** | **358** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperidina-4-carboxamida | 645,4 $[M+H]^+$ |
| **1.366** | **359** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*R*)-pirrolidina-2-carboxamida | 631,6 $[M+H]^+$ |
| **1.367** | **360** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina | 645,0 $[M+H]^+$ |
| **1.368** | **361** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-*N*,*N*-dimetilpirrolidin-3-amina | 631,6 $[M+H]^+$ |
| **1.369** | **362** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperidin-4-ol | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.370** | **363** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptano dibromhidrato | 615,4 $[M+H]^+$ |
| **1.371** | **364** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*R*)-*N*,*N*-dimetilpirrolidin-3-amina | 631,6 $[M+H]^+$ |
| **1.372** | **365** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-octahidropirrolo[1,2-a]pirazina | 643,6 $[M+H]^+$ |
| **1.373** | **366** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperidin-3-ilmetanol | 632,6 $[M+H]^+$ |
| **1.374** | **478** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-*terc*-butil 2-metilpiperazina-1-carboxilato | N.D. [1] |
| | **367** | Desprotección | 617,6 $[M+H]^+$ |
| **1.375** | **368** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 4-metilpiperidina | 616,4 $[M+H]^+$ |

| No. Ejemplo | No. Comp | Intermediarios utilizados | Producto (**Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.376** | **369** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperazin-2-ona | 617,0 $[M+H]^+$ |
| **1.377** | **370** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperazina-1-carboxamida | 646,4 $[M+H]^+$ |
| **1.378** | **371** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 3-metilpiperidina | 616,6 $[M+H]^+$ |
| **1.379** | **372** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperidin-3-ol | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.380** | **373** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 1-metilpiperazina | 617,4 $[M+H]^+$ |
| **1.3801** | **374** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 1-etilpiperazina | 631,6 $[M+H]^+$ |
| **1.3802** | **375** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y 2-(piperidin-2-il)etanol | 646,4 $[M+H]^+$ |
| **1.383** | **376** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-pirrolidin-3-ol | 604,6 $[M+H]^+$ |
| **1.384** | **377** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.385** | **378** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol | 618,2 $[M+H]^+$ |
| **1.386** | **379** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y piperidina-3-carboxamida | 645,2 $[M+H]^+$ |
| **1.387** | **380** | **Intermediario 3**, cloruro de cloroacetilo y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida | 631,8 $[M+H]^+$ |

[1] No Determinado

**Ejemplo 1.388: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Compuesto 393).**

**Paso A: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-hidroxibut-2-inamido)metil)benzamida.**

Una mezcla del **Intermediario 3** (0,3 g, 0,629 mmol), ácido 4-hidroxibut-2-inoico (0,063 g, 0,629 mmol), HATU (0,359 g, 0,944 mmol) y TEA (0,263 mL, 1,887

mmol) se recogió en DMF (3 mL) y se calentó hasta alcanzar 25ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 20 mL. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón. LCMS *m/z* = 559,4 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxamida (Compuesto 393).**

Se recogieron *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-hidroxibut-2-inamido)metil)benzamida (30 mg, 0,054 mmol) y azida de sodio (3,84 mg, 0,059 mmol) en DMSO (1 mL) y se calentaron a 100ºC durante 2 h en un tubo sellado de pared gruesa de 10 mL con irradiación por microondas. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (11,14%). LCMS *m/z* = 602,6 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,56 (m, 6H), 4,72 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,26 (dd, $J_1$ = 8,6 Hz, $J_2$ = 2,0 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,72 (dd, $J_1$= $J_2$ = 7,1 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.389: Preparación de (*S*)-*terc*-Butil 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenilcarbamoil)morfolina-4-carboxilato (Compuesto 462) y (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 300).**

**Paso A: Preparación de 4-Amino-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida.**

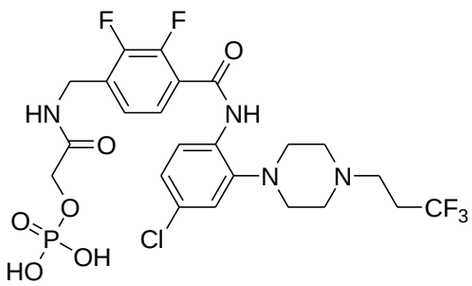
Una mezcla de 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (0,105 g, 0,341 mmol), ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (0,053 g, 0,341 mmol), HATU (0,130 g, 0,341 mmol) y TEA (0,048 mL, 0,341 mmol) se recogió en DMF (2 mL) y se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (56%). LCMS *m/z* = 445,4 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 300).**

Una mezcla de 4-amino-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (40 mg, 0,090 mmol), ácido (*S*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carboxílico (20,79 mg, 0,090 mmol), HATU (51,3 mg, 0,135 mmol) y TEA (0,038 mL, 0,270 mmol) se recogió en DMF (1 mL) y se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL.

El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el **Compuesto 462**. A una solución del **Compuesto 462** en 0,5 mL de acetonitrilo se agregaron 0,2 mL de solución de HCl en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el **Compuesto 300** como un sólido blanco (10,9%). LCMS *m/z* = 558,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,88 (m, 2H), 3,27 (m, 5H), 3,29 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,51 (m, 5H), 3,74 (dd, $J_1$= 12,9 Hz, $J_2$ = 2,8 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 12,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, $J_1$= 10,4 Hz, $J_2$ = 3,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J_1$ = 8,6 Hz, $J_2$ = 2,5 Hz, 1H), 7,44 (d, $J_1$= 2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, $J_1$ = 8,4 Hz, $J_2$ = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, $J_1$= $J_2$ = 9,0 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.390: Preparación de sal de sodio de 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil dihidrogenofosfato (Compuesto 382).**



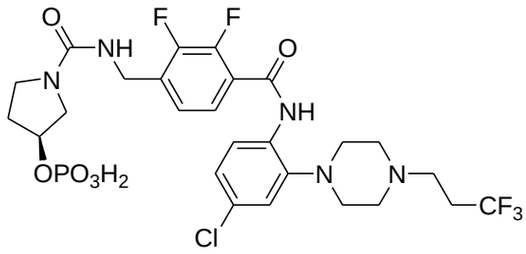

**Paso A: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiacetamido)metil)benzamida.**

Se agregaron el **Intermediario 3** (200 mg, 0,419 mmol), ácido 2-hidroxiacético (35,1 mg, 0,461 mmol), DIEA (110 µL, 0,629 mmol) y HATU (191 mg, 0,503 mmol) a un vial con DMF (3 mL). La reacción se agitó a 50ºC durante una hora. La reacción se enfrió y se extrajo con $H_2O$ y EtOAc (3 x 5 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (200 mg). El material obtenido (40 mg de que) se disolvió en ACN (0,4 mL), se agregó HCl (5M en $H_2O$; 1 eq.) y $H_2O$ (0,4 mL), se congeló y liofilizó para proporcionar la sal HCl del compuesto del título (42 mg, 94%). LCMS *m/z* = 535,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,84-3,04 (m, 3H), 3,05-3,28 (m, 4H), 3,37-3,79 (m, 6H), 3,89 (s, 2H), 4,44 (d, *J* = 6,10 Hz, 2H), 7,23-7,32 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,25 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 8,44 (t, *J* = 5,98 Hz, 1H), 9,68 (d, *J* = 4,58 Hz, 1H).

**Paso B: Preparación de sal de sodio de 2-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil dihidrogenofosfato (Compuesto 382).**

Se disolvió *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiacetamido)metil)benzamida (160 mg, 0,299 mmol, **Compuesto 270**, ver **Ejemplo 1.274**) en THF (2 mL). Se agregaron 1*H*-tetrazol (58,8 mg, 0,839 mmol) y $CH_2Cl_2$ (2 mL) y luego di-*terc*-butil diisopropilfosforamidita (349 mg, 1,258 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó *terc*-butil hidroperóxido (203 µL, 2,097 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un éster de fosfato intermediario (145 mg). El material obtenido se disolvió en $CH_2Cl_2$ (3 mL) y se agregó TFA (500 µL, 6,49 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Al día siguiente, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó mediante HPLC. Algo del material obtenido (60 mg) se convirtió en su correspondiente sal de sodio disolviendo el material en $H_2O$ y NaOH (6 eq). El material luego se sometió a una columna de fase inversa C18 (5%MeOH/$H_2O$ isocrática) para proporcionar la sal de sodio del compuesto del título (51 mg, 18,46%). LCMS *m/z* = 615,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, $D_2O$) δ ppm 2,45-2,63 (m, 2H), 2,71-2,87 (m, 6H), 2,98-3,09 (m, 4H), 4,38 (d, *J* = 6,61 Hz, 2H), 4,68 (s, 2H), 7,28 (dd, *J* = 8,90, 1,78 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,25 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,65 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.391: Preparación de sal de sodio de (*S*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato (Sal de sodio del Compuesto 440).**




A una solución de (*S*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (200 mg, 0,34 mmol) en THF (2 mL), se agregó di-*terc*-butil diisopropilfosforamidita (188 mg, 0,678 mmol) y luego 1*H*-tetrazol (71,2 mg, 1,02 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 h, la reacción se trató con 70% de 2-hidroperoxi-2-metilpropano acuoso (87,1 mL, 0,68 mmol) y se agitó durante 2 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (0,3 mL) y se trató con NaOH (133,2 mg, 3,42 mmol) en agua (1 mL) a temperatura ambiente. La solución de la reacción se purificó directamente mediante cromatografía en

columna en fase inversa C-18 (5% acetonitrilo/agua) para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 35,1%). LCMS *m*/*z* = 670,1[M+H]$^+$; NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,75-1,90 (m, 1H), 2,91-3,72 (m, 16H), 4,12 (m, 1H), 4,35 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,52 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 11,4 (br, 1H).

**Ejemplo 1.392: Preparación de *N*-(4-(4,5-Difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 434).**

**Paso A: Preparación de 1-(4,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina.**

Se disolvió 1,2,4-trifluoro-5-nitrobenceno (1 g, 5,65 mmol) en IPA (20 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Luego, se agregó lentamente 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina diclorhidrato (1,441 g, 5,65 mmol) en IPA (10 mL) y DIEA (3,95 mL, 22,59 mmol) a la solución mediante un embudo de adición. Al completarse la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se calentó a 80ºC en un baño de aceite durante 1 h. El disolvente luego se evaporó y el residuo se dividió entre $H_2O$ y EtOAc (2 × 100 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se concentraron y se secaron para proporcionar el compuesto del título (1,5 g). LCMS *m*/*z* = 340,2 [M+H]$^+$.

**Paso B: Preparación de 4,5-Difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

Se disolvió 1-(4,5-difluoro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina (1,52 g, 4,48 mmol) en EtOH (20 mL). La solución se enfrió en un baño de hielo y se agregó $SnCl_2$ (2,55 g, 13,44 mmol) a la reacción. La reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y luego se calentó en un baño de aceite a 80ºC durante 1 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se aplacó mediante la adición lenta de $H_2O$ (~10 mL; exotérmico). Se agregó NaOH concentrado (50% p, ~15 mL) mediante pipeta, junto con DCM (100 mL) y $H_2O$ (85 mL), hasta que los sólidos se disolvieron casi totalmente y la mezcla se agitó vigorosamente. La reacción se dividió entre NaOH/$H_2O$ (150 mL) y DCM (150 mL) y la capa orgánica se eliminó. La capa acuosa se extrajo con más DCM (2 × 150 mL). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron, se concentraron y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (0-30% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1,38 g). LCMS *m*/*z* = 310,4 [M+H]$^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,51-2,61 (m, 8H), 2,81-2,86 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,54 (dd, *J* = 13,64, 8,46 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 12,82, 8,02 Hz, 1H).

**Paso C: Preparación de ácido 2,3-Difluoro-4-((4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamido)metil)benzoico.**

Se disolvió etil 4-(aminometil)-2,3-difluorobenzoato (1,8 g, 8,36 mmol) en DMF (10 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó rápidamente bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (2,357 g, 9,20 mmol), disuelto previamente nuevamente en DMF (5 mL), a la solución en hielo. Después de completar la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente. Se agregó piperidin-4-ilmetanol (1,156 g, 10,04 mmol) a la solución. La reacción se calentó hasta alcanzar 60ºC en un baño de aceite y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Se llevó a cabo una extracción en condiciones ácidas (100 mL de cada uno de 1 M HCl/$H_2O$/Salmuera y EtOAc). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron para proporcionar el intermediario éster bruto. Este intermediario se disolvió en THF (10 mL). Se agregó LiOH (0,601 g, 25,09 mmol) junto con $H_2O$ (10 mL). La solución se agitó mezclando hasta que se completó la escisión del éster (~2 h). Luego la solución se enfrió en un baño de hielo y se volvió ácida mediante adición de HCl 5 M. La reacción se extrajo con 100 mL de cada uno de HCl, $H_2O$, salmuera y EtOAc. Se combinaron las capas orgánicas y se secó para proporcionar el compuesto del título (2,2 g). LCMS *m*/*z* = 329,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,99 (dd, *J* = 11,87, 3,66 Hz, 2H), 1,46-1,56 (m, *J* = 10,61, 4,29 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 12,88 Hz, 2H), 2,61-2,72 (m, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,97 (d, *J* = 13,14 Hz, 2H), 4,31 (t, *J* = 5,68 Hz, 2H), 4,40-4,46 (m, 1H), 7,09 (t, *J* = 5,62 Hz, 1H), 7,14-7,21 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 13,43 (bs, 1H).

**Paso D: Preparación de *N*-(4-(4,5-Difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 434).**

Se disolvió 4,5-difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (10 mg, 0,024 mmol), ácido 2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamido)metil)benzoico (7,76 mg, 0,024 mmol), DIEA (30 µL, 0,172 mmol) y HATU (10,78 mg, 0,028 mmol) en DMF (0,3 mL). La reacción se calentó con agitación a 100ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante LC/MS preparativa (5-70% de ACN/$H_2O$ (0,1% de TFA), 25 min) para proporcionar el compuesto del título como una mezcla (~60/40) con el éster TFA, (1-(4-(4,5-difluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)piperidin-4-il)metil-2,2,2-trifluoroacetato. LCMS *m*/*z* = 620,6 $[M+H]^+$ (para el **Compuesto 434**) y LCMS *m*/*z* = 716,8 $[M+H]^+$ (para el éster TFA).

**Ejemplo 1.393: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Intermediario 4).**

**Paso A: Preparación de 4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

Se disolvió piperazina (36,8 g, 427 mmol) en IPA (150 mL) y la solución resultante se enfrió en un baño de hielo. Se agregó 4-cloro-2-fluoro-1-nitrobenceno (25 g, 142 mmol), disuelto previamente nuevamente en IPA (100 mL), a la solución lentamente mediante un embudo de adición. Al completarse la adición, la reacción se entibió hasta alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Al día siguiente, el disolvente se evaporó y el residuo se dividió entre $H_2O$ (200 mL) y EtOAc (200 mL). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 $\times$ 200 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con $H_2O$/salmuera (500 mL). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar 1-(5-cloro-2-nitrofenil)piperazina como un aceite rojizo. Este material se disolvió en THF (50 mL) y se agregaron MeOH (10 mL) y diisopropiletilamina (DIEA) (49,7 mL, 285 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (22,84 mL, 214 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante toda la noche. Al día siguiente, la reacción estaba aproximadamente 70% completa. De esta forma, se agregaron más 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano (10 mL) y DIEA (20 mL) y la reacción nuevamente se calentó hasta alcanzar reflujo durante toda la noche. El disolvente se evaporó para proporcionar 1-(5-cloro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina, un sólido ceroso amarillo rojizo. El sólido se disolvió en EtOH (150 mL) y la reacción se enfrió en un baño de hielo. A la solución en agitación se agregó $SnCl_2$ (81 g, 427 mmol) en porciones (en porciones de 10 g; permitiendo que el cloruro de estaño se disolviera totalmente y que la reacción se enfriara mientras tanto). Al completarse la adición, la reacción se calentó a 80ºC durante 1 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se agregó en porciones NaOH acuoso (50 p%) (en porciones de ~20 mL). Se agregaron DCM y $H_2O$ (lo necesario para disolver suficientemente el cloruro de estaño y formar dos capas separables en un embudo de separación; ~1,2 L cada uno). La capa orgánica se eliminó y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 $\times$ 1 L). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido tostado/amarillo claro (42,7 g). LCMS *m*/*z* = 308,2 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,43-2,66 (m, 8H) 2,76-2,89 (m, 4H) 4,81-4,82 (m, 2H) 6,69 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H) 6,82-6,89 (m, 2H).

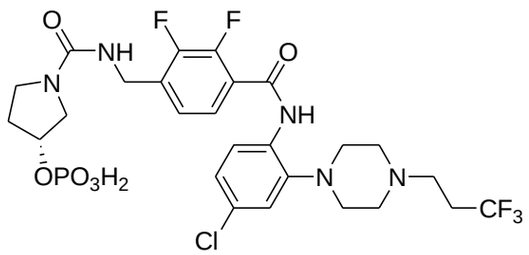
**Paso B: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-ciano-2-fluorobenzamida.**

A una suspensión de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (0,537 g, 3,25 mmol) en DCM (10 mL), se agregó cloruro de oxalilo (1,422 mL, 16,25 mmol) y luego unas pocas gotas de DMF. Después de agitar durante 2 h, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM nuevo (10 mL) y se trató con 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (1,0 g, 3,25 mmol) y luego trietilamina (0,329 g, 3,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$ y luego se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con metanol y se filtró para proporcionar el compuesto del título (1,25 g). LCMS *m*/*z* = 455,3$[M+H]^+$.

**Paso C: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil) piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Intermediario 4).**

A una suspensión de *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-ciano-2-fluorobenzamida (0,1 g, 0,220 mmol) y cloruro de cobalto(II) hexahidrato (0,105 g, 0,440 mmol) en metanol (2 mL), se agregó $NaBH_4$ (0,083 g, 2,199 mmol) a 0ºC. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró a presión reducida. El residuo se aplacó con HCl 2 M y se lavó con éter. La capa acuosa se basificó con NaOH 1 M y luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título (0,056 g). LCMS *m*/*z* = 459,2$[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.394: Preparación de sal de sodio de (*R*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato (Compuesto 441).**




A una solución de (*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida clorhidrato (200 mg, 0,319 mmol) en $CH_2Cl_2$ (2 mL), se agregó di-*terc*-butil diisopropilfosforamidita (443 mg, 1,596 mmol) y luego 1*H*-tetrazol (112 mg, 1,596 mmol) y trietilamina (32,3 mg, 0,319 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 hr, se agregó a la reacción 2-hidroperoxi-2-metilpropano (57,5 mg, 0,639 mmol) y se agitó durante 1 h. La reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante columna cromatografía. El intermediario t-butil fosfato resultante se trató con 50% de TFA en $CH_2Cl_2$ (5 mL). Después de 5 hrs, la

reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo(1 mL) y NaOH acuoso 2,0 M (3 mL) y luego se purificó mediante cromatografía en columna en fase inversa C18 (10% acetonitrilo en $H_2O$) para proporcionar (*R*)-1-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)pirrolidin-3-il fosfato de sodio (125 mg, 54,8%). LCMS *m*/*z* = 669,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.395: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 394).**

A una solución del **Intermediario 4** (15 mg, 0,033 mmol) en DMF (1 mL) se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (8,45 mg, 0,033 mmol). Después de agitar durante 30 min, se agregó piperazina (5,63 mg, 0,065 mmol) a la reacción y se calentó hasta alcanzar 100ºC durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo, que se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (12 mg). LCMS *m*/*z* = 571,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.396 a 1.401:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.395**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.396** | **396** | **Intermediario 4** y 1,1-dioxo-tiomorfolina | 620,4 [M+H]+ |
| **1.397** | **397** | **Intermediario 4** y (*S*)-pirrolidin-3-ol | 572,4 [M+H]+ |
| **1.398** | **398** [1] | **Intermediario 4** y 2-(piperazin-1-il)etanol | 615,4 [M+H]+ |
| **1.399** | **399** | **Intermediario 4** y piperidin-4-ilmetanol | 600,4 [M+H]+ |
| **1.400** | **401** [2] | **Intermediario 4** y azetidin-3-ol | 558,4 [M+H]+ |
| **1.401** | **395** | **Intermediario 4** y N-etilpiperidina | 599,5 [M+H]+ |

[1] **Compuesto 398**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) ppm 9,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 3H), 4,37 (m, 2H), 4,10-4,23 (br, 4H), 3,78 (m, 2H), 2,92-3,51 (br, 20H).

[2] **Compuesto 401**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) ppm 3,10-3,32 (br, 11H), 3,51-3,54 (br, 2H), 3,91-3,93 (br, 2H), 4,21 (br, 2H), 4,35 (m, 2H), 6,92 (m,

1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 9,57 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.402: Preparación de (*S*)-*terc*-Butil 1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencilcarbamoil)piperidin-3-ilcarbamato (Compuesto 442) y (*S*)-3-Amino-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorobencil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 400).**

A una solución del **Intermediario 4** (15 mg, 0,033 mmol) en DMF (2 mL), se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (8,37 mg, 0,033 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con (*S*)-*terc*-butil piperidin-3-ilcarbamato (6,55 mg, 0,033 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 30 min. Después de enfriar hasta alcanzar temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos se concentraron a presión reducida para proporcionar el **Compuesto 484**. El compuesto resultante se trató con HCl 4,0 M en dioxano (2 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título (8,7 mg). **Compuesto 400**: LCMS *m*/*z* = 585,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.403 y 1.404:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.402**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.403** | **383** | **Intermediario 4** y (*R*)-*terc*-Butil pirrolidin-3-ilcarbamato | N.D. [1] |
| | **402** | Desprotección | 571,2 $[M+H]^+$ |
| **1.404** | **384** | **Intermediario 4** y (*S*)-*terc*-Butil pirrolidin-3-ilcarbamato | N.D. [1] |
| | **403** | Desprotección | 571,5 $[M+H]^+$ |

[1] No Determinado

**Ejemplo 1.405: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 404).**

**Paso A: Preparación de 2,5-Dioxopirrolidin-1-ilo-4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamato (Intermediario 5).**

A una solución del **Intermediario 3** (1,05 g, 2,202 mmol) en DMF (1 mL), se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (0,564 g, 2,202 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h para proporcionar una solución del **Intermediario 5**. La solución que contenía el **Intermediario 5** se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

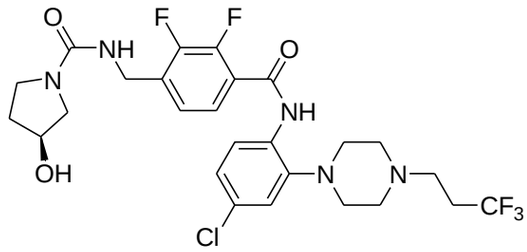
**Paso B: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)piperazina-1-carboxamida (Compuesto 404).**

A una solución del **Intermediario 5** (25 mg, 0,040 mmol) en DMF (1 mL), se agregó piperazina (3,48 mg, 0,040 mmol), y luego unas pocas gotas de DIEA a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 50ºC durante 1 h. Después de enfriar, el precipitado se retiró mediante filtración y se purificó mediante HPLC para proporcionar el compuesto del título. LCMS *m/z* = 589,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.406, 1.410 a 1.412, 1.415 y 1.418 a 1.420:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**.

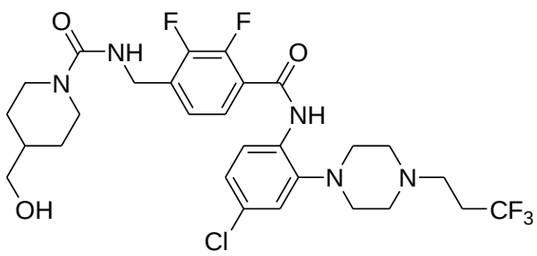
| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.406** | **405** | **Intermediario 5** y 2-(piperazin-1-il)etanol | 633,7 $[M+H]^+$ |
| **1.410** | **409** | **Intermediario 5** y *N*,*N*-dimetilpiperidin-4-amina | 631,9 $[M+H]^+$ |
| **1.411** | **410** | **Intermediario 5** y 1,1-dioxo-tiomorfolina | 638,6 $[M+H]^+$ |
| **1.412** | **411** | **Intermediario 5** y piperazina-1-carboxamida | 632,5 $[M+H]^+$ |
| **1.415** | **414** | **Intermediario 5** y 2-(piperidin-2-il)etanol | 632,7 $[M+H]^+$ |
| **1.418** | **418** | **Intermediario 5** y ácido azetidina-3-carboxílico | 604,4 $[M+H]^+$ |
| **1.419** | **419** | **Intermediario 5** y (*R*)-morfolin-2-ilmetanol | 620,4 $[M+H]^+$ |
| **1.420** | **435** | **Intermediario 5** y (*R*)-piperidin-3-ilmetanol | 618,4 $[M+H]^+$ |

**Ejemplo 1.407: Preparación de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 406).**



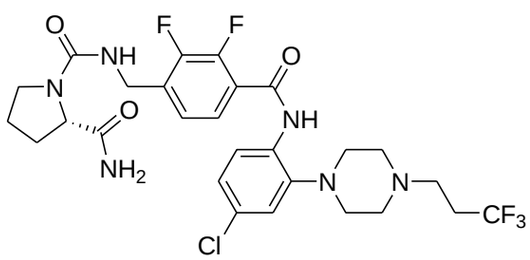
A partir del **Intermediario 5** y (*S*)-pirrolidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 590,5 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) ppm 1,62-1,89 (m, 2H), 2,95-3,14 (br, 2H), 3,01-3,85 (br, 15H), 4,32 (br, 1H), 4,38 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,15-7,22 (m, 2H), 7,31(s, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 9,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.408: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 407).**



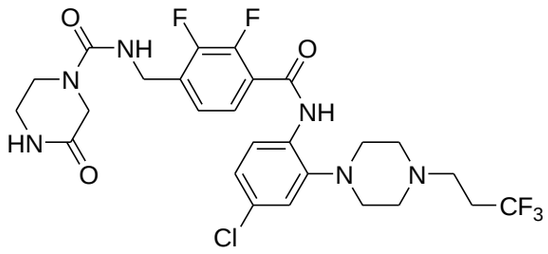
A partir del **Intermediario 5** y piperidin-4-ilmetanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 618,4 $[M+H]^+$; $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) ppm 0,98-1,14 (m, 2H), 1,52-1,79 (m, 3H), 2,72-2,85 (m, 2H), 3,15-3,81 (br, 16H), 3,91-3,4,2 (m, 2H), 4,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,15-7,41 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 9,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.409: Preparación de (*S*)-N$^1$-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto 408).**



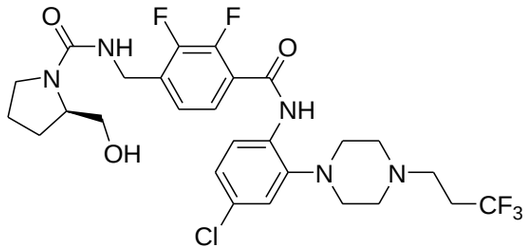
A partir del **Intermediario 5** y (*S*)-pirrolidina-2-carboxamida, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 617,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.413: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-oxopiperazina-1-carboxamida (Compuesto 412).**



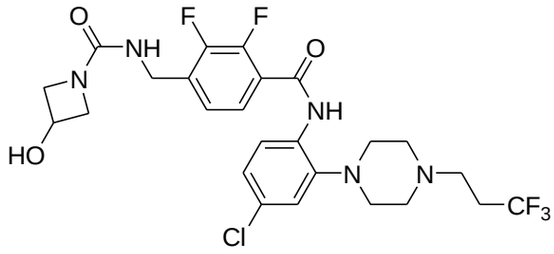
A partir del **Intermediario 5** y piperazin-2-ona, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 603,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.414: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 413).**



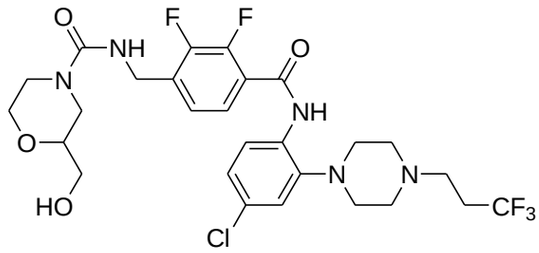
A partir del **Intermediario 5** y (*R*)-pirrolidin-2-ilmetanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 604,5 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.416: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (Compuesto 415).**



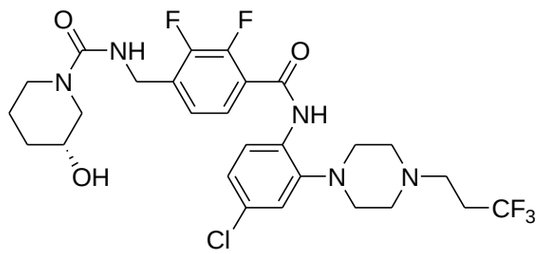
A partir del **Intermediario 5** y azetidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 576,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.417: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxamida (Compuesto 416).**



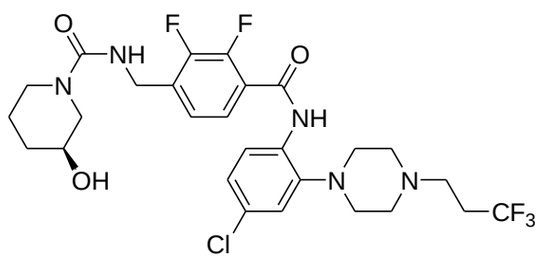
A partir del **Intermediario 5** y morfolin-2-ilmetanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 620,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.421: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 436).**



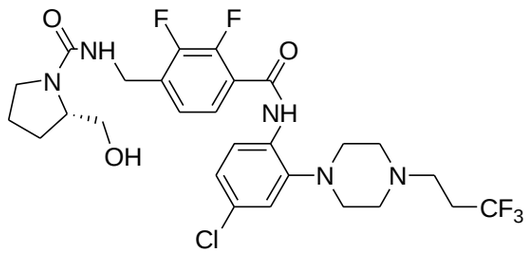
A partir del **Intermediario 5** y (*R*)-piperidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 604,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.422: Preparación de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 437).**



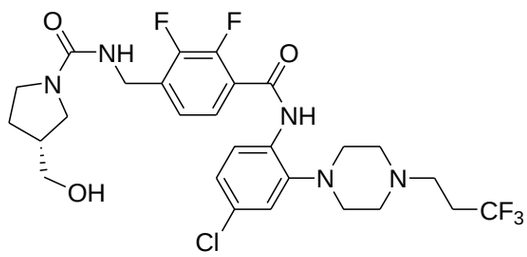
A partir del **Intermediario 5** y (*S*)-piperidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 604,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.423: Preparación de (*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 438).**



A partir del **Intermediario 5** y (*S*)-pirrolidin-2-il-metanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 604,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.424: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 439).**



A partir del **Intermediario 5** y (*R*)-pirrolidin-3-ilmetanol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.405, Paso B**. LCMS *m*/*z* = 604,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.425: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 417).**

**Paso A: Preparación de 4-Amino-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida.**

Una mezcla de ácido 4-amino-2-fluorobenzoico (25,2 mg, 0,162 mmol), 4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (50 mg, 0,162 mmol), HATU (93 mg, 0,244 mmol) y TEA (0,068 mL, 0,487 mmol) se recogió en DMF (1 mL) y se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón (9,1 mg). LCMS *m*/*z* = 445,5 $[M+H]^+$. $^1$H NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,83 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 3,52 (m, 6H), 6,46 (dd, $J_1$ = 16 Hz, $J_2$ = 2 Hz, 1H), 6,55 (dd, $J_1$ = 8 Hz, $J_2$ = 2 Hz, 1H), 7,23 (dd, $J_1$ = 8 Hz, $J_2$ = 2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,78 (dd, $J_1 = J_2$ = 8 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

**Paso B: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-3-fluorofenil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 417).**

A una solución de 4-amino-*N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (20 mg, 0,045 mmol) en DMF (1 mL), se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il)carbonato (11,52 mg, 0,045 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con piperidin-4-ilmetanol (5,18 mg, 0,045 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 2 h. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,4 mg) como un sólido marrón. LCMS *m*/*z* = 586,7 $[M+H]^+$.

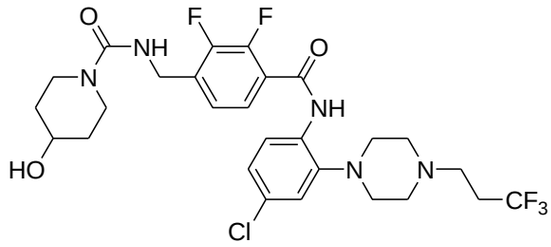
**Ejemplos 1.426 a 1.429 y 1.432:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.425**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.426** | **420** [1] | **Intermediario 3** y 3-(piperidin-4-il)propan-1-ol | 646,6 $[M+H]^+$ |
| **1.427** | **421** | **Intermediario 3** y piperidin-3-ol | 604,6 $[M+H]^+$ |
| **1.428** | **422** | **Intermediario 3** y piperidina-4-carbonitrilo | 613,4 $[M+H]^+$ |
| **1.429** | **423** | **Intermediario 3** y piperidin-2-ilmetanol | 618,4 $[M+H]^+$ |
| **1.432** | **433** [2] | **Intermediario 3** y (*S*)-piperidin-3-ilmetanol clorhidrato | 618,4 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 420**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 0,89-1,05 (m, 2H), 1,15-1,33 (m, 2H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 1H), 2,66 (t, *J* = 12,00 Hz, 2H), 2,81-2,98 (m, 2H), 3,04-3,30 (m, 5H), 3,38 (t, *J* = 6,57 Hz, 2H), 3,44-3,53 (m, 4H), 3,92-4,01 (m, 3H), 4,34 (d, *J* = 5,31 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 6,63 Hz, 1H), 7,15 (q, *J* = 5,31 Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,27 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,14 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 9,67 (d, *J* = 4,80 Hz, 1H).

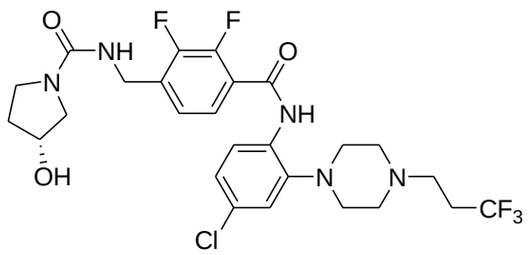
[2] **Compuesto 433**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,03-1,19 (m, 1H), 1,20-1,39 (m, 2H), 1,41-1,54 (m, 1H), 1,59 (d, *J* = 11,70 Hz, 1H), 1,71 (d, *J* = 11,19 Hz, 1H), 2,29-2,46 (m, 2H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,78-3,03 (m, 4H), 3,04-3,19 (m, 4H), 3,47-3,75 (m, 5H), 3,83 (d, *J* = 12,72 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 13,22 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 7,13 (t, *J* = 5,59 Hz, 1H), 7,21-7,31 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 6,99 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,14 Hz, 1H), 9,67 (d, *J* = 4,32 Hz, 1H).

**Ejemplo 1.430: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 424).**



A partir del **Intermediario 3** y piperidin-4-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.425**. LCMS *m*/*z* = 604,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.431: Preparación de (*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 425).**



A partir del **Intermediario 3** y (*R*)-pirrolidin-3-ol, se obtuvo el compuesto del título utilizando un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.425**. LCMS *m*/*z* = 590,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.433: Preparación de *N*-(4-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 426).**

**Paso A: Preparación de 1-(4,5-Dicloro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina.**

Una mezcla de 1,2-dicloro-4-fluoro-5-nitrobenceno (0,73 g, 3,48 mmol), 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina (0,633 g, 3,48 mmol) y $Et_3N$ (1,454 mL, 10,43 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida, se diluyó con EtOAc (30 mL), se lavó con solución 1M de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO4 anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS *m*/*z* = 372,3 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de 4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

A una mezcla de 1-(4,5-dicloro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina (1,29 g) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,826 g, 3,48

mmol) en etanol (15 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,658 g, 17,38 mmol) en porciones a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 4 h y se aplacó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,75 g) como un sólido marrón claro. LCMS *m*/*z* = 342,2 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,85 (m, 2H), 3,16 (m, 4H), 3,52 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

**Paso C: Preparación de *N*-(4-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida.**

Una mezcla de 4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (50 mg, 0,146 mmol), ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico (42,0 mg, 0,146 mmol), HATU (83 mg, 0,219 mmol) y TEA (0,061 mL, 0,438 mmol) se recogió en DMF (1 mL) y se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa. Al material precedente purificado se agregaron 0,5 mL de HCl 4 M en solución de 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS *m*/*z* = 511,2 $[M+H]^+$.

**Paso D: Preparación de *N*-(4-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 426).**

A una solución de 4-(aminometil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (30 mg, 0,059 mmol) en DMF (1 mL) se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (15,03 mg, 0,059 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con piperidin-4-ilmetanol (6,76 mg, 0,059 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 2 h. El producto bruto se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título (6,6 mg) como un sólido blanco. LCMS *m*/*z* = 652,6 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.434: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 427).**

**Paso A: Preparación de 1-(5-Cloro-4-fluoro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina.**

Una mezcla de 1-cloro-2,5-difluoro-4-nitrobenceno (0,5 g, 2,58 mmol), 1-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina (0,518 g, 2,84 mmol) y TEA (1,080 mL, 7,75 mmol) en DCM (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche.

El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con solución 1M de HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS *m*/*z* = 356,2 $[M+H]^+$.

**Paso B: Preparación de 4-Cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina.**

A una mezcla de 1-(5-cloro-4-fluoro-2-nitrofenil)-4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazina (0,65 g, 1,827 mmol) y cloruro de níquel(II) hexahidrato (0,521 g, 2,193 mmol) en etanol (15 mL) se agregó $NaBH_4$ (0,346 g, 9,14 mmol) en porciones a 0ºC. La mezcla se agitó a 0ºC durante 4 h y luego se aplacó con agua, se extrajo con EtOAc (3 × 30 mL) y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Se filtró y se concentró a presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional. LCMS *m*/*z* exacta= 326,3 $[M+H]^+$. $^1H$ NMR (400 MHz, $CD_3OD$) δ ppm 2,45 (m, 2H), 2,68 (m, 6H), 2,86 (m, 4H), 6,57 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

**Paso C: Preparación de 4-(Aminometil)-*N*-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.**

Una mezcla de 4-cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)anilina (50 mg, 0,154 mmol), ácido 4-((*terc*-butoxicarbonilamino)metil)-2,3-difluorobenzoico (44,1 mg, 0,154 mmol), HATU (88 mg, 0,230 mmol) y TEA (64,2 µL, 0,461 mmol) se recogió en DMF (1 mL) y se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 18 h en un vial de centelleo sellado de 5 mL. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa. Al material precedente purificado se agregó 0,5 mL de HCl en solución de 1,4-dioxano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título sin purificación adicional. LCMS *m*/*z* = 495,4 $[M+H]^+$.

**Paso D: Preparación de *N*-(4-(4-Cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 427).**

A una solución de 4-(aminometil)-*N*-(4-cloro-5-fluoro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (25 mg, 0,051 mmol) en DMF (1 mL) se agregó bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (12,94 mg, 0,051 mmol). Después de agitar durante 30 min, la reacción se trató con piperidin-4-ilmetanol (5,82 mg, 0,051 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar 50ºC durante 2 h. La mezcla se purificó mediante LCMS preparativa para proporcionar el compuesto del título (2,9 mg) como un sólido blanco. LCMS *m*/*z* = 636,8 $[M+H]^+$.

**Ejemplo 1.435: Preparación de *N*-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-4-((2,5-dioxoimidazolidin-1-il)metil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 428).**

Se disolvió bis(2,5-dioxopirrolidin-1-il) carbonato (5,91 mg, 0,023 mmol) en DMF (0,1 mL). Luego, el **Intermediario 3** (10 mg, 0,021 mmol) se disolvió en DMF (0,1 mL) y se agregó a la precedente solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó *terc*-butil 2-aminoacetato (3,3 mg, 0,025 mmol). La reacción se calentó hasta alcanzar 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se agregó HCl (4 M en dioxano) (105 µL, 0,419 mmol) a la reacción. La reacción se calentó a 80ºC y se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó mediante LC/MS preparativa para proporcionar el compuesto del título (8,1 mg). LCMS *m*/*z* = 560,4 $[M+H]^+$.

**Ejemplos 1.436 a 1.439:** Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los intermediarios descritos y un método similar al descrito en el **Ejemplo 1.435**.

| **No. Ejemplo** | **No. Comp** | **Intermediarios utilizados** | **Producto (Masa Observada** LC/MS *m/z*) |
|---|---|---|---|
| **1.436** | **429** [1] | **Intermediario 3** y *terc*-butil-3-aminopropanoato clorhidrato | 574,4 $[M+H]^+$ |
| **1.437** | **430** [2] | **Intermediario 3** y *terc*-butil-4-aminobutanoato clorhidrato | 588,4 $[M+H]^+$ |
| **1.438** | **431** [3] | **Intermediario 3** y *terc*-butil-2-(metilamino)acetato clorhidrato | 574,4 $[M+H]^+$ |
| **1.439** | **432** | **Intermediario 3** y (*S*)-*terc*-butil-2-amino-4-metilpentanoato clorhidrato | 616,4 $[M+H]^+$ |

[1] **Compuesto 429**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 2,66-2,77 (m, 3H), 2,79-2,96 (m, 3H), 2,98-3,25 (m, 5H), 3,24-3,34 (m, 5H), 4,93 (s, 2H), 7,14 (t, *J* = 7,14 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,78, 2,34 Hz, 1H), 7,33-7,40 (m, 1H), 7,57 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H), 9,70 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H).

[2] **Compuesto 430**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,88-2,02 (m, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,05-3,19 (m, 3H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,55-3,58 (m, 4H), 3,66-3,73 (m, 3H), 4,55 (d, *J* = 6,06 Hz, 2H), 7,22-7,37 (m, 3H), 7,61 (t, *J* = 7,20 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H), 8,89 (t, *J* = 6,06 Hz, 1H), 9,69 (d, *J* = 4,67 Hz, 1H), 10,81 (bs, 1H).

[3] **Compuesto 431**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm 1,18 (t, *J* = 7,26 Hz, 1H), 2,75-2,96 (m, 6H), 2,98-3,23 (m, 8H), 4,06 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 7,22-7,31 (m, *J* = 8,72, 2,27 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,15 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 6,95 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,21 Hz, 1H), 9,72 (d, *J* = 4,55 Hz, 1H).

**Ejemplo 2: Preparaciones de hidratos, solvatos, sales y base libre de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170) y Formas cristalinas de los mismos.**

Preparaciones y análisis en estado sólido se describen a continuación para la sal y/o formas cristalinas siguientes:

(*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida;

diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida;

hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida;

solvato de canal pequeño de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (MeOH o agua);

solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida; y

di-mesilato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida.

**Ejemplo 2.1: Difracción de rayos X en polvo.**

Se recogieron datos de difracción de rayos X en polvo (PXRD) en un difractómetro de polvo X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) con una fuente de Cu fijada en 45 kV y 40 mA, radiación Cu(Kα) y un detector X'Celerator. Se agregaron muestras al portamuestras y se aplanaron con un espátula y papel de peso. Con las muestras girando se obtuvo un difractograma de rayos X mediante un escaneo de 12 min en el rango de 5-40°2$\theta$. Los datos de la difracción se vieron y analizaron con el software X'Pert Data Viewer, versión 1.0a y el software X'Pert HighScore, versión 1.0b.

**Ejemplo 2.2: Calorimetría por barrido diferencial.**

Se realizaron estudios calorimetría por barrido diferencial (DSC) utilizando un Q2000 de TA Instruments a una tasa de calentamiento de 10ºC/min. Se calibraron la temperatura y energía del instrumento utilizando el punto de fusión y

la entalpía de fusión de un estándar de indio. Los eventos térmicos (desolvatación, fusión, etc.) se evaluaron utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, generación 4.1.0.16.

**Ejemplo 2.3: Análisis termogravimétrico.**

Se realizaron análisis termogravimétricos (TGA) utilizando un TGA Q5000 de TA Instruments a una tasa de calentamiento de 10ºC/min. El instrumento se calibró utilizando un peso estándar para la balanza y estándares de alumel y níquel para el horno (mediciones de los puntos de Curie). Los eventos térmicos tales como la pérdida de peso se calcularon utilizando el software Universal Analysis 2000, versión 4.1D, generación 4.1.0.16.

**Ejemplo 2.4: Sorción dinámica de humedad (DMS).**

Se realizó un estudio de sorción dinámica de humedad (DMS) utilizando un analizador de sorción dinámica de humedad, VTI Corporation, SGA-100. Las muestras se prepararon para el análisis por DMS colocando 5 mg a 20 mg de una muestra en portamuestras tarado. La muestra se colocó en el cable para colgar de la balanza VTI. Se llevó a cabo una etapa de secado, típicamente a 40ºC y 0,5-1% de HR durante 1 h. La temperatura de isoterma es 25ºC. Las retenciones de% de HR definidas típicamente variaron de 10% de HR a 90% de HR, con intervalos de 10 a 20% de HR. Fue necesario un cambio% en el peso menor que 0,010% durante 10 min, o hasta 2 h, lo que sea que ocurrió primero, antes de continuar con la siguiente retención de% de HR. El contenido de agua de la muestra equilibrado como se describe anteriormente se determinó en cada retención de% de HR.

**Ejemplo 2.5: Preparación de formas cristalinas de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

**Ejemplo 2.5A**

Se elaboró una muestra mediante la adición de 2 equivalentes de NaOH (utilizando 0,1-N NaOH) para neutralizar la sal diclorhidrato. El pH resultante fue ~9,8, se agregó por goteo HCl 0,1 N para reducir el pH a un pH final de ~8,7. La muestra se dejó en agitación en un bloque Reacti-Therm™. La temperatura del bloque Reacti-Therm™ era de 27,4ºC cuando la muestra se retiró de la agitación. Se utilizó filtración por succión para aislar el sólido. Luego el sólido se enjuagó con agua, aproximadamente 2 veces el volumen original. La muestra se transfirió del filtro a un vial tarado. La muestra transferida se secó utilizando calentamiento suave en un bloque Reacti-Therm™ y flujo de aire suave (temperatura ~30ºC) durante 1-2 h. El rendimiento fue aproximadamente 91%. Este sólido luego se suspendió en etanol durante toda la noche a 27ºC. La suspensión se espesó de

forma tal que se agregó una pequeña cantidad de etanol para favorecer la transferencia de la suspensión para la filtración por centrifugación. Una vez aislado el sólido se dejó secar al aire libre durante ~30 min antes de realizar la PXRD.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del Compuesto 170 tal como se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo **2.5A** se muestra en la **Figura 7**.

El termograma de DSC para la forma cristalina del Compuesto **170** tal como se preparó utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo **2.5A** se muestra en la **Figura 8**.

**Ejemplo 2.5B**

El diclorhidrato del Compuesto 170 (1 g) se pesó en un vial de vidrio claro de 20 mL. Al vial se agregaron 10 mL de agua y se sometió a agitación vorticial durante 20 segundos lo que resultó en una solución clara con un pH de 2,91. Se agregó una solución de NaOH 1,0 N (0,50 mL) para proporcionar un precipitado sólido blanco. El pH de la suspensión fue 3,94. Se agregó más cantidad de NaOH 1,0 N hasta alcanzar un pH de 12,20, se agregó agua según fue necesario para diluir la suspensión para facilitar la agitación. En ese momento, la base libre sólida se aisló mediante filtración y se lavó con agua DI.

La base libre sólida se suspendió durante 2 semanas en acetona, EtOH, MEK, IPA, MeOH, o ACN a temperatura ambiente para proporcionar un polimorfo estable a temperatura ambiente.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del Compuesto **170** tal como se preparó utilizando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2.5B** se muestra en la **Figura 9**.

El termograma de DSC para la forma cristalina del Compuesto **170** tal como se preparó utilizando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2.5B** se muestra en la **Figura 10**.

El perfil de sorción dinámica de humedad (DMS) para la forma cristalina del Compuesto **170** tal como se preparó utilizando el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2.5B** se muestra en la **Figura 11**. Este polimorfo de la base libre es no higroscópico, aumentando solamente en ~0,1% en peso a 90% de HR y 25ºC.

**Ejemplo 2.6: Preparación de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

La forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170** se preparó como se describe en el **Ejemplo 1.218**.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 12**.

El termograma de TGA para la forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 13**.

El perfil de sorción dinámica de humedad (DMS) para la forma cristalina del diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 14**.

**Ejemplo 2.7: Preparación de hidrato de diclorhidrato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

**Método A**

El hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170** se elaboró directamente de la base libre mediante formación de sal como se describe a continuación.

El Compuesto **170** (base libre) se disolvió en acetona a ~50 mg/mL. La muestra se calentó hasta alcanzar 50ºC en un bloque Reacti-Therm™ con agitación y un equivalente de 1 mol de HCl se agregó en un intento por preparar la sal mono-HCl; el porcentaje de agua en volumen fue ~4% después de la adición de HCl 2N. La muestra permaneció clara. El calor del Reacti-Therm™ se apagó permitiendo que la muestra se enfriara hasta aproximarse a la temperatura ambiente con agitación; después de agitar durante toda la noche la lectura de la temperatura fue 28,4ºC en el bloque Reacti-Therm™. La muestra permaneció clara. Se agregaron gotas de MTBE hasta que la muestra se volvió turbia. La muestra se colocó en un refrigerador a 0-5ºC. Después de 0,5 h, la muestra se retiró del refrigerador y se colocó en una placa de agitación y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente/de la placa de agitación. En ese momento la temperatura en la placa de agitación fue 25,1ºC y la muestra se recuperó mediante filtración por centrifugación. El sólido se dejó secar al aire libre durante 4 h antes de realizar la PXRD.

**Método B**

La forma de hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170** también se hizo mediante una suspensión de diclorhidrato en sistemas de disolventes que tienen una actividad en agua de ≥ 0,75.

El difractograma de rayos X en polvo para el forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en PXRD **Figura 15**.

El termograma de TGA para el forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 16**.

El perfil de sorción dinámica de humedad (DMS) para el forma cristalina del hidrato de diclorhidrato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 17**.

**Ejemplo 2.8: Preparación de solvato de diclorhidrato (MeOH o agua) de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

**Método A**

El solvato de diclorhidrato del Compuesto **170** se elaboró directamente a partir de la base libre mediante la formación de sal como se describe a continuación.

El Compuesto **170** (base libre) se disolvió en acetona a ~50 mg/mL. La muestra se calentó hasta alcanzar 50ºC en un bloque Reacti-Therm™ con agitación y se agregaron equivalentes de 2 moles de HCl; el porcentaje de agua fue ~4% después de la adición de HCl 4 N. La muestra mostró una precipitación inmediata. El calor del bloque Reacti-Therm™ se apagó; la muestra se dejó enfriar hasta aproximarse a la temperatura ambiente agitando durante toda la noche. La lectura de la temperatura fue 28,4ºC en el bloque Reacti-Therm™ al día siguiente. La muestra continuó siendo una suspensión. Se agregaron simientes de un lote existente del diclorhidrato del Compuesto **170**. No se observó ningún cambio notorio en la suspensión después de que se agregaron los simientes. Se agregaron gotas de MTBE y la muestra se colocó en un refrigerador a 0-5ºC. Después de 0,5 h, la muestra se eliminó del refrigerador y se colocó en una placa de agitación para agitar durante 3 días a temperatura ambiente. En ese momento la temperatura en la placa de agitación era 25,1ºC y la muestra se recuperó mediante filtración por centrifugación. El sólido se dejó secar al aire libre durante 4 h antes de realizar la PXRD.

**Método B**

El solvato de diclorhidrato del Compuesto 170 también se preparó mediante una suspensión de diclorhidrato en sistemas de disolventes que tiene una actividad en agua de ≈ 0,25. Puede formarse una forma indistinguible mediante PXRD en sistemas de disolventes conteniendo ~30% metanol o más.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del solvato de diclorhidrato (MeOH o agua) del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 18**.

El termograma de TGA para la forma cristalina del solvato de diclorhidrato (MeOH o agua) del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 19**.

El perfil de sorción dinámica de humedad para la forma cristalina del solvato de diclorhidrato (MeOH o agua) del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 20**.

**Ejemplo 2.9: Preparación de solvato de sulfato de (*S*)-4-((1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

El Compuesto **170** (base libre) se disolvió en acetona a ~55 mg/mL a temperatura ambiente; después de completar la disolución, una cantidad muy pequeña de sólido floculento pareció precipitarse. La sal se preparó utilizando 1 mol de ácido sulfúrico por 1 mol del Compuesto **170**. Se utilizó ácido sulfúrico 2,075M y la adición se llevó a cabo a temperatura ambiente produciendo una muestra con ~4,5% v/v de agua. Inmediatamente se precipitó un sólido. Una barra de agitación se colocó en el vial y la muestra se dejó agitar a 40ºC. Una observación más detenida reveló que una porción del producto parecía ser una goma pegajosa marrón amarillenta o una fase oleosa pegada al fondo aceite del vial y un producto suspendido blanco. Se continuó agitando la muestra por ~2 h a 40ºC. Se retiró el calor y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche en un bloque Reacti-Therm™ a 26-27ºC. Al día siguiente la muestra se retiró de la agitación y se dejó reposar 2 h. La muestra se filtró por centrifugación y el sólido aislado se dejó secar en la mesa durante ~3 h. El producto formó un aglomerado al secarse que se fragmentó para formar un polvo.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina de solvato de sal de sulfato del Compuesto **170** se muestra en la **Figura 21**.

El termograma de TGA para la forma cristalina del solvato de sulfato del Compuesto 170 se muestra en la **Figura 22**.

**Ejemplo 2.10: Preparación de Di-Mesilato de (*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-N-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).**

El Compuesto **170** (base libre) se disolvió en acetona a 46 mg/mL a temperatura ambiente. La muestra se colocó en un módulo de agitación de parrilla Chemglass™ a 40ºC. A la muestra se agregaron equivalentes de 2 moles de ácido metanosulfónico para proporcionar una sal 1:2 (di-mesilato). Inmediatamente se observó una precipitación. La muestra se agitó a 40ºC durante 30 minutos y luego se llevó a un bloque Reacti-Therm™ a 26ºC para agitar durante toda la noche. La muestra se retiró de la agitación y se centrifugó para aislar el sólido (sin filtro). El sobrenadante se eliminó y el producto se enjuagó con acetona pura con posterior centrifugación (sin filtro) para recuperar el sólido. El sobrenadante se eliminó y el sólido aislado se dejó secar durante aproximadamente 45 minutos al aire libre en la parrilla Chemglass fijada en 40ºC. El producto aislado fue poco cristalino pero maduró por exposición a humedad alta.

El difractograma de rayos X en polvo para la forma cristalina del di-mesilato del Compuesto 170 se muestra en la **Figura 23**.

El termograma de TGA para la forma cristalina del di-mesilato del Compuesto 170 se muestra en la **Figura 24**.

El perfil de sorción dinámica de humedad para la forma cristalina del di-mesilato del Compuesto 170 se muestra en la **Figura 25**.

**Ejemplo 3: Ensayos de señalización del receptor Mas.**

**Ejemplo 3.1: Ensayo homogéneo de fluorescencia con resolución temporal(HTRF®) IP1.**

Los receptores Mas humano y de rata se expresaron de forma transitoria o estable en células HEK293. Para transfecciones transitorias, se transfectó Mas humano o de rata en el vector pHM6 a células HEK293 utilizando Lipofectamina® (Invitrogen No. 18324-012). Se utilizaron células HEK293 transfectadas con vector pHM6 vacío como testigo. Para la generación de líneas celulares estables, se transfectaron plásmidos de expresión de ADNc que codificaban genes Mas humanos o de rata y el gen $neo^r$ a células HEK293 (ATCC No. CRL-1573) utilizando Lipofectamina® (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Luego se generaron grupos que expresaban receptores estables a las 3 semanas mediante técnicas estándar en presencia de 500 µg/mL de Geneticin® (Gibco). Se clonaron por dilución grupos estables de receptores individuales utilizando técnicas estándar y se evaluaron comparativamente los clones en ensayos de acumulación de fosfato de inositol. Se colocaron en bancos y se cultivaron clones preferidas, según fue necesario. Se utilizaron células HEK293 como testigos. El ensayo HRTF® IP-Uno de 384 pocillos (Cisbio No. 62P1APEJ) se llevó a cabo como se describe en el protocolo del fabricante. Se colocaron las células en placas a 100.000 células por pocillo en 15 µL de DMEM (Gibco No. 11960) y se incubaron en un incubador de $CO_2$ a 37ºC durante 2 h. Cinco µL de compuestos diluidos en 2X de una solución amortiguadora de estimulación más 0,4% de BSA (Sigma (No. A3059) se agregaron a cada pocillo y también se agregaron estándares IP1 diluidos en serie (Cisbio No. 62IP1CDA) a los pocillos correspondientes en este paso. Después de que las células se incubaron durante 4 h en un incubador de $CO_2$ a 37ºC, se agregó también IP1 etiquetado con d2 y anticuerpo monoclonal anti-IP1 etiquetado con criptato diluido en solución amortiguadora de lisis de forma secuencial en 10 µL por pocillo y las placas de ensayo se mantuvieron en la oscuridad a temperatura ambiente durante toda la noche. Se obtuvieron mediciones radiométricas de emisión de fluorescencia a 665 nm y 620 nm utilizando un fluorómetro Pherastar (BMG Labtech). Los valores de IP1 en cada pocillo se calcularon de acuerdo con las curvas estándar de cada placa. Se

obtuvieron valores de $CI_{50}$ ajustando los datos a un programa de ajuste de curva no lineal (GraphPad Software, Inc., La Jolla CA).

Los valores de $CI_{50}$ observados para varios compuestos de la presente invención en el receptor Mas de rata figuran en la **Tabla B.1**.

**TABLA B.1** (**Receptor Mas de rata)**

| **No. Comp** | **$CI_{50}$ (nM)** | **No. Comp** | **$CI_{50}$ (nM)** |
|---|---|---|---|
| **16** | 315,8 | **157** | 183,6 |
| **27** | 650,2 | **168** | 27,2 |
| **41** | 581,9 | **170** | 21,4 |
| **54** | 497,3 | **178** | 44,8 |
| **67** | 82,0 | **188** | 29,0 |
| **79** | 133,4 | **198** | 173,4 |
| **90** | 704,4 | **210** | 68,0 |
| **103** | 535,2 | **221** | 157,1 |
| **117** | 372,6 | **231** | 50,0 |
| **130** | 252,4 | **242** | 315,0 |
| **144** | 108,5 | **252** | 114,8 |

Se evaluaron los **Compuestos 1** a **481** y se observó que tenían valores de $CI_{50}$ en el ensayo HTRF® IP1 en ratas en el rango de aproximadamente 100 µM a aproximadamente 2 nM (no se evaluaron **Compuestos 2**, **8**, **32**, **33**, **44**, **72**, **199**, **383**, **384** y **442** a **481**).

Los valores de $CI_{50}$ observados para varios compuestos de la presente invención en el human receptor Mas figuran en la **Tabla B.2**.

**TABLA B.2** (**Receptor Mas humano)**

| **No. Comp** | **$CI_{50}$ (nM)** | **No. Comp** | **$CI_{50}$ (nM)** |
|---|---|---|---|
| **13** | 88,2 | **202** | 92,1 |
| **17** | 386,2 | **226** | 93,9 |
| **20** | 610,1 | **231** | 74,3 |
| **26** | 87,3 | **235** | 39,1 |
| **56** | 56,1 | **250** | 5,7 |
| **76** | 68,2 | **259** | 107,8 |
| **167** | 35,3 | **284** | 57,2 |
| **170** | 15,6 | **293** | 103,0 |
| **178** | 34,4 | **330** | 11,7 |
| **186** | 49,1 | **392** | 6,13 |
| **200** | 41,7 | **428** | 73,3 |

Se evaluó un total de 140 compuestos y se observó que tenían valores de $CI_{50}$ en el ensayo HTRF® IP1 en humanos en el rango de aproximadamente 100 µM a aproximadamente 3 nM (no se evaluaron los **Compuestos 8**, **10**, **14** a **24**, **27** a **55**, **57** a **75**, **77** a **166**, **172** a **177**, **179** a **183**, **190** a **199**, **205** a **206**, **208** a

**225**, **228** a **230**, **233**, **236** a **248**, **251** a **255**, **261** a **263**, **265**, **267** a **269**, **274** a **276**, **278**, **279**, **285**, **289**, **302**, **304**, **305**, **309**, **321**, **323** a **325**, **327**, **328**, **331 a 350**, **353**, **355** a **380**, **383**, **384**, **386**, **387**, **389**, **390**, **398**, **402** a **405**, **411**, **417**, **418**, **422**, **423**, **433**, **434** y **441** a **481**).

**Ejemplo 3.2: Ensayo homogéneo de fluorescencia con resolución temporal HTRF® IP-Uno (Cisbio).**

Muchos GPCRs son capaces de acoplarse constitutivamente a su proteína G preferida en ausencia de ligando. Para determinar si el receptor Mas tiene actividad de acoplamiento constitutivo a la proteína G, Mas humano o de rata en células HEK293 se expresó mediante transfección transitoria. Se utilizó una etiqueta de epítopo de anticuerpo contra la hemaglutinina (HA) en los constructos de expresión de Mas para confirmar la expresión por citrometría de flujo 48 h después de la transfección (no se muestran los datos). El acoplamiento de $G_q$ en estas células se midió mediante ensayos de HTRF® IP-uno. La expresión del receptor Mas humano o el receptor Mas de rata en células HEK293 resultó en un aumento importante de la acumulación de IP1 en comparación con células transfectadas con vector vacío (**Figura 30**), lo que indica un acoplamiento constitutivo a $G_q$ del receptor. Resultados similares se observaron cuando se transfectaron ortólogos Mas de perro y cerdo a células HEK293.

El acoplamiento constitutivo a $G_q$ del receptor Mas proporcionó una señal de ensayo adecuada con la cual evaluar las bibliotecas de moléculas pequeñas en busca de moduladores del receptor Mas. Este ensayo logró identificar y optimizar agonistas y agonistas inversos al receptor Mas. El agonismo funcional de $G_q$ y el agonismo inverso para compuestos representativos (agonista AR234960 y agonista inverso AR244555) se demostró en células HEK que expresan de forma estable el receptor Mas humano o de rata (**Figura 31** y **Figura 32** y **TABLA C**). Estos fueron los efectos detectados de estos compuestos en células HEK293 testigos.

**TABLA C: Resumen de los datos de $CI_{50}$ del ensayo IP**

| Ligando | $CI_{50}$ humano (μM) | $CI_{50}$ de rata (μM) |
|---|---|---|
| AR234960 | 0,351 ± 0,055 (agonista) | 0,172 ± 0,009 (agonista) |
| AR244555 | 0,186 ± 0,011 (agonista | 0,348 ± 0,067 (agonista |

Los valores son medias ± EEM

**Ejemplo 3.3: Ensayo de cAMP.**

La acumulación de cAMP en células HEK293 que expresan de forma estable receptores Mas humanos o de rata se determinó mediante un ensayo homogéneo de fluorescencia con resolución temporal (HTRF®) cAMP Dynamic2 a 384 pocillos (CisBio Cat No. 62AM4PEB) teniendo en cuenta el protocolo del fabricante. Brevemente, las células se colocaron en placas a 30.000 o 1000

células por pocillo en 5 µL de solución amortiguadora de estimulación (PBS conteniendo 500 µM IBMX y 0,1% de albúmina de suero bovino), 5 µL de los compuestos Mas diluidos en PBS se agregaron a cada pocillo y estándares de cAMP diluidos en serie también se agregaron a los pocillos correspondientes en esta etapa. Para detectar las actividades acopladas a $G_i$, se incluyeron 10 µM de forskolina con los compuestos para una concentración final de 5 µM en el paso de estimulación. Tras 1 h de estimulación a temperatura ambiente, se agregaron a las células cAMP etiquetadas con d2 y conjugado de criptato anti-cAMP diluidos en solución amortiguadora de detección (incluida en el kit) de forma secuencial 5 µl por pocillo. Las placas de incubaron adicionalmente durante 1 h a temperatura ambiente. Se obtuvieron mediciones radiométricas de emisión de fluorescencia a 665 nm y 620 nm mediante un fluorómetro Pherastar (BMG Labtech) y se calcularon los niveles de cAMP en cada pocillo de acuerdo con las curvas estándar en cada placa. Se obtuvieron los valores de $CI_{50}$ ajustando los datos a un programa de ajuste de curva no lineal (GraphPad Software, Inc., La Jolla CA).

**RESULTADOS:** No hubo acoplamiento constitutivo detectable a $G_s$ o $G_i$ en células que expresaron de forma estable receptor Mas humano o receptor Mas de rata. Más aun, la activación de la vía de $G_s$/cAMP mediante cualquiera de los otros supuestos agonistas de receptor Mas no se detectó. Sin embargo, a pesar de que no era evidente una señalización constitutiva de Mas-$G_i$ en nuestros ensayos de cAMP, el agonista de Mas AR234960 fue capaz de estimular la actividad de Mas-$G_i$ que resultó en una reducción dependiente de dosis en niveles de cAMP estimulados por forskolina (**Figura 33**).

**TABLA D: Resumen de datos de $CI_{50}$ del ensayo de cAMP**

| Ligando | $G_i$/cAMP $CI_{50}$ (µM) | | $G_s$/cAMP $CI_{50}$ (µM) | |
|---|---|---|---|---|
| | Humano | De rata | Humano | De rata |
| AR234960 | 0,719 ± 0,012 | 1,710 ± 0,011 | SR | SR |
| AR244555 | SR | SR | SR | SR |

Los valores son medias ± EEM; SR = Sin respuesta

**Ejemplo 3.4: Mediciones $Ca^{2+}$ mediante ensayo de lectora de placas de formación de imágenes fluorométricas (FLIPR).**

Se monitorean células HEK293 que expresan de forma estable los receptores Mas en busca de cambios en $Ca^{2+}$ intracelular utilizando un FLIPR-384 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Las células se sembraron en placas de 384 pocillos de base clara y paredes negras a una densidad de $2 \times 10^4$ células por pocillos y se incubaron con solución salina equilibrada de Hank (HBSS) conteniendo 20 mM de HEPES y pH 7,4, 2 µM de tinte de Calcio 3 (Molecular

Devices Corporation, Sunnyvale, CA) y 2,5 mM de probenecid a 37ºC durante 60 min. Las células se lavaron con HBSS conteniendo 20 mM de HEPES, pH 7,4 y 2,5 mM de probenecid y luego las placas se colocaron en el instrumento de FLIPR para monitorear la fluorescencia celular antes y después de la adición de los agonistas en diferentes concentraciones.

**RESULTADOS:** Dado que la activación de GPCR de la vía de $G_q$-PLC típicamente resulta en más calcio intracelular, se midió el $Ca^{2+}$ en células HEK293 que expresan de forma estable el receptor Mas humano. Consistente con su efecto sobre la acumulación de fosfato de inositol, AR234960 provocó un aumento importante en $Ca^{2+}$ intracelular en una forma dependiente de dosis verificando además que Mas activa la vía de $G_q$-PLC-$Ca^{2+}$ hacia abajo.

**Ejemplo 4: Efecto de los compuestos en lesión del miocardio por Isquemia/Reperfusión** (**I/R).**

**Animales:** Se albergaron ratas Sprague-Dawley macho (220-260 g) (Charles River) a razón de cuatro por jaula y se mantuvieron en instalaciones con humedad controlada (40-60%) y temperatura controlada (20-22°C) en un ciclo de 12 h:12 h de luz/oscuridad con acceso libre a comida y agua.

**Inducción de lesión del miocardio por I/R:** Se anestesiaron ratas adultas con sodio pentobarbital (50 mg/kg i.p.) y se colocaron en una posición supina en un marco para cirugía con una almohadilla de calentamiento (37ºC) debajo. Las ratas fueron traqueotomizadas y ventiladas con un ventilador de animales pequeños SAR-830 (Modelo 683, Harvard Apparatus) para proporcionar aire ambiente a un volumen tidal de 2,5 mL/golpe y a una tasa de 70 golpes/min. Se colocaron catéteres de polietileno en la arteria carótida interna derecha y el vena yugular externa para medir la presión arterial media y la infusión de un fármaco o vehículo, respectivamente.

La lesión del miocardio por I/R se produjo de la siguiente forma. Se llevó a cabo una traqueotomía izquierda aproximadamente 20 mm del esternón para exponer el corazón en el quinto espacio intercostal. Se quitó el pericardio, y el apéndice auricular izquierdo se movió para revelar la ubicación de la arteria coronaria izquierda. Una ligadura (prolene 6-0), junto con un oclusor de pinza, se colocó alrededor de la arteria coronaria izquierda cerca del lugar de origen. Después de la preparación quirúrgica, la rata se dejó estabilizar durante 15 min. La isquemia del miocardio regional se produjo ajustando la ligadura reversible previamente colocada alrededor de la arteria coronaria para ocluir completamente el vaso. Animales con operación simulada se sometieron a los mismos procedimientos quirúrgicos pero sin ligación de la arteria coronaria. La

ligadura se desató después de 30 min y el miocardio isquémico se reperfusionó durante 2 h.

Los animales se dividieron aleatoriamente en los siguientes 4 grupos: (1-3) baja, media y alta dosis del Compuesto 170 administrada mediante infusión i.v. continua comenzando 30 min antes de la ligación de la arteria coronaria (n = 6 por dosis) y (4) 20% de HPBCD (vehículo, hidroxipropil-β-ciclodextrina) administrada mediante infusión i.v. continua comenzando 30 min antes de la ligación de la arteria coronaria (n = 6). Todos los corazones de rata enumerados anteriormente se utilizaron para calcular el tamaño del infarto del miocardio (ver más adelante). La presión arterial media se midió después de estabilización y justo antes de la infusión del fármaco (línea de referencia) y nuevamente después de 25 min la infusión del fármaco o vehículo, antes de la ligación de la arteria coronaria.

**Medición del tamaño del infarto:** Después del tratamiento de isquemia y reperfusión, se volvió a ocluir la arteria coronaria izquierda y se administró 5% de tinte azul Evans (1 mL) a la circulación mediante la cánula yugular y se dejaron perfusionar las porciones no isquémicas del corazón. El miocardio no manchado con tinte azul Evans representa el área de isquemia en riesgo (AAR). Dentro del área en riesgo, la lesión isquémica (infarto) se midió mediante tinción TTC y se expresó como tamaño de infarto del miocardio. Brevemente, se escindió todo el corazón, se enjuagó el exceso de tinte azul Evans, se recortó el tejido auricular y se cortó transversalmente en dos secciones de 2 mm de espesor. Esos cortes se incubaron en una solución de 1% de TTC durante 12 minutos para teñir el miocardio viable de rojo ladrillo. Las muestras se fijaron luego en una solución de 10% de formalina durante 24 h y ambos lados de cada uno de los cortes se fotografiaron con una cámara Olympus OM2 utilizando un macrolente de 90-mm y un teleconvertidor de 2x. El área isquémica en riesgo (no manchada con tinte azul Evans) y el área infartada (no manchada con TTC) se delinearon en cada fotografía y se midieron mediante planimetría. El área de cada región se promedió a partir de las fotografías de cada lado de cada uno de los cortes. El tamaño del infarto se expresó como un porcentaje del área isquémica en riesgo.

**Tratamiento con fármacos:** Las ratas se dosificaron por vía i.v. mediante la cánula yugular con vehículo o compuesto de prueba en una administración de un solo bolo (dosis de carga) seguida inmediatamente por infusión i.v. continua utilizando una bomba de jeringa 11+ de Harvard Apparatus a una tasa de flujo de 1 mL/kg/h. El Compuesto **170** se dosificó a 0,626 mg/kg (carga) + 0,164 mg/kg/h (dosis baja), 1.878 mg/kg (carga) + 0,492 mg/kg/h (dosis media) y 6,26 mg/kg (carga) + 1,64 mg/kg/h (dosis alta).

**Resultados:** Un ejemplo de un compuesto de la invención evaluada en este ensayo se muestra en la **Figura 5**. En este ejemplo, el Compuesto **170** en la dosis media y la dosis alta se encontró que proporciona protección contra la lesión por isquemia-reperfusión en corazones de rata como se muestra por una reducción importante del tamaño de infarto del miocardio después de reperfusión en comparación con el tratamiento con vehículo. Además, como se muestra en la **Figura 6**, el Compuesto **170**, en las tres dosis evaluadas (es decir, baja, media y alta), no tuvo efecto importante sobre la presión arterial media (MAP) en comparación con el tratamiento con vehículo.

**Ejemplo 5: La inhibición de la señalización de Mas proteína G mejora el flujo coronario, reduce el tamaño del infarto del miocardio y proporciona cardioprotección – Expresión de Mas en el corazón.**

**Ejemplo 5.1: Clonación de genes Mas humanos y de rata.** El ADNc para genes Mas humanos y de rata se obtuvo mediante PCR utilizando ADN genómico como plantillas. Se utilizaron los siguientes como conjuntos cebadores:

5’-TGGATGGGTCAAACGTGACATCATT-3’ (cebador de sentido Mas humano);

5’-CGCGGATCCTCAGACGACAGTCTCAACTGTGACC-3’ (cebador antisentido Mas humano);

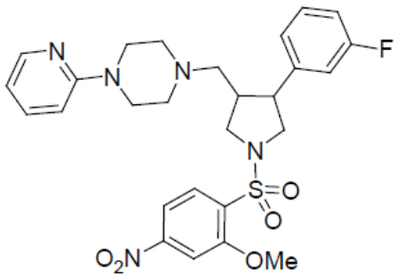
5’-ACCAAGCTTGGACCAATCAAATATGACATCCTTTG-3’ (cebador de sentido Mas de rata); y

5’-CAAGAATTCAGACCACAGTCTCAATGGATACA-3’ (cebador antisentido Mas de rata).

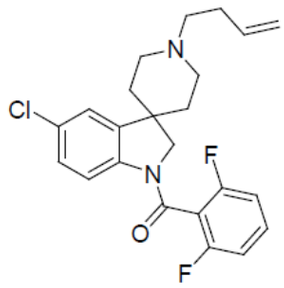
La PCR se llevó a cabo utilizando Pfu polimerasa (Stratagene, San Diego, CA) con el sistema tamponador proporcionado por el fabricante más 10% de DMSO, 2,5 µM de cada cebador y 300 µM de cada uno de los cuatro nucleótidos. Después de una desnaturalización inicial a 95ºC durante 4 min, se realizaron 30 ciclos de 95ºC durante 40 s, 60ºC durante 50 s, 72ºC durante 1 min 40 s, con una posterior extensión final a 72ºC durante 7 min. El fragmento de PCR de Mas humano de 986 pb fue digerido con BamHI y clonado en sitios romos HindIII (5’) - BamHI(3’) del vector de expresión pHM6 (Invitrogen, Carlsbad, CA), mientras que el fragmento de PCR de Mas de 988 pb de rata se clonó en los sitios HindIII (5’) – EcoRI (3’) de pHM6 después de la digestión con HindIII y EcoRI.

**Ejemplo 5.2: Productos químicos.** El agonista de Mas (AR234960, 1-((4-(3-fluorofenil)-1-(2-metoxi-4-nitrofenilsulfonil)pirrolidin-3-il)metil)-4-(piridin-2-il)piperazina) y agonista inverso (AR244555, (1'-(but-3-enil)-1,2-dihidro-5-cloro-1-(2,6-difluoro-benzoil)-espiro[3*H*-indol-3,4'-piperidina], ver WO2005/063745A2, Compuesto **359**) se disolvió en dimetil sulfóxido (DMSO) para ensayos in vitro y

ex vivo y en 20% de hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD) para experimentos in vivo.

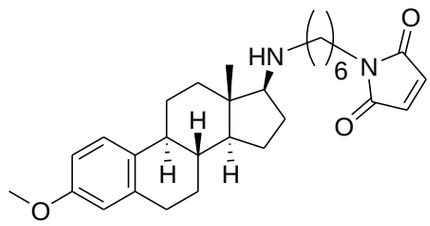


Agonista de Mas (AR234960)



Agonista inverso de Mas (AR244555)

El inhibidor de PLC U-73122 (1-(6-((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3-metoxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[a]fenantren-17-ilamino)hexil)-1*H*-pirrol-2,5-diona) se disolvió en DMSO.



U-73122

**Ejemplo 5.3: Animales.** Las ratas Sprague-Dawley macho (270-330 g) se adquirieron en Harlan. La línea de ratones Mas knockout se adquirió en Deltagen (San Mateo, CA) y la confirmación de la eliminación de ARNm de Mas se llevó a cabo mediante RT-PCR utilizando cebadores específicos del gen Mas (sentido: TCCCTTGCTGAAGAGAAAGC; anti-sentido: ATCTTTGAAAGCCCTGGTCA). Todos los animales se albergaron en jaulas estándar y se mantuvieron a 25 ± 1ºC bajo ciclos de 12-h de luz y oscuridad. Los animales se alimentaron con una dieta estándar y agua ad libitum.

**Ejemplo 5.4: Preparación de constructos adenovirales e infección adenoviral de cardiomiocitos cultivados.** Los constructos adenovirales se prepararon a partir de plásmidos de expresión que codifican β-galactosidasa (AdLacZ, como testigo) o receptor Mas humano tipo salvaje (AdMas). Los adenovirus homólogamente recombinantes se generaron mediante Qbiogene (Carlsbad, CA). Los miocitos ventriculares de rata neonatal (NRVM) se adquirieron en Cell Applications, Inc. (San Diego, CA) y se colocaron en placas durante toda la noche en medios que contenían suero a una densidad de 0,3 x $10^6$ células por pocillo en placas de 24 pocillos para ensayos de fosfato de inositol, o a un densidad de 0,25 x $10^6$ células por pocillo en portaobjetos de cámara de 2 pocillos para inmunocitoquímica. Después de un cultivo durante toda la noche, las células se lavaron y el medio se reemplazó por un medio libre de suero complementado con insulina/transferrina/selenio (ITS, Sigma). Las

células se transfectaron durante 6 h con adenovirus AdLacZ o AdMas (1000 partículas virales/célula). Utilizando los adenovirus testigo que codifican “LacZ” (AdLacZ) y β-galactosidasa con tinción de miocitos infectados por AdLacZ, se determinó que el titulado viral de 1000 partículas virales por célula resultó en casi un 100% de eficiencia de infección sin citotoxicidad. A continuación se lavaron las células y se mantuvieron en un medio libre de suero con complementos para ensayos de fosfato de inositol o tinción inmunocitoquímica.

**Ejemplo 5.5: Análisis de expresión de Mas en corazón de rata y humano.**

**Ejemplo 5.5A: Inmunocitoquímica en miocitos ventriculares de rata neonatal** (**NRVM).** Los NRVM se colocaron en placas en portaobjetos de cámara de 2 pocillos y se infectaron con adenovirus como se describe anteriormente. Seis h después de la infección con adenovirus, las células se lavaron y luego se incubaron con vehículo o el agonista inverso de Mas AR244555 a 10 µM durante otras 42 h. Luego las células se fijaron con 3,7% de formaldehído, se lavaron con PBS, se permeabilizaron con 0,3% de Triton X-100 en PBS y se bloquearon con 10% de suero de cabra normal en PBS. Los sarcómeros de miocitos (F-actina) se tiñeron con Rodamina-Faloidina (Molecular Probes) y se visualizaron sobre un microscopio de fluorescencia Zeiss. El tamaño de las células se cuantificó mediante planimetría digital utilizando Adobe Photoshop.

**Ejemplo 5.5B: Aislamiento de ARN y PCR con transcripción inversa (RT-PCR) semi-cuantitativa.** El ARN total se preparó a partir de tejidos auriculares y ventriculares de rata utilizando reactivo TRIzol® (Invitrogen). La síntesis de ADNc de primera hebra se llevó a cabo utilizando el Sistema de Síntesis de Primera Hebra SuperScript III (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se llevó a cabo RT-PCR semicuantitativa para la expresión de Mas de rata (y gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) como testigo) utilizando Platinum® PCR SuperMix (Invitrogen). Los cebadores utilizados para Mas de rata son como se describe a continuación:

sentido: GTCGGGCGGTCATCATCTTCATA; y

anti-sentido: ACTCCCCCTGCGGTCCTCA.

La RT-PCR semicuantitativa para la expresión de ARNm de receptor Mas humano se llevó a cabo en un panel de ADNc cardiovascular humano (AMS Biotechnology) utilizando actina como testigo. Las secuencias de cebador Mas humano fueron:

sentido: ACGGGCCTCTATCTGCTGACG; y

anti-sentido: AAGGGTTGGCGCTACTGTTGATT.

**Ejemplo 5.5C: Inmunohistoquímica.** Tejidos de corazón enfriados rápidamente de ratas Sprague-Dawley macho fueron crioseccionadas a un espesor de 8 µm y almacenados a -80ºC. Las secciones se extrajeron del congelador y se dejaron hasta alcanzar temperatura ambiente. Las secciones se fijaron con acetona fría, se lavaron con PBS y se bloquearon con 10% de suero de cabra normal en PBS conteniendo 0,2% de Tween (PBST). Las secciones se incubaron con el anticuerpo Mas de conejo primario (Novus Biologicals), diluidas 1:100 en PBST conteniendo 1% de BSA durante toda la noche a 4ºC. La mitad de la solución de anticuerpo primaria fue preabsorbida durante 30 min a temperatura ambiente con 10 µg/mL (final) de péptido bloqueador de Mas (Novus Biologicals) y se aplicó a secciones testigo que se incubaron durante toda la noche a 4ºC. Las secciones se lavaron tres veces con PBST y luego se incubaron a temperatura ambiente durante 45 min con solución de anticuerpos secundaria compuesta por anticuerpo anticonejo de cabra Texas Red diluida 1:100 en PBST conteniendo 1% de BSA. Las secciones se lavaron luego con PBS y se montaron en portaobjetos de vidrio utilizando un reactivo Antifade complementado con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI; Invitrogen). Para experimentos de co-tinción, las secciones se tiñeron conocurrentemente con anticuerpo Mas y un anticuerpo de actina de músculo liso $\alpha$ conjugado por FITS (Sigma) o un anticuerpo del factor anti-Von Willbrand (VWF) (LifeSpan BioSciences). El análisis de inmunofluorescencia se llevó a cabo utilizando un microscopio de fluorescencia Zeiss.

También se utilizaron secciones del corazón ventriculares izquierdas (AMS Biotechnology) para detección inmunohistoquímica utilizando un kit de sustrato de DAB (Abcam). Brevemente, las secciones se fijaron con acetona, se lavaron con PBS y se bloquearon con 10% de suero de cabra normal en PBST. Las secciones se incubaron con el anticuerpo Mas primario diluido en 1:100 en PBST conteniendo 1% de BSA o solución de anticuerpo Mas primario pre-absorbida péptido bloqueador. Las secciones se incubaron durante toda la noche a 4ºC y luego se lavaron tres veces con PBST. Las secciones se incubaron durante 15 min en 0,3% de $H_2O_2$/PBS y se incubaron a temperatura ambiente durante 45 min con solución de anticuerpo secundario compuesta por anticuerpo anti-conejo de cabra conjugado por HRP diluido en 1:1000 en PBST conteniendo 1% de BSA. Después de lavarse con PBS, las secciones se tiñeron con Cromágeno de DAB (Abcam) durante 10 min y se contratiñeron con hematoxilina durante 1 min. Las secciones se lavaron luego con PBS y se deshidrataron con etanol antes de que se aplicaran medios de montaje y un cubreobjetos. El análisis de

inmunofluorescencia se llevó a cabo sobre un microscopio de fluorescencia Zeiss.

**RESULTADOS:** Se ha indicado que ARNm y proteína de Mas se expresan en corazón de rata y cardiomiocitos (Tallant *et*. *al*., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 289: H1560-H1566 (2005)). Para confirmar esto, se llevaron a cabo experimentos de RT-PCR y tinción inmunohistoquímica. La RT-PCR en corazón de rata reveló la expresión de ARNm en todas las cámaras (**Figura 26**). Se evaluó la expresión de proteína Mas en ventrículo izquierdo de rata mediante tinción inmunohistoquímica. La expresión de la proteína Mas se detectó en cardiomiocitos y arterias coronarias de corazón de rata. Como testigo para confirmar que la tinción fue específica para Mas, la solución de anticuerpos fue preabsorbida con una concentración molar igual del péptido inmunogénico correspondiente antes de incubarse con secciones del corazón. La cantidad de tinción se redujo considerablemente con preabsorción, verificando que el anticuerpo estaba reconociendo específicamente el epítopo Mas correcto. La cantidad de tinción se redujo considerablemente con preabsorción, verificando que el anticuerpo reconocía específicamente el epítopo Mas correcto. Para aclarar qué tipos celulares expresaron la proteína Mas en arterias coronarias, las secciones de ventrículo izquierdo se co-tiñeron concurrentemente con anticuerpos para Mas y actina de músculo liso $\alpha$ (un marcador para células de músculo liso) o con anticuerpos para Mas y Factor von Willibrand (un marcador para células endoteliales). La expresión de proteína Mas se superpuso con los marcadores para células de músculo liso y células endoteliales, indicando que Mas se expresó en ambos tipos celulares (**Figura 27**).

También se examinó el patrón de expresión del receptor Mas en corazón humano. El análisis RT-PCR con cebadores específicos del receptor Mas humano en un panel de ADNc cardiovascular humano demostró que el transcripto Mas de ARNm se detectó en las cuatro cámaras de corazón humano, ya que no se detectó en la placenta utilizando los mismos cebadores (**Figura 28**). La tinción inmunohistoquímica en secciones ventriculares izquierdas de humano utilizando un anticuerpo específico de Mas reveló la expresión de proteína Mas en cardiomiocitos (**Figura 29**, Panel **A**) y arterias coronarias (**Figura 29**, Panel **B**). La especificidad del anticuerpo Mas se verificó en experimentos testigos en los que la tinción se redujo mediante preincubación del anticuerpo con el péptido de bloqueo antes de la incubación con secciones tisulares (**Figura 29**, Paneles **C** y **D**).

**Ejemplo 5.6: Tamaño de infarto reducido en ratones Mas$^{-/-}$ después de lesión por isquemia/reperfusión.**

**Ejemplo 5.6A: Modelo de ligación de arteria coronaria.** La oclusión y reperfusión de la arteria coronaria se realizó en testigos de ratones knockout machos Mas ($Mas^{-/-}$) y tipo salvaje ($Mas^{+/+}$) o en ratas Sprague-Dawley macho como se registró anteriormente (Means *et*. *al*., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 292: H2944-H2951 (2007)). Brevemente, los ratones o ratas fueron anestesiados con una inyección intraperitoneal de pentobarbital (70 mg/kg) y se colocaron en posición supina bajo control de la temperatura corporal. Cada animal se intubó endotraquealmente y se ventiló con un volumen tidal de 0,8 mL a una tasa de 120 golpes/min (ratones) o 2,5 mL a una tasa de 70 golpes/min (ratas) mediante la utilización de un respirador para roedores (Harvard Apparatus). Después de la toracotomía izquierda, se pasó una sutura quirúrgica 8-0 (ratones) o 7-0 (ratas) por debajo de la arteria coronaria descendente anterior izquierda (LAD) en una posición a 2 mm del borde de la aurícula izquierda con la ayuda de un estereoscopio (Nikon). Se colocaron tubos PE-10 (1–2 mm de largo) a lo largo del recipiente como amortiguador y se fijó alrededor de los tubos para ocluir la LAD. Para los animales testigo con operación simulada, el procedimiento se llevó a cabo como se describió anteriormente salvo que la sutura no se fijó alrededor de la LAD para ocluir el vaso. La isquemia del miocardio se verificó mediante blanqueamiento del ventrículo izquierdo (LV) y mediante cambio en el electrocardiograma. Para inducir la lesión por isquemia/reperfusión y determinar el tamaño del infarto, se ocluyó la LAD durante 30 min y luego el corazón se reperfusionó durante 2 h. En experimentos utilizando ratas con Agonista inverso de Mas, se inyectó vehículo (20% de HPBCD) o agonista inverso de Mas (10 mg/kg) como un bolo a través de la vena yugular 10 min antes de isquemia o 3 min antes de reperfusión.

**Ejemplo 5.6B: Evaluación del área de LV en riesgo y tamaño del infarto.** Para estudios agudos, después de 2 h de reperfusión, la LAD volvió a ocluirse y se inyectó 5% de tinte azul Evans en la cavidad del LV con una aguja calibre 27 para definir la zona no isquémica (área azul). El corazón se escindió inmediatamente y se enjuagó en solución salina para eliminar el exceso de tinte y el LV se cortó transversalmente en cinco partes de igual espesor. Estas muestras se incubaron en 1% de cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio (TTC) que contenía solución amortiguadora de tris-HCl (pH 7,8) a 37ºC durante 2x10 min para teñir el miocardio viable (área roja). El área sin teñir (blanca) dentro del área roja definió el área que sufrió infarto. El área en riesgo (AAR, es decir, el área isquémica) se definió con el tejido infartado blanco más el tejido recuperado viable rojo. Cada corte fue fotografiado desde ambos lados utilizando un microscopio equipado con una cámara digital de alta resolución. El AAR, área infartada y el área total de LV

área se midieron mediante planimetría digital utilizando Adobe Photoshop. El tamaño del infarto se expresó como un porcentaje de área en riesgo. Para estudios a largo plazo, después de las mediciones de hemodinámica cardiovascular (ver más adelante) se cortó el LV transversalmente en cinco cortes de igual espesor y las secciones se tiñeron con la solución de TTC. El tamaño del infarto se expresó como una relación del área infartada con respecto al área total del LV.

**RESULTADOS: Tamaño reducido del infarto en ratones Mas$^{-/-}$ después de lesión por isquemia/reperfusión:** Para determinar si la activación del receptor Mas puede contribuir a la lesión por isquemia/reperfusión in vivo, se compararon ratones Mas$^{+/+}$ con Mas$^{-/-}$ utilizando un modelo bien establecido de lesión del miocardio por isquemia/reperfusión. El tamaño del infarto de miocardio se midió en corazones expuestos a 30 min de oclusión coronaria descendiente anterior izquierda con 2 h posteriores de reperfusión. El tamaño del infarto, expresado como el porcentaje del área en riesgo, disminuyó significativamente en ratones Mas$^{-/-}$ (34%) en comparación con ratones Mas$^{+/+}$ (47%) (**Figura 37**). De esta forma, la ablación genérica del receptor Mas proporciona protección contra lesión del miocardio por isquemia/reperfusión en el ratón.

**Reducción de la lesión del miocardio por isquemia/reperfusión mediante la inhibición farmacológica de Mas:** Se utilizó un abordaje farmacológico para verificar el rol de la vía de señalización de Mas-$G_q$ en la lesión del miocardio por isquemia/reperfusión. Dado que la actividad de Mas reducida en los ratones Mas$^{-/-}$ resultó en infartos más pequeños, se evaluó el agonista inverso de Mas AR244555 en un modelo de lesión por isquemia/reperfusión de rata in vivo. En estos estudios, se evaluó AR244555 utilizando dos protocolos; 1) administración i.v. de bolo, luego 30 min de isquemia con 2 h posteriores de reperfusión; y 2) 30 min de isquemia, luego administración de bolo i.v. durante 3 min con 2 h posteriores de reperfusión. El tratamiento con agonista inverso de Mas AR244555 redujo el tamaño del infarto a aproximadamente la mitad cuando se compara con tratamiento con vehículo en ambos protocolos (**Figura 38**). Estos resultados demuestran que el tratamiento con agonista inverso de Mas proporciona protección contra la lesión por isquemia/reperfusión y que el fármaco es efectivo cuando se administra antes de isquemia o inmediatamente antes de reperfusión.

**Ejemplo 5.7: Mediciones del flujo coronario ex vivo.** El flujo coronario se midió en ratones Mas$^{-/-}$ y Mas$^{+/+}$ macho y en ratas Sprague-Dawley macho utilizando Langendorff perfusionando los corazones aislados. Los corazones recién aislados se colocaron en un aparato Langendorff (Harvard Apparatus) y se

perfusionaron a una presión constante de 80 mmHg con una solución amortiguadora Krebs-Henseleit modificada (Sigma K3753) y se airearon con 95% de oxígeno y 5% de dióxido de carbono, pH 7,35-7,4. La temperatura se mantuvo a 37ºC rodeando el corazón con una cámara de vidrio con agua caliente. El flujo coronario se midió utilizando un sistema de medición de flujo (Harvard Apparatus) que incluye el medidor de flujo de tránsito y tiempo y una sonda de flujo construida en un bloque adaptador ubicado en el puerto de flujo de entrada perfusionado. Los datos se registraron continuamente utilizando un sistema de adquisición de datos ISOHEART (Harvard Apparatus). Después de un período de equilibro de 20-min, los compuestos Mas se agregaron al depósito de solución amortiguadora de perfusión en la concentración deseada (agonista AR234960 a 1 µM, o agonista inverso AR244555 a 5 µM) y el flujo coronario se registró durante 10 min.

Para determinar el rol de la vía de Mas-$G_q$-PLC para regular el flujo coronario, el agonista inverso de Mas AR244555 (5 µM) o el inhibidor de PLC U-73122 (0,5 µM) se agregó a la solución amortiguadora de perfusión durante 10 min y luego el agonista AR234960 (1 µM) se agregó a la solución amortiguadora de perfusión. El flujo coronario se registró durante otros 10 min. Los cambios en el flujo coronario inducido por AR234960 se calcularon como porcentaje del flujo coronario 10 min después del tratamiento con AR234960, con relación al flujo coronario medido inmediatamente antes de la adición de AR234960. El protocolo permitió la medición la actividad vasoconstrictora mediada por el agonista y representó cambios en el flujo coronario de referencia debido a un tratamiento solo con agonista inverso.

Para determinar si los cambios inducidos por el agonista Mas en el flujo coronario eran dependientes del endotelio, las respuestas en corazones perfusionados por Langendorff se midieron después de la eliminación química de endotelio con desoxicolato de sodio. Después de un período de equilibrio de 20-min, el desoxicolato de sodio se agregó a la solución amortiguadora de perfusión a 0,2 mg/mL durante 3 min y luego se lavó durante 10 min. Se agregaron los compuestos Mas y se registró el flujo coronario durante 10 min. Se utilizó Adenosina (1µM), un vasodilatador coronario que apunta al endotelio, como testigo para verificar la eliminación efectiva del endotelio.

Para experimentos de isquemia-reperfusión, corazones de rata perfusionados por Langendorff se equilibraron durante 20 min y se registró el flujo coronario de referencia durante 10 min. A continuación, todos los corazones se sometieron a 30 min de isquemia global deteniendo el flujo perfusionado y luego 30 min de reperfusión con vehículo (0,01% de DMSO), agonista de Mas

AR234960 (1 µM) o agonista inverso de Mas AR244555 (5 µM) añadidos a la solución amortiguadora de perfusión. La electrocardiografía se registró también de forma continua durante el período de observación a través de electrodos unidos directamente a la superficie de los ventrículos para detectar arritmias cardíacas durante reperfusión.

**RESULTADOS:** Dado que la expresión de Mas es enriquecida en arterias coronarias, el experimento se diseñó para determinar si el receptor Mas juega un rol en la regulación del flujo coronario. En corazones perfusionados aislados de ratones Mas knockout ($Mas^{-/-}$) y tipo salvaje ($Mas^{+/+}$) genéticamente alterados no hubo diferencia detectable en el flujo coronario en la línea de referencia (**Figura 34**) o después de la vasoconstricción con Ang II o endotelina-1 (los datos no se muestran). Sin embargo, el tratamiento de ratones $Mas^{+/+}$ con el agonista de Mas AR234960 resultó en una reducción significativa (64% de la línea de referencia) en el flujo coronario. Esta respuesta estuvo ausente en corazones $Mas^{-/-}$ (**Figura 34**), lo que indica que la disminución mediada por AR234960 en el flujo coronario depende del receptor Mas. También se observó una disminución del flujo coronario en corazones de ratas aisladas mediante el tratamiento con el agonista AR234960 (**Figura 35**). Más aun, el receptor agonista inverso de Mas AR244555 causó un leve pero significativo aumento del flujo coronario en corazones de ratas. El pre-tratamiento con el agonista inverso AR244555 impidió la disminución en el flujo coronario provocado por el agonista AR234960 (**Figura 35**). Estos datos demuestran que la estimulación del agonista del receptor Mas causa la vasoconstricción mientras que el tratamiento con agonista inverso revierte la vasoconstricción y promueve la dilatación de las arterias coronarias.

Para determinar si la disminución inducida por el agonista Mas en el flujo coronario fue mediada por el endotelio o mediada por músculo liso, el cambio en el flujo coronario se midió tras el tratamiento con desoxicolato de sodio, un químico que elimina la capa de endotelio que deja intacto el músculo liso. Para validar este procedimiento, se utilizó adenosina como testigo experimental dado que se conoce que causa la vasodilatación mediante la activación de receptores de adenosina A2 en células endoteliales (de Jong *et*. *al*. Pharmacol Ther 87: 141-149 (2000)). El aumento mediado por adenosina en el flujo coronario se abolió después del tratamiento con desoxicolato de sodio (los datos no se muestran), verificando la eliminación efectiva de endotelio. En contraste, la disminución mediada por AR234960 en el flujo coronario se preservó en corazones en los que se quitó el endotelio, (**Figura 35**), lo que indica que la vasoconstricción es mediada por receptores Mas en células de músculo liso. Para confirmar el rol de la señalización de $G_q$-PLC en la respuesta de vasoconstricción, se trataron los

corazones de rata aislados con un inhibidor de PLC (U-73122) antes del tratamiento con agonista de Mas AR234960. La inhibición de PLC bloqueo la disminución del flujo coronario provocado por AR234960 (**Figura 35**). Para examinar si la activación de Mas podría promover la lesión por reperfusión posterior a isquemia, se sometieron los corazones de rata perfusionados aislados a 30 min de isquemia global con posteriores 30 minutos de reperfusión. Durante la reperfusión, el flujo coronario en ratas tratadas con vehículo regresó inicialmente los valores de los niveles pre-isquemia pero luego los disminuyó progresivamente (**Figura 36**). El Tratamiento con el agonista de Mas AR234960 durante la reperfusión resultó en una tendencia hacia flujo coronario disminuido durante la reperfusión. En contraste, el tratamiento de los corazones con el agonista inverso de Mas AR244555 durante reperfusión resultó en un flujo coronario significativamente elevado en todos los puntos de tiempo durante la reperfusión en comparación con corazones tratados con vehículo. Estos resultados sugieren que en corazones de rata perfusionados aislados, la actividad del receptor Mas causa un flujo coronario reducido durante la reperfusión posterior a isquemia y que la inhibición de Mas durante la reperfusión puede aumentar significativamente el flujo coronario en estas condiciones.

Se registró también continuamente la electrocardiografía durante el período de observación para detectar las arritmias cardíacas durante la reperfusión. Dos de seis corazones (33,3%) en el grupo vehículo exhibieron arritmias ventriculares prolongadas (>10 min), principalmente fibrilación ventricular, durante la reperfusión. La frecuencia de las arritmias se aumentó a tres de siete corazones (42,9%) con tratamiento con el agonista de Mas AR234960. En contraste, no se observaron arritmias en los seis corazones tratados con el agonista inverso de Mas AR244555 durante la reperfusión.

**Ejemplo 5.8: Análisis estadístico.** Todos los datos se registraron como la media ± EEM. La significancia estadística entre los dos grupos se determinó utilizando prueba de *t* no pareada o utilizando ANOVA de una vía con posterior prueba post-hoc de Tukey para tres o más grupos. Un valor *p* de < 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

**Ejemplo 6: La expresión de Mas es regulada hacia arriba en macrófagos de ratón peritoneal provocados por tioglicolato luego de la estimulación con LPS**

**Animales:** Se albergaron ratones C57BL6 macho [25-30g] (Charles River Laboratories) a razón de tres por jaula y se mantuvieron en una habitación con humedad controlada bajo ciclos de 12:12 horas de luz/oscuridad. Todos los estudios de animales se realizaron de acuerdo con la Guía para el Cuidado y uso

de Animales de Laboratorio publicada por la Academia Nacional de Ciencias (1996). Todos los protocolos de estudio fueron evaluados y aprobados por Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales de Laboratorio Arena (IACUC) (IACUC). Se proporcionó agua y una dieta estándar ad libitum.

**Preparación de macrófagos peritoneales de tioglicolato:** Los ratones fueron inyectados intraperitonealmente con 5ml de 3% (p/v) de medio de tioglicolato de Brewers (Difco; esterilizado por autoclave). Durante aproximadamente 5 días, los macrófagos se cosecharon de la cavidad peritoneal de animales sacrificados inyectando la cavidad intacto con aproximadamente 5 mL de RPMI 1640 enfriada con hielo (+10% de suero de ternero fetal; PSN). Luego se recolectaron los macrófagos peritoneales mediante giros a 400 x g, 4ºC durante 5 minutos. Luego las células se sembraron en placas de 6 pocillos a 1,7 x $10^6$ células/ml (2 mL por placa) en medio de RPMI medio y se incubaron a 5% de CO2, 37ºC durante toda la noche.

**Tratamiento de macrófagos con LPS:** Después de colocarse en placas, durante toda la noche, los macrófagos se dejaron en el medio, o se trataron con 1µg/mL de lipopolisacárido (LPS; SigmaAldrich) durante 30, 60, 90, 120, 180, 240, o 360 minutos antes de cosecharse en TRIzol® (Invitrogen). Se preparó el ARNm utilizando el método de extracción de cloroformo de fenol y el ARNm inverso transcrito a ADNc para análisis por qPCR. Se llevó a cabo el análisis por qPCR para el receptor Mas y TNFα y se normalizó con respecto al gen doméstico beta actina.

TNFα de ratón (f) 5-CACCGTCAGCCATTTGC-3’

TNFα de ratón (r) 5’TTGACGGCAGAGAGGAGGTT-3’

TNFα de ratón (sonda) 6FAM-ATCTCATACCAGGAGAAAG-MGBNFQ

beta-actina de ratón (f) 5’-TCCTGGCCTCACTGTCCAC-3’

beta actina de ratón (r) 5’-GGGCCGGACTCATCGTACT-3’

sonda de beta actina de ratón VIC-CTGCTTGCTGATCCACATCTGCTGG

La expresión del gen Mas 1 se detectó utilizando un set de cebador/sonda Mm00434823 (Life Technologies).

**Resultados:** Los experimentos de triplicados combinados muestran que hay una expresión de línea de referencia del receptor Mas que alcanza su pico 1 hora después de la estimulación con LPS. Notoriamente, la expresión de Mas se correlaciona con la expresión de TNFα. Este experimento muestra que receptor Mas es regulado hacia arriba en los macrófagos en respuesta a la endotoxina LPS; ver La **Figura 39** y la **Figura 40**.

**Ejemplo 7: Agonistas inversos del receptor Mas suprimen la expresión de TNFα inducida por LPS en ratones.**

La administración sistémica de endotoxina, tal como lipopolisacárido (LPS), es un modelo de animal común para sepsis ya que induce citoquinas proinflamatorias tales como TNFα, que se correlacionan con la gravedad de la enfermedad (Rittirsch *et*. *al*., J. Leukocyte biology. 81:137-143 (2007)).

**Animales:** Ratones C57BL6 macho [25-30g] (Charles River Laboratories) fueron albergados a razón de tres por jaula y se mantuvieron en una sala con humedad controlada bajo ciclos de 12:12 horas de luz/oscuridad. Todos los estudios de animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio publicada por la Academia Nacional de Ciencias (1996). Todos los protocolos de estudio fueron revisados y aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales de Laboratorio Arena (IACUC). Se proporcionó agua y una dieta estándar ad libitum.

**Modelo de LPS para inducción de sepsis:** Los ratones se trataron por vía intravenosa con 20% de DMSO (vehículo), 1, 3 o 10 mg/kg del **Compuesto 170** en 20% de DMSO. De forma alternativa, los animales se trataron con 1 mg/kg de IB-MECA en 0,1% de DMSO como testigo positivo (n=6 per grupo). Una hora después del tratamiento con el fármaco, los animales recibieron 500µg de LPS intraperitonealmente. Los animales sangraron 75 minutos después del tratamiento con LPS y la sangre se centrifugó para quitar el suero. Se llevó a cabo un análisis ELISA para TNFα de ratón (Invitrogen) en muestras diluidas a 1:50 el día siguiente.

**Resultado:** La supresión de la inducción de TNFα con el **Compuesto 170** fue significativa para controlar a los animales tratados en las dosis de 10 y 3 mg/kg. La dosis de 10 mg/kg no fue estadísticamente diferente al testigo positivo IB-MECA. Este experimento demuestra que los Agonistas inversos de Mas pueden suprimir el TNFα inducido por LPS; ver la **Figura 41**.

**Ejemplo 8: Los agonistas inversos del receptor Mas suprimen la inflamación de las patas en el modelo de inflamación de las patas inducida por carragenina.**

El modelo de inflamación de las patas inducida por carragenina está asociado con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias tales como TNFα, que alcanzan su pico luego de 3 inyecciones de carragenina (Lorman *et*. *al*., *J. Pain* 8(2):127-36 (2007)).

**Animales**: Se albergaron ratas Sprague Dawley macho (Harlan Laboratories) a razón de tres por jaula y se mantuvieron en una sala con humedad controlada bajo 12:12 horas de luz/oscuridad. Todos los estudios de animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio publicada por la Academia Nacional de Ciencias (1996).

Todos los protocolos de estudio fueron revisados y aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales de Laboratorio Arena (IACUC). Se proporcionó agua y una dieta estándar ad libitum.

**Tratamiento con fármacos**: De forma ciega y aleatorizada, las ratas fueron dosificadas intraperitonealmente con un agonista inverso del receptor Mas (AR305352, *N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,6-difluorobenzamida, ver Zhang, T., *et*. *al*., *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H299-H311, (2012)) a 1, 3 y 10 mg/kg, 20% de HPCD o 2 mg/kg de dexametasona, 30 minutos antes de inyección de 100µl de solución salina o 100µg de λ-carragenina en la planta de la pata izquierda o derecha de animales anestesiados. La diferencia en el ancho de la planta de la pata se midió utilizando un calibre a 1, 2, 3, 6 y 24 horas post-inyección.

**Resultados:** Experimentos duplicados con el agonista inverso del receptor Mas, AR305352, demostraron que el pre-tratamiento con Agonistas inversos de Mas suprime la inflamación de la planta de las patas de manera dependiente de dosis en todos los puntos para las dosis de 3 y 10 mg/kg hasta 24 horas. El testigo positivo, 2 mg/kg de dexametasona, inhibió la inflamación a partir de las 3 horas, lo que es consistente con su farmacocinética. Este experimento demuestra que los agonistas inversos de Mas pueden suprimir la inflamación en el modelo de planta de la plata inducida carragenina; ver La **Figura 42**.

**Ejemplo 9: El agonista inverso de Mas** (**Compuesto 170) puede proteger a los riñones sometidos a lesión por isquemia y reperfusión.**

**Animales:** Se mantuvieron ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories) en una sala con humedad controlada bajo ciclos de 12:12 horas de luz/oscuridad. Todos los estudios de animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio publicada por la Academia Nacional de Ciencias (1996). Se proporcionó agua y una dieta estándar ad libitum.

**Modelo de lesión por isquemia-reperfusión:** Las ratas fueron anestesiadas con pentobarbital (70 mg/kg). Se mantuvo la temperatura corporal normal colocando a los animales en almohadillas térmicas hasta que se recuperaran de la anestesia. Luego de una incisión abdominal de línea media, se localizó el pedículo renal izquierdo y se disecaron la arteria y vena renales. Se colocó una pinza microvascular atraumática y la arteria renal izquierda se ocluyó durante 45 minutos. Después de la inspección en busca de signos de isquemia, la herida se cubrió con un algodón impregnado en PBS. Después de soltar la pinza, se inspeccionó la restauración del flujo sanguíneo visualmente y la herida

se cerró con grampas quirúrgicas y el animal se dejó recuperarse. 24 horas después del final de la isquemia, la recolectó la sangre y los marcadores de la función renal, se midió la creatina y nitrógeno ureico en sangre (BUN).

**Tratamiento de animales con un agonista inverso de Mas** (**Compuesto 170):** 15 minutos antes de la oclusión de la arteria renal se administró vehículo (20% de hidroxipropil-β-ciclodextrina) o una dosis de carga de 6,26 mg/kg de agonista inverso de Mas (**Compuesto 170)** i.v. con una posterior dosis de mantenimiento i.v. de 1,64 mg/kg/h que duró 2 horas después de quitar la pinza de la arteria renal. Se administró un péptido testigo renoprotector, péptido natriurético auricular (ANP, 0,2 µg/kg/min) mediante infusión i.v. continua que comenzó 15 minutos antes de la oclusión de la arteria renal y duró 2 horas luego de que se quitara la pinza de la arteria renal, ver La **Figura 43** para protocolo.

**Resultados:** Los datos demuestran que la administración del Agonista inverso de Mas, **Compuesto 170,** mejora la función renal en comparación con el tratamiento con vehículo según se midió mediante los niveles de creatinina en sangre (**Figura 44**) y BUN (**Figura 45**). El grado de protección renal es en la misma actividad en comparación con ANP que se conoce que es renoprotector en este modelo (Chujo, K. *et. al*., *J. Biosci. Bioeng.* Jun, 109(6):526-30 (2010)) y en estudios clínicos humanos (Nigwekar, S. U., *Cochrane Database Syst. Rev.* Oct 7, (4):CD006028 (2009)).

**Ejemplo 10: El agonista inverso del receptor Mas** (**Compuesto 170) reduce el daño cerebral en un modelo de apoplejía en rata.**

**Animales**: Se albergaron ratas Sprague Dawley macho (Charles River Laboratories) a razón de tres por jaula y se mantuvieron en una sala con humedad controlada bajo ciclos de 12:12 horas de luz/oscuridad. Los estudios de animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Guía para el Cuidado y el Uso de Animales de Laboratorio publicada por la Academia Nacional de Ciencias (1996). Todos los protocolos de estudio fueron revisados y aprobados por el Comité Institucional para el Uso y Cuidado de los Animales de Arena Pharmaceuticals (IACUC). Se proporcionó agua y una dieta estándar ad libitum.

**Modelo de rata de Isquemia cerebral/Apoplejía transitoria:** Las ratas se anestesiaron con pentobarbital (70 mg/kg). Se mantuvo la temperatura corporal normal colocando a los animales en almohadillas térmicas. Se realizó una incisión en el cuello de línea media y los tejidos blandos se separados, y se expuso la arteria carótida externa (ECA) y la arteria carótida interna (ICA). La ECA se ligó con una sutura de seda 5-0 y la ICA se bloqueó temporalmente mediante una grapa microvascular. Se realizó una incisión alrededor del área de

la pata trasera izquierda y exponiendo la vena femoral. Una sutura de nylon de monofilamento 3-0 de 30-mm de largo recubierta con 0,1% de poli-lisina se insertó en la cavidad de la ICA a través de una pequeña incisión aproximadamente 4-mm próxima a la bifurcación de la carótida. El filamento se hizo avanzar 18-22 mm desde el comienzo de la bifurcación de la carótida para bloquear el origen de la arteria cerebral media de la derecha (MCA) para el tiempo de isquemia designado. La reperfusión se obtuvo extrayendo el filamento oclusor al final de la MCA. Después de la oclusión, los tejidos alrededor del cuello se cerraron con una sutura de seda 4-0 (Eticon, 1677G). La piel alrededor del cuello se cerró con grapas metálicas y el área de corte se trató con yodo. Al final el período de reperfusión (por ejemplo 24h) las ratas fueron anestesiadas con Nembutal (70 mg/kg) y se extrajeron los cerebros. Luego se seccionaron los cerebros coronalmente con una navaja de corte a intervalos de 2-mm y se incubaron durante 60 min en 2% de solución de cloruro de 2,3,5 trifeniltetrazolio (TTC) a 37ºC durante la tinción vital. Se midió el Área total (WA) y el área de infarto (IA) para cada sección coronal. El daño al cerebro se determinó mediante IA/(IA+WA). Ver la **Figura 46** para protocolo.

**Tratamiento de animales con agonistas inversos de Mas:** Una dosis en bolo i.v. de vehículo (20% hidroxipropil-β-ciclodextrina) o 3 mg/kg de agonista inverso de Mas (**Compuesto 170)** se administró 1 min antes de la oclusión de MCA o al inicio de la reperfusión. Un fármaco neuroprotector conocido, Tacrolimus (FK506, 0,32 mg/min bolo i.v.), se administró de la misma forma que un control positivo (Bochelen D. *et*. *al*., *J Pharmacol Exp Ther.* Feb, 288(2):653-9 (1999)).

**Resultado:** la inhibición de la señalización de Mas-proteína G con el agonista inverso de Mas (**Compuesto 170)** redujo el daño cerebral asociado con lesión isquémica transitoria en la rata (**Figura 47**).

Los expertos en la técnica reconocerán que pueden realizarse distintas modificaciones, adiciones y sustituciones en los ejemplos ilustrativos proporcionados en la presente sin apartarse del espíritu de la invención y, por lo tanto, se consideran dentro del alcance de la invención

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

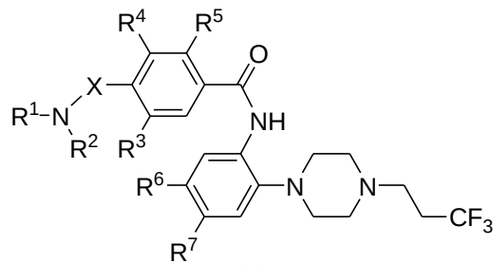
# CAPÍTULO REIVINDICATORIO QUE CONTIENE LAS MODIFICACIONES HECHAS EN FASE INTERNACIONAL INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

## REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

**Lo que se reivindica es:**

**1.** Un compuesto que se selecciona de compuestos de Fórmula (**I**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**I**)

en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$; o X está ausente;

$R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno; y

(A) $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi;

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno; o

(B) $R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno; o

(C) $R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

**2.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi;

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno.

**3.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-

oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, piperidina-4-carbonilo, 2-aminociclohexanocarbonilo, morfolina-2-carbonilo, 3-aminopropanoilo, 2-aminoacetilo, 4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 2-aminopropanoilo, 2-amino-3-hidroxipropanoilo, 2-hidroxiacetilo, tiomorfolina-3-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo, 2,4-dihidroxipirimidina-5-carbonilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 6-hidroxinicotinoilo, 2-hidroxinicotinoilo, 2,6-dihidroxiisonicotinoilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carbonilo, 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo, 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoilo, 3-carboxipropanoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 6-hidroxipicolinoilo, 4-metilmorfolina-2-carbonilo, 4-etilmorfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carbonilo, 4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carbonilo, 4-etilmorfolina-3-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carbonilo, 4-etiltiomorfolina-3-carbonilo, 3-hidroxipropanoilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 3-hidroxipentanoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoilo, 4-hidroxibutanoilo, 2-etil-2-hidroxibutanoilo, 2-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-ciclohexil-2-hidroxiacetilo, 3-hidroxi-3-metilbutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acetilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 2-(piperidin-2-il)acetilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 3-(dimetilamino)propanoilo, 2-(pirrolidin-3-il)acetilo, 3-(piperidin-1-il)propanoilo, 4-aminociclohexanocarbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, 3-(dietilamino)propanoilo, 2-(4-aminociclohexil)acetilo, 3-morfolinopropanoilo, 1-metilpiperidina-4-carbonilo, 3-aminociclohexanocarbonilo, 2-amino-4-carboxibutanoilo, 4-amino-4-carboxibutanoilo, 3-aminociclopentanocarbonilo, 1-metilpiperidina-3-carbonilo, 2-(piperidin-3-il)acetilo, azetidina-3-carbonilo, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(piperazin-1-il)acetilo, 2-(3-aminopirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetilo, 2-(4-

propilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetilo, 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetilo, 2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(3-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina-1-carbonilo, 2-amino-4-metilpentanoilo, 2-amino-3-cianopropanoilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2,4-diamino-4-oxobutanoilo, 3-amino-2-hidroxipropanoilo, 2-hidroxipropanoilo, 5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo, piperazina-1-carbonilo, 4-etilpiperazina-1-carbonilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-aminopiperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 3-aminopirrolidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-carbamoilpiperazina-1-carbonilo, 3-oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-carboxiazetidina-1-carbonilo, 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-cianopiperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 2-oxopirrolidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acetilo, 4-(*terc*-

butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carbonilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acetilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carbonilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoilo y 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo;

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y *terc*-butilo; y

$R^3$ se selecciona de: H y cloro.

**4.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo,

1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo y 2-hidroxiciclopentilo;

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y *terc*-butilo; y

$R^3$ se selecciona de: H y cloro.

**5.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: heteroarilo y heterociclilo, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, amino, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, carboxamida, carboxilo, dialquil$C_2$-$C_6$amino, dialquil$C_2$-$C_6$carboxamida, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo, heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, hidroxilo, hidroxiheterociclilo y oxo, en donde dicho alquilo $C_1$-$C_6$ y alquil$C_1$-$C_6$carboxamida se sustituye cada uno opcionalmente por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: carboxilo, hidroxilo y oxo; y

$R^3$ se selecciona de: H y halógeno.

**6.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-

diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, 3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo y 4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo; y

$R^3$ es H.

**7.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

**8.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, butir-1-ilo, 2-etilbutanoilo, tiofeno-2-carbonilo, nicotinoilo y 2-ciclopentilacetilo; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

**9.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde X es $CH_2$.

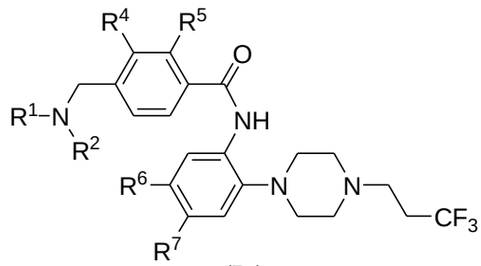
**10.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde $R^4$ se selecciona de: H, fluoro y cloro.

**11.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde $R^5$ se selecciona de: H y fluoro.

**12.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde $R^6$ se selecciona de: H y cloro.

**13.** El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde $R^7$ se selecciona de: bromo y cloro.

**14.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ic**)

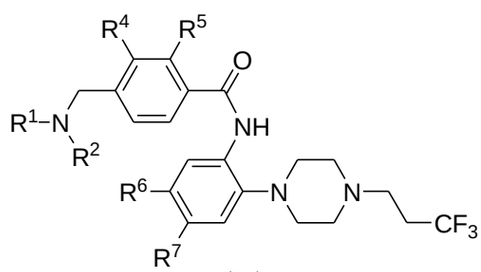
en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquilo$C_3$-$C_7$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$, heterociclilo y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilamino, amino-alcoxi$C_1$-$C_6$, alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$carboxamida, alquil$C_1$-$C_6$sulfinilo, amino, carboxamida, carboxilo, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, imino, oxo, fenilo y fosfonooxi;

$R^2$ se selecciona de: H y alquilo$C_1$-$C_6$, en donde dicho alquilo$C_1$-$C_6$ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: hidroxilo y ciano; y

$R^4$, $R^5$, $R^6$ y $R^7$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

**15.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ic**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ic**)

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, etilo, 2-hidroxietilo, 3-(1*H*-imidazol-1-il)propilo, 4-metilpiridin-3-ilo, metilo, 2-cianoetilo, 2-amino-2-oxoetilamino, (1-metilpiperidin-4-il)metilo, cianometilo, 1-amino-1-oxopropan-2-ilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 1-hidroxi-4-metilpentan-2-ilo, 2-(1*H*-imidazol-5-il)etilo, (1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metilo, 2-carbamoilciclohexilo, 3-hidroxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 1,3-dihidroxipropan-2-ilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, 2-oxoazepan-3-ilo, 2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-

ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 2-hidroxipropilo, 2-hidroxipiridin-3-ilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)etilo, 1-hidroxipropan-2-ilo, 1,3-dihidroxi-2-(hidroximetil)propan-2-ilo, 2-acetamidoetilo, 1-hidroxibutan-2-ilo, 2-(1-metilpirrolidin-2-il)etilo, 2-(dimetilamino)etilo, 2-morfolinoetilo, 1-etil-2-oxoazepan-3-ilo, 3-(dimetilamino)tetrahidrotiofen-3-il)metilo, 2-(dietilamino)etilo, 1-hidroxi-3-metilpentan-2-ilo, 5-aminopentilo, 3-amino-1-imino-3-oxopropilo, (1-hidroxiciclohexil)metilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)etilo, 2-metil-2-(piperidin-1-il)propilo, bencilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo, 3-hidroxibutilo, 1-amino-3-metil-1-oxobutan-2-ilo, 2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 1,3-dihidroxibutan-2-ilo, 2-morfolino-2-oxoetilo, 2-(dimetilamino)-2-(piridin-3-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 3-amino-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 4-amino-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo, 2-hidroxiciclopentilo, piperidina-4-carbonilo, 2-aminociclohexanocarbonilo, morfolina-2-carbonilo, 3-aminopropanoilo, 2-aminoacetilo, 4-hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 2-aminopropanoilo, 2-amino-3-hidroxipropanoilo, 2-hidroxiacetilo, tiomorfolina-3-carbonilo, pirrolidina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)acetilo, 2-(dimetilamino)acetilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-carbonilo, 6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-carbonilo, 2,4-dihidroxipirimidina-5-carbonilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 4-aminotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-(3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 6-hidroxinicotinoilo, 2-hidroxinicotinoilo, 2,6-dihidroxiisonicotinoilo, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahidropirimidina-4-carbonilo, 5-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonilo, 3-(3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoilo, 3-carboxipropanoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 6-hidroxipicolinoilo, 4-metilmorfolina-2-carbonilo, 4-etilmorfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-2-carbonilo, 4-(3,3-dimetilbutil)morfolina-2-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)morfolina-3-carbonilo, 4-etilmorfolina-3-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)tiomorfolina-3-carbonilo, 4-etiltiomorfolina-3-carbonilo, 3-hidroxipropanoilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 3-hidroxipentanoilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoilo, 4-hidroxibutanoilo, 2-etil-2-hidroxibutanoilo, 2-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-ciclohexil-2-hidroxiacetilo, 3-hidroxi-3-metilbutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)-4-

hidroxipirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)tiomorfolina-3-carbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-2-il)acetilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 2-(piperidin-2-il)acetilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 3-(dimetilamino)propanoilo, 2-(pirrolidin-3-il)acetilo, 3-(piperidin-1-il)propanoilo, 4-aminociclohexanocarbonilo, pirrolidina-3-carbonilo, 3-(dietilamino)propanoilo, 2-(4-aminociclohexil)acetilo, 3-morfolinopropanoilo, 1-metilpiperidina-4-carbonilo, 3-aminociclohexanocarbonilo, 2-amino-4-carboxibutanoilo, 4-amino-4-carboxibutanoilo, 3-aminociclopentanocarbonilo, 1-metilpiperidina-3-carbonilo, 2-(piperidin-3-il)acetilo, azetidina-3-carbonilo, 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(piperazin-1-il)acetilo, 2-(3-aminopirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)morfolino)acetilo, 2-(4-propilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(2-carbamoilpirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(4-hidroxipiperidin-1-il)acetilo, 2-(2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-il)acetilo, 2-(hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-il)acetilo, 2-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(3-oxopiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-carbamoilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(3-metilpiperidin-1-il)acetilo, 2-(4-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(4-etilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)acetilo, 2-(3-hidroxipirrolidin-1-il)acetilo, 2-(2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)acetilo, 2-(3-carbamoilpiperidin-1-il)acetilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidina-1-carbonilo, 2-amino-4-metilpentanoilo, 2-amino-3-cianopropanoilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2,4-diamino-4-oxobutanoilo, 3-amino-2-hidroxipropanoilo, 2-hidroxipropanoilo, 5-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbonilo, piperazina-1-carbonilo, 4-etilpiperazina-1-carbonilo, 1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-aminopiperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 3-aminopirrolidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-carbamoilpiperazina-1-carbonilo, 3-oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(2-hidroxietil)piperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-carboxiazetidina-1-carbonilo, 4-(3-hidroxipropil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-cianopiperidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 2-oxopirrolidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-4-carbonilo,

2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidina-3-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)piperidina-1-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)morfolina-2-carbonilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-hidroxipropanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxipropanoilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carbonilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)tetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 4-*terc*-butoxi-4-oxobutanoilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-oxopirrolidin-1-il)acetilo, 4-amino-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxobutanoilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)acetilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-3-carbonilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexil)acetilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclohexanocarbonilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-carboxibutanoilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarbonilo, 2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-3-il)acetilo, 1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidina-3-carbonilo, 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)pirrolidin-1-ilo, 2-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazin-1-il)acetilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metilpentanoilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cianopropanoilo y 4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo;

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo, isopropilo, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo y *terc*-butilo;

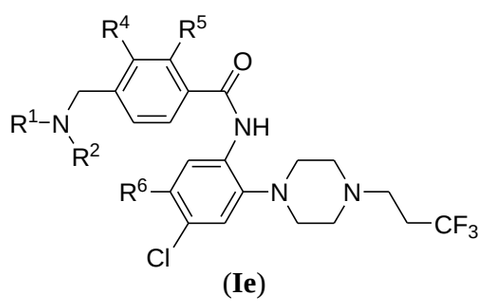
$R^4$ se selecciona de: H, fluoro y cloro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^6$ se selecciona de: H, fluoro y cloro; y

$R^7$ se selecciona de: bromo y cloro.

**16.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ie**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:




(**Ie**)

en donde:

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo que se selecciona de: 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, 3-

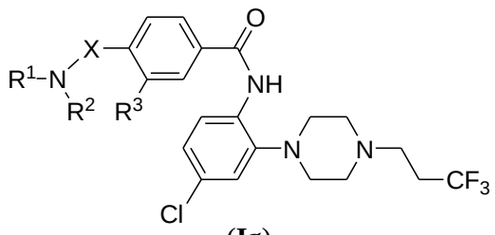
hidroxipirrolidin-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilo, hexahidropirrolo[1,2-a]pirazin-2(1*H*)-ilo, 4-etilpiperazin-1-ilo, piperidin-1-ilo, 1*H*-imidazol-1-ilo, morfolino, 4-metilpiperazin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, 1*H*-1,2,4-triazol-1-ilo, 1*H*-pirazol-1-ilo, 1*H*-pirrol-1-ilo, 2*H*-tetrazol-5-ilo, piperazin-1-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-1-ilo, 4-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2-carbamoilpirrolidin-1-ilo, 2-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperazin-1-ilo, 3-oxopiperazin-1-ilo, 4-(2-ciclohexiletil)piperazin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[4,4]nonan-2-ilo, 3-(metilsulfonil)pirrolidin-1-ilo, 6,7-dihidro-1*H*-imidazo[4,5-c]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 3-aminopirrolidin-1-ilo, 2-metilpiperazin-1-ilo, 3-aminopiperidin-1-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, 2-carbamoilpiperidin-1-ilo, 5,6-dihidropirimidin-1(4*H*)-ilo, 4-hidroxi-2-(metoxicarbonil)pirrolidin-1-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-(2-(piridin-2-il)etil)piperazin-1-ilo, 3-hidroxipiperidin-1-ilo, 3-(dietilcarbamoil)piperidin-1-ilo, 2,3,4,6,7,8-hexahidro-1*H*-pirimido[1,2-a]pirimidin-1-ilo, 4-ciclopentilpiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, 2-(pirrolidin-1-ilmetil)pirrolidin-1-ilo, 4-morfolinopiperidin-1-ilo, 4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-ilo, 4-oxopiperidin-1-ilo, 4-acetilpiperazin-1-ilo, 1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperidin-1-ilo, 2-(hidroximetil)morfolino, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-hidroxiazetidin-1-ilo, 4-hidroxi-1,4'-bipiperidin-1'-ilo, 3-(hidroximetil)piperidin-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 5-oxo-1,4-diazepan-1-ilo, 4-(2-hidroxietil)piperidin-1-ilo, 3-(carboximetil)pirrolidin-1-ilo, 2,7-diazaspiro[3,5]nonan-2-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-carboxipiperidin-1-ilo, 2-(carboximetil)morfolino, 2-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxipiperazin-1-ilo, 4-(carboximetil)piperazin-1-ilo, 2-carboxi-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 2-carbamoilpiperazin-1-ilo, 2-(metilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(2-hidroxietilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 2-(1-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)piperazin-1-ilo, 3-carbamoilpiperidin-1-ilo, 4-carbamoilpiperidin-1-ilo, 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo, 2,6-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-ilo, 3-metil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo y 4-isobutil-2,5-dioxoimidazolidin-1-ilo;

$R^4$ se selecciona de: H y fluoro;

$R^5$ se selecciona de: H y fluoro; y

$R^6$ se selecciona de: H y cloro.

**17.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ig**)

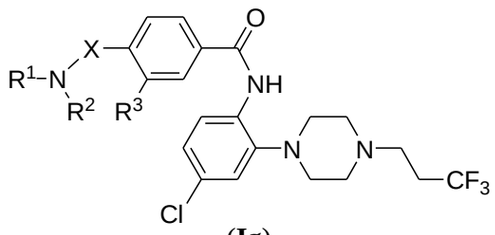
en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$;

$R^1$ se selecciona de: H, alquilo$C_1$-$C_6$, alquil$C_1$-$C_6$-O-alquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: alcoxi$C_1$-$C_6$carbonilo, alquilsulfonilo$C_1$-$C_6$, carboxamida, ciano, dialquil$C_2$-$C_6$amino, e hidroxilo; y

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

**18.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ig**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ig**)

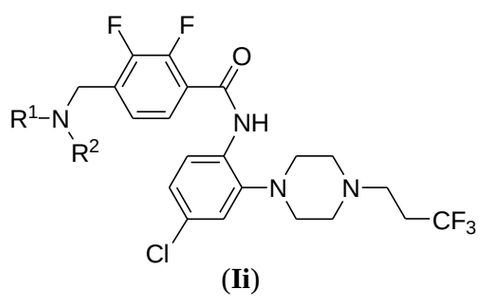
en donde:

X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$;

$R^1$ se selecciona de: H, metilo, butilo, 3-hidroxipropilo, 3,3-dimetilbutilo, (tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metilo, 2-metoxietilo, 3-amino-3-oxopropilo, 2-hidroxietilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-amino-2-oxoetilo, cianometilo, 2-etoxietilo, 2-(dietilamino)etilo, 2-(metilsulfonil)etilo, butir-1-ilo, 2-etilbutanoilo, tiofeno-2-carbonilo, nicotinoilo y 2-ciclopentilacetilo;

$R^2$ y $R^3$ juntos forman $CH_2$.

**19.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ii**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



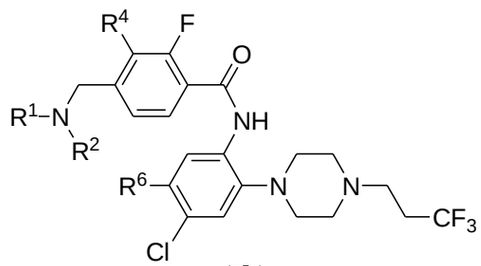
(**Ii**)

en donde:

$R^1$ se selecciona de: H, 2-hidroxietilo, 2-cianoetilo, 1,1-dioxo-tetrahidrotiofen-3-ilo, 2-carbamoilciclohexilo, 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 2-hidroxiciclohexilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, 1-carboxi-2-hidroxietilo, (2*H*-tetrazol-5-il)metilo, 3-oxo-2,3-dihidroisoxazol-5-il)metilo, carboximetilo, 3-carboxipropilo, 2-carboxietilo, 3-amino-1-carboxi-3-oxopropilo, 1-carboxi-3-metilbutilo, 1,3-dicarboxipropilo, 2-carboxipropan-2-ilo, 4-carboxi-1-metoxi-1-oxobutan-2-ilo, 3-carboxi-1-metoxi-1-oxopropan-2-ilo, 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxipropilo, 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-carboxietilo, 3-amino-1-carboxipropilo, 2-amino-1-carboxietilo, 5-carboxipentilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-carbamoilciclopentilo y 2-hidroxiciclopentilo; y

$R^2$ se selecciona de: H, etilo, metilo y 2-hidroxietilo.

**20.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:




(**Ik**)

en donde:

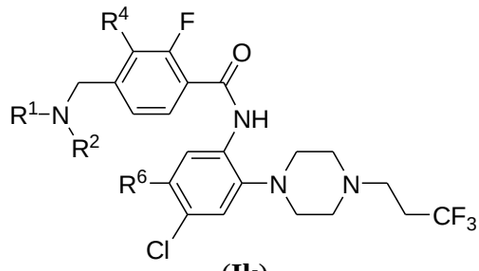
$R^1$ se selecciona de: alquilo$C_1$-$C_6$, cicloalquil$C_4$-$C_{13}$alquilo, heteroarilalquilo$C_1$-$C_6$ y heterociclil-alquilo$C_1$-$C_6$, cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: amino, carboxamida, hidroxilo, hidroxi-alquilo$C_1$-$C_6$, oxo y fosfonooxi; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido por uno o más oxo sustituyentes; y

$R^4$ y $R^6$ se selecciona cada uno independientemente de: H y halógeno.

**21.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ik**)

en donde:

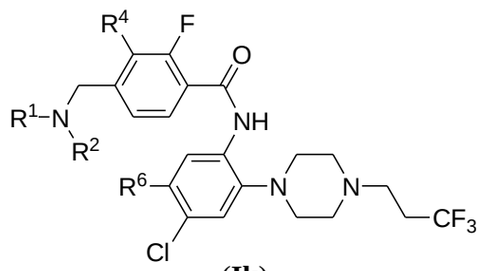
$R^1$ se selecciona de: etilo, propan-1-ilo, propan-2-ilo, butan-1-ilo, isobutilo, morfolin-2-ilmetilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, (4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metilo, piridin-3-ilmetilo, pirazin-2-ilmetilo, ciclohexilmetilo, 4-metilpentilo, pirrolidin-1-ilmetilo, (1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-il)metilo, piperidin-1-ilmetilo, piperazin-1-ilmetilo, azetidin-1-ilmetilo y (morfolin-4-il)metilo; cada uno opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes que se seleccionan de: amino, carboxamida, hidroxilo, hidroximetilo, oxo y fosfonooxi; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo piperazinilo opcionalmente sustituido por uno o más oxo sustituyentes; y

$R^4$ y $R^6$ se selecciona cada uno independientemente de: H, fluoro y cloro.

**22.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de compuestos de Fórmula (**Ik**) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(**Ik**)

en donde:

$R^1$ se selecciona de: 1-amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilo, 1-amino-1-oxo-3-(fosfonooxi)propan-2-ilo, 2-hidroxiacetilo, morfolina-2-carbonilo, 2-(morfolin-4-il)acetilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonilo, 2-hidroxinicotinoilo, 5-hidroxipirazina-2-carbonilo, 4-hidroxiciclohexanocarbonilo, 2-hidroxi-2-metilpropanoilo, 1-hidroxiciclopropanocarbonilo, 3-hidroxibutanoilo, 2-hidroxi-4-metilpentanoilo, 3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoilo, 4-(hidroximetil)ciclohexanocarbonilo, 4-(fosfonooxi)ciclohexanocarbonilo, 2-(fosfonooxi)acetilo, 4-amino-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carbonilo, 2-hidroxipropanoilo, 3-hidroxipirrolidina-1-carbonilo, 4-(hidroximetil)piperidina-1-carbonilo, 3-hidroxiazetidina-1-carbonilo, 2-carbamoilpirrolidina-1-carbonilo, 3-

oxopiperazina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo, 2-(hidroximetil)morfolina-4-carbonilo, 3-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 4-hidroxipiperidina-1-carbonilo, 3-(fosfonooxi)pirrolidina-1-carbonilo y 3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carbonilo; y

$R^2$ es H; o

$R^1$ y $R^2$ junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos forman un grupo 3-oxopiperazin-1-ilo;

$R^4$ se selecciona de: H y fluoro; y

$R^6$ se selecciona de: H y cloro.

**23.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxiacetamido)metil)benzamida (Compuesto 270);

(*S*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 271);

(*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 272);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-morfolinoacetamido)metil)benzamida (Compuesto 277);

*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-3-carboxamida (Compuesto 283);

*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-hidroxinicotinamida (Compuesto 288);

*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-5-hidroxipirazina-2-carboxamida (Compuesto 294);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-2-metilpropanamido)metil)benzamida (Compuesto 310);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((1-hidroxiciclopropanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 311);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 312);

(*R*)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida (Compuesto 313);

(*S*)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxibutanamido)metil)benzamida (Compuesto 315);

(*R*)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxi-4-metilpentanamido)metil)benzamida (Compuesto 322);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanamido)metil)benzamida (Compuesto 326);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 329);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 330);

(1*r*,4*r*)-4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato (Compuesto 381);

2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-2-oxoetil dihidrogenofosfato (Compuesto 382);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((4-(hidroximetil)ciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 385);

4-amino-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-1,1-dioxotetrahidro-2*H*-tiopiran-4-carboxamida (Compuesto 388);

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((2-hidroxipropanamido)metil)benzamida (Compuesto 391);

(1*s*,4*s*)-4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato (Compuesto 392);

(*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 406);

*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxamida (Compuesto 407);

(*S*)-$N^1$-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida (Compuesto 408);

*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-oxopiperazina-1-carboxamida (Compuesto 412);

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 413);

*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxiazetidina-1-carboxamida (Compuesto 415);

*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)morfolina-4-carboxamida (Compuesto 416);

*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 424);

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 425);

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 436);

(*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-hidroxipiperidina-1-carboxamida (Compuesto 437);

(*S*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 438);

(*R*)-*N*-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)-3-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxamida (Compuesto 439);

(*S*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil) pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato (Compuesto 440); y

(*R*)-1-(4-(4-Cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil) pirrolidin-3-il dihidrogenofosfato (Compuesto 441).

**24.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona de los siguientes compuestos y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 76);

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170);

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4,5-dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 185);

*N*-(4,5-Dicloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-((3-oxopiperazin-1-il)metil)benzamida (Compuesto 188);

(*R*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 247);

(*S*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 249); y

(*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 250).

**25.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).

**26.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2-fluorobenzamida (Compuesto 76).

**27.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*R*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 250).

**28.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).

**29.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-3-Amino-2-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilamino)-3-oxopropil dihidrogenofosfato (Compuesto 249).

**30.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 271).

**31.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*R*)-*N*-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencil)morfolina-2-carboxamida (Compuesto 272).

**32.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexanocarboxamido)metil)benzamida (Compuesto 312).

**33.** El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(1*r*,4*r*)-4-(4-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenilcarbamoil)-2,3-difluorobencilcarbamoil)ciclohexil dihidrogenofosfato (Compuesto 381).

**34.** Una forma cristalina del compuesto de acuerdo con la reivindicación 25 que se selecciona del siguiente compuesto y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hidroxi-1-oxopropan-2-ilamino)metil)-*N*-(4-cloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropil)piperazin-1-il)fenil)-2,3-difluorobenzamida (Compuesto 170).

**35.** Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34.

**36.** Un producto farmacéutico que se selecciona de: una composición farmacéutica, una formulación, una forma de dosificación unitaria y un kit, comprendiendo cada uno un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34.

**37.** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

**38.** Un método para preparar una composición farmacéutica que comprende el paso de mezclar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, o una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34 y un portador farmacéuticamente aceptable.

**39.** Un método para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37.

**40.** Un método para el tratamiento de: un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo, lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario, lesión por isquemia-reperfusión de

miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario, un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo, un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo, arritmia en un individuo, arritmia inducida por isquemia-reperfusión, lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo, lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, o un trastorno inflamatorio en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37.

**41.** Un método para: reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo, reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo, proporcionar neuroprotección en un individuo, o proporcionar protección renal en un individuo que comprende administrar a dicho individuo que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37.

**42.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; o una composición de acuerdo con la reivindicación 35; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

**43.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; o una composición de acuerdo con la reivindicación 35; en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de: un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo, lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario, lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario, un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo, un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo, arritmia en un individuo, arritmia inducida por isquemia-reperfusión, lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo, lesión de

cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, o un trastorno inflamatorio en un individuo.

**44.** El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; o una composición de acuerdo con la reivindicación 35; en la fabricación de un medicamento para: reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo, reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo, proporcionar neuroprotección en un individuo, o proporcionar protección renal en un individuo.

**45.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37; para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

**46.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37; para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por el receptor Mas.

**47.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37; para su uso en un método de tratamiento de: un trastorno aliviado por vasodilatación en un individuo, lesión por isquemia-reperfusión durante y/o después de cirugía de bypass coronario, lesión por isquemia-reperfusión de miocardio durante y/o después de cirugía de bypass coronario, un trastorno aliviado por la inhibición de la señalización de calcio en células en un individuo, un trastorno aliviado por la corrección de la manipulación inapropiada de calcio por células en un individuo, arritmia en un individuo, arritmia inducida por isquemia-reperfusión, lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo, lesión de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, muerte celular de cardiomiocitos inducida por reperfusión en un individuo, o un trastorno inflamatorio en un individuo.

**48.** Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 34; una composición de acuerdo con la reivindicación 35; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 36; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 37; para su uso en un método para: reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre en un individuo, reducir lesiones provocadas por la formación de coágulos de sangre después de angioplastia en un individuo, proporcionar neuroprotección en un individuo, o proporcionar protección renal en un individuo.

**49.** Un método de acuerdo con la reivindicación 39; un uso de acuerdo con la reivindicación 42; un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 46; una composición de acuerdo con la reivindicación 46; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 46; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46; en donde dicho trastorno mediado por el receptor Mas se selecciona de: enfermedad coronaria, aterosclerosis, isquemia, lesión por reperfusión, lesión por reperfusión posterior a cardioplegia, lesión por reperfusión posterior a angioplastia, angina de pecho, infarto de miocardio, fenómeno de no reflujo hipertensión, hipertensión pulmonar, ansiedad, ataque isquémico transitorio, disfunción eréctil, colitis isquémica, isquemia mesentérica, isquemia aguda de las extremidades, decoloración de la piel causada por flujo sanguíneo reducido a la piel, estenosis de la arteria renal, hipertensión renovascular, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica y nefropatía diabética.

**50.** Un método de acuerdo con la reivindicación 39; un uso de acuerdo con la reivindicación 42; un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 46; una composición de acuerdo con la reivindicación 46; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 46; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46; en donde dicho trastorno mediado por el receptor Mas se selecciona de: accidente cerebrovascular, ataque cerebral, neuroprotección, isquemia cerebral (trombótica, embólica e hipoperfusión), isquemia cerebral focal o multifocal, isquemia cerebral global, lesión cerebral isquémica, daño cerebral isquémico agudo, lesión cerebral isquémica aguda, infarto cerebral, lesión cerebral por reperfusión, hipoxia cerebral, lesión cerebral por reperfusión, lesión neuronal por reperfusión, trastornos neurológicos isquémicos, daño cerebral isquémico, hipoxia cerebral, isquemia cerebral, lesión isquémica cerebral, lesión cerebral hipóxico-isquémica, lesión cerebral anóxica, daño cerebral anóxico, encepalopatía anóxica, depresión isquémica subcortical, enfermedad de moyamoya y paro cardiorespiratorio.

**51.** Un método de acuerdo con la reivindicación 39; un uso de acuerdo con la reivindicación 42; un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 46; una composición de acuerdo con la reivindicación 46; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 46; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46; en donde dicho trastorno mediado por el receptor Mas se selecciona de: nefropatía, síndrome nefrótico, nefropatía por obstrucción, nefropatía obstructiva, nefropatía diabética, hipertensión renal, hipertensión renovascular, isquemia renal, lesión isquémica renal, lesión renal por isquemia-reperfusión, lesión renal por reperfusión, lesión renal aguda, lesión renal aguda, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal aguda, necrosis tubular aguda, nefropatía por contraste, enfermedad renal crónica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia renal crónica, enfermedad renal en etapa terminal, insuficiencia renal en etapa terminal, glomerulosclerosis focal y segmentaria, glomerulonefritis, diabetes y enfermedad renal de pacientes diabéticos, diabetes insípida, enfermedad de Fabry, glomerulosclerosis focal y segmentaria, esclerosis focal, glomerulosclerosis focal, síndrome de Gitelman, enfermedades glomerulares, presión arterial alta y enfermedad renal, nefropatía por IgA (enfermedad de Berger), nefritis intersticial, lupus, hipertensión maligna, poliangiitis microscópica (PAM), preeclampsia, poliarteritis, proteinuria, estenosis de la arteria renal, infarto renal, nefropatía de reflujo, crisis renal esclerodérmica, esclerosis tuberosa y nefropatía relacionada con warfarina.

**52.** Un método de acuerdo con la reivindicación 39; un uso de acuerdo con la reivindicación 42; un compuesto de acuerdo con la reivindicación 46; una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 46; una composición de acuerdo con la reivindicación 46; un producto farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 46; o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 46; en donde dicho trastorno mediado por el receptor Mas es lesión de miocardio inducida por reperfusión en un individuo.

**53.** Un método de acuerdo con la reivindicación 40; un uso de acuerdo con la reivindicación 43; un compuesto de acuerdo con la reivindicación 47; una forma cristalina de acuerdo con 47; una composición de acuerdo con la reivindicación 47; un producto farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 47; o una composición farmacéutica de acuerdo con 47; en donde dicho trastorno inflamatorio se selecciona de: un trastorno mediado por TNFα, enfermedad inflamatoria del intestino (EII), inflamación, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriática, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis no reumatoide crónica, osteoporosis/resorción ósea, choque séptico, choque endotóxico, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión,

enfermedad coronaria, vasculitis, amiloidosis, esclerosis múltiple, sepsis, uveítis recurrente crónica, infección por virus de la hepatitis C, malaria, colitis ulcerosa, caquexia, plasmocitoma, endometriosis, enfermedad de Behcet, granulomatosis de Wegenrer, enfermedades autoinmunes tales como enfermedad de Crohn, psoriasis o espondilitis anquilosante, inmunodeficiencia, inmunodeficiencia variable común (IDCV), enfermedad injerto contra huésped crónica, trauma y rechazo al transplante, síndrome de distrés respiratorio del adulto, fibrosis pulmonar, cáncer de ovario recurrente, enfermedad linfoproliferativa, mieloma múltiple refractario, trastorno mieloproliferativo, diabetes, diabetes juvenil, meningitis, trastornos de hipersensibilidad de la piel de tipo retardado, enfermedad de Alzheimer, lupus eritematoso sistémico y asma alérgica.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Wytenburg, Wilhelmus Johannes
Mewburn Ellis LLP
33 Gutter Lane
London
EC2V 8AS
ROYAUME UNI

Received with thanks
27 JAN 2014
MEWBURN ELLIS LLP

# PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71 1)

| | |
|---|---|
| Date of mailing *(day/month/year)* | 24 01 2014 |
| Applicant's or agent's file reference<br>WJW/FP6902043 | **IMPORTANT NOTIFICATION** |

| International application No | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/US2012/063793 | 07 11 2012 | 08 11 2011 |

Applicant
Arena Pharmaceuticals, Inc

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)) Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims

| Name and mailing address of the international preliminary examining authority | Authorized Officer |
|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 - 0<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Pfitzner, Gabriele<br>Tel +49 89 2399-8032 |

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference<br>WJW/FP6902043 | **FOR FURTHER ACTION** | See Form PCT/IPEA/416 |
|---|---|---|
| International application No<br>PCT/US2012/063793 | International filing date *(day/month/year)*<br>07 11 2012 | Priority date *(day/month/year)*<br>08 11 2011 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>INV C07D241/04 | | |
| Applicant<br>Arena Pharmaceuticals, Inc. | | |

1 This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet

3 This report is also accompanied by ANNEXES, comprising

a ☒ *(sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 28 sheets, as follows

- ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46 5, 66 8, 70 16, 91 2, and Section 607 of the Administrative Instructions)
- ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66 4bis, 70 2(e), 70 16 and 91 2)
- ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No I and the Supplemental Box (see Rule 70 16(b))

b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3*bis* of Annex C of the Administrative Instructions)

4 This report contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I Basis of the report
- ☐ Box No II Priority
- ☐ Box No III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI Certain documents cited
- ☐ Box No VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII Certain observations on the international application

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 06 06 2013 | 24 01 2014 |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel +49 89 2399 - 0<br>Fax +49 89 2399 - 4465 | Authorized officer<br>Baston, Eckhard<br>Telephone No +49 89 2399-8229 |

**Box No. I Basis of the report**

1 With regard to the **language**, this report is based on

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of

- ☐ international search (under Rules 12 3(a) and 23 1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12 4(a))
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55 2(a) and/or 55 3(a) and (b))

2 With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*·

**Description, Pages**

1-226 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-53 filed with the letter of 05-06-2013

**Drawings, Sheets**

1/49-49/49 as originally filed

☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3 ☐ The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*·
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*

4 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70 2(c) and (c-bis))

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*

5 ☐ This report has been established

- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66 1(d-bis) and 70 2(e))
- ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66 4bis and 70 2(e))

6 ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis 8(b) and (c))

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1 Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes | Claims | 1-53 |
| | No | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes | Claims | 1-53 |
| | No. | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes | Claims | 1-53 |
| | No | Claims | |

2 Citations and explanations (Rule 70.7)

**see separate sheet**

**Item V**

Reference is made to the following documents:

D1 WO 99/65874 A1 (WAKAMOTO PHARMA CO LTD [JP]; OHTAKE YASUHIRO [JP]; KAWANO KATSUHIRO [J) 23 December 1999 (1999-12-23)

D2 CHAPPELL, MARK C.: "Emerging Evidence for a functional Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas receptor Axis: More Than Regulation of Blood Pressure",
HYPERTENSION,
vol. 50, 2007, pages 596-599,

The present application is directed to compounds of formula I which are believed to act as modulators of G-coupled receptors and which are believed to be suitable for the treatment of diseases of the heart or the brain.

The compounds are characterized by a central phenyl-carbamoyl-phenyl moiety to which a piperazine heterocycle substituted by a $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is attached. No document of the prior art reveals compounds bearing these specific structural features. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The problem to be solved may be seen in the provision of alternative modulators of G-coupled receptors which have a potential utility for the treatment of various diseases like heart diseases including hypertension. D1 and D2 of the prior art do not suggest the now claimed compounds and are also structurally remote in that e.g. no $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is suggested. The claimed subject-matter is thus non-obvious in the light of the prior art. The description reveals sufficient experimental data which render credible that the problem posed has been solved.

The requirements of Art. 33(3) PCT are met.

The functional definition relating to a Mas-receptor-mediated disorder present in claim 39 is not clear since no well defined pathological condition is mentioned (Art. 6 PCT).

The category of claims 42-50 is not clear (Art. 6 PCT).

Claims 39-41 and 49-53 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not

recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

MewburnEllis LLP

European Patent Attorneys
European Trade Mark Attorneys
European Design Attorneys
Chartered Patent Attorneys

33 Gutter Lane
London EC2V 8AS

Tel +44 (0)20 7776 5300
Fax +44 (0)20 7776 5399
mail@mewburn com

Partners
Roger Calderbank
Patrick Stoner
Seán Walton
Nigel Hackney
Simon Kiddle
Adnan Brasnett
Roger Grimshaw
Simon Kremer
Joanna Cripps
Robert Watson
Christopher Denison
Nicholas Sutcliffe
Sofia Arenal
Matthew Naylor
Stephen Carter
Stephen Gill
Wilhelmus Wytenburg
Graham Forrest
Richard Clegg
Rachel Oxley
Rebecca Tollervey
Jeremy Webster
Richard Johnson
Hilary King
Lindsey Woolley
Simon Parry
Kerry Moroney
Sam Bailey
Graeme Moore
Stephen Hodsdon
Christopher Casley
Jonathan Wills

Qualified Staff
Robert Andrews
Julie Carlisle
Michael Foster
Rachel Gee
Katherine Green
Edmund Harrison
Susan Harrison
Emily Hayes
Sheila Hill
Sean Jauss
Tanis Kerrstead
Nicola Kimblin
Andy King
James Leach
Joseph Lenthall
June Lyons
Stephen Michell
Kathryn Nicholls
Frances Salisbury
Matthew Smith
Ian Stuart
Laurence Toime
Rachel White

Consulting Partners
Ian Armitage
Hugh Paget

www mewburn com

European Patent Office
D-80298 Munich
GERMANY

05 June 2013

**BY COURIER**

**BEFORE THE EUROPEAN PATENT OFFICE (EPO)**
**ACTING AS THE**
**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION AUTHORITY (IPEA)**

Dear Sirs

**International Patent Application No PCT/US2012/063793**
**Applicant: Arena Pharmaceuticals, Inc.**
**Our reference: WJW/FP6902043 (199.WO1)**

This letter accompanies the Chapter II Demand filed in connection with this application.

***Fees***

Please deduct the following fees from my firm's deposit account number 2805.0013 under reference number **36287**:

| | | |
|---|---|---|
| PCT Preliminary Examination Fee | Eur | 1850.00 |
| PCT Handling Fee | Eur | 165.00 |
| TOTAL: | Eur | 2015.00 |

If any additional fees are required so that this Chapter II Demand is deemed to be filed, then the EPO is authorised to deduct such fees from my firm's deposit account number 2805.0013 under reference number **36287**.

***Enclosures***

Filed herewith are:
(a) replacement pages 227-250 of the claims (claims 1-53) (24 pages).
(b) "Guide to the Amended Claims filed under Article 34 PCT - June 2013" (21 pages).

***Amendments***

Please cancel all previous claims and substitute new claims 1-53 filed herewith.

The relationship between the new claims and the original PCT claims is shown in the enclosed "Guide".

Briefly:

- new claims 1-22 are identical to original claims 1-22.
- new claims 23, 24, and 25 correspond to original claims 23, 24, and 25, and have been amended to include compound numbers for improved clarity.
- new claims 26-33 have been added, each related to a particular compound.
- new claims 34-51 correspond to original claims 26-43, and have been renumbered and amended to revise the claim dependency.
- new claim 52 has been added, directed to a particular indication.
- new claim 53 corresponds to original claim 44, and has been renumbered and amended to revise the claim dependency.
- several minor typographical errors has been corrected in new claim 53.

For the avoidance of doubt, it is hereby stated that any subject-matter that is no longer encompassed by the amended claims has not been abandoned. The applicant reserves the right to pursue some or all of such subject-matter in this international application, in one or more corresponding national/regional phase applications, or in one or more continuation or divisional applications thereof.

***Cited Documents***

The following documents were cited in the International Search Report (ISR), each in "Category A" for "document[s] defining the general state of the art which [are] not considered to be of particular relevance".

| | |
|---|---|
| D1 | WO 99/65874 A1 - Wakamoto Pharma Co Ltd - 23 December 1999. |
| D2 | Chappell, 2007, Hypertension, Vol. 50, pp. 595-599. |

Each of documents D1 and D2 was published before the earliest priority date of the present application (08 June 2011).

***Novelty***

The Examiner has acknowledged that all of the original PCT claims are novel in view of the cited documents.

> The present application is directed to compounds of formula I which are believed to act as modulators of G-coupled receptors and which are believed to be suitable for the treatment of diseases of the heart or the brain.
>
> The compounds are characterized by a central phenyl-carbamoyl-phenyl moiety to which a piperazine heterocycle substituted by a $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is attached. No document of the prior art reveals compounds bearing these specific structural features. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The amended claims are also novel in view of the cited documents.

***Inventiveness***

The Examiner has acknowledged that all of the original PCT claims are inventive in view of the cited documents.

> The problem to be solved may be seen in the provision of alternative modulators of G-coupled receptors which have a potential utility for the treatment of various diseases like heart diseases including hypertension. D1 and D2 of the prior art do not suggest the now claimed compounds and are also structurally remote in that e.g. no $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is suggested. The claimed subject-matter is thus non-obvious in the light of the prior art. The description reveals sufficient experimental data which render credible that the problem posed has been solved.
>
> The requirements of Art. 33(3) PCT are met.

The amended claims are also inventive in view of the cited documents.

***Additional Objections - 1***

The Examiner has commented on the phrase "a Mas receptor-mediated disorder" used in original PCT claim 31 (new claim 39):

> The functional definition relating to a Mas-receptor-mediated disorder present in claim 31 has to be replaced by well defined pathological conditions (Art. 6 PCT).

As this objection will not be relevant in all jurisdictions, it is not addressed at this time.

MewburnEllis LLP



***Additional Objections - 2***

The Examiner has commented on the claims encompassing "methods of treatment" (original PCT claims 31-33 and 41-44; new claims 39-41 and 49-52):

> Claims 31-33 and 41-44 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

As this objection will not be relevant in all jurisdictions, it is not addressed at this time.

***Closing Remarks***

It is requested that an International Preliminary Report on Patentability (IPRP/Chapter II) be issued indicating that all claims are novel, inventive, and industrially applicable.

Yours faithfully

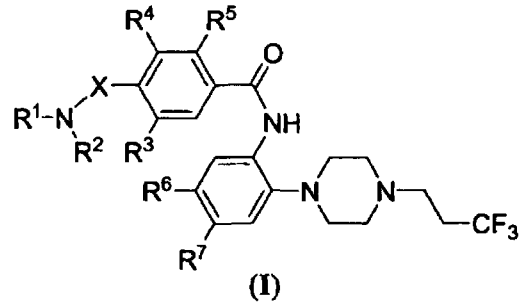
Wilhelmus J Wytenburg
APPOINTED AGENT
MEWBURN ELLIS LLP

Encs. As above.

WJW/wjw

CLAIMS

1. A compound selected from compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(I)

wherein:

X is $CH_2$ or $CH_2CH_2$; or X is absent;

$R^4$, $R^5$, $R^6$, and $R^7$ are each selected independently from: H and halogen; and

(A) $R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, amino-$C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfinyl, amino, carboxamide, carboxyl, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, imino, oxo, phenyl, and phosphonooxy;

$R^2$ is selected from: H and $C_1$-$C_6$ alkyl, wherein said $C_1$-$C_6$ alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydroxyl and cyano; and

$R^3$ is selected from: H and halogen; or

(B) $R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a group selected from: heteroaryl and heterocyclyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfonyl, amino, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, carboxamide, carboxyl, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, $C_2$-$C_6$ dialkylcarboxamide, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, hydroxyl, hydroxyheterocyclyl, and oxo, wherein said $C_1$-$C_6$ alkyl and $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide are each optionally substituted with one or more substituents selected from: carboxyl, hydroxyl, and oxo; and

$R^3$ is selected from: H and halogen; or

(C) $R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, amino-$C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfinyl, amino, carboxamide, carboxyl, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, imino, oxo, phenyl, and phosphonooxy; and

$R^2$ and $R^3$ together form $CH_2$.

2. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, amino-$C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfinyl, amino, carboxamide, carboxyl, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, imino, oxo, phenyl, and phosphonooxy;

$R^2$ is selected from: H and $C_1$-$C_6$ alkyl, wherein said $C_1$-$C_6$ alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydroxyl and cyano; and

$R^3$ is selected from: H and halogen.

3. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ is selected from: H, ethyl, 2-hydroxyethyl, 3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl, 4-methylpyridin-3-yl, methyl, 2-cyanoethyl, 2-amino-2-oxoethylamino, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, cyanomethyl, 1-amino-1-oxopropan-2-yl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl, 1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl, 2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl, (1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl, 2-carbamoylcyclohexyl, 3-hydroxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 1-amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl, 2-hydroxycyclohexyl, 2-oxoazepan-3-yl, 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-hydroxypropyl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 1-hydroxypropan-2-yl, 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-yl, 2-acetamidoethyl, 1-hydroxybutan-2-yl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-morpholinoethyl, 1-ethyl-2-oxoazepan-3-yl, 3-(dimethylamino)tetrahydrothiophen-3-yl)methyl, 2-(diethylamino)ethyl, 1-hydroxy-3-methylpentan-2-yl, 5-aminopentyl, 3-amino-1-imino-3-oxopropyl, (1-hydroxycyclohexyl)methyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-methyl-2-(piperidin-1-yl)propyl, benzyl, 2-(methylsulfinyl)ethyl, 2-(azepan-1-yl)ethyl, 3-hydroxybutyl, 1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl, 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 1,3-dihydroxybutan-2-yl, 2-morpholino-2-oxoethyl, 2-(dimethylamino)-2-(pyridin-3-yl)ethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-amino-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 4-amino-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethyl, (2*H*-tetrazol-5-yl)methyl, 3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)methyl, carboxymethyl, 3-carboxypropyl, 2-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropyl, 1-carboxy-3-methylbutyl, 1,3-dicarboxypropyl, 2-carboxypropan-2-yl, 4-carboxy-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl, 3-carboxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxypropyl, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxypropyl, 2-amino-1-carboxyethyl, 5-carboxypentyl, 1-amino-1-oxo-3-(phosphonooxy)propan-2-yl, 2-carbamoylcyclopentyl, 2-hydroxycyclopentyl, piperidine-4-carbonyl, 2-aminocyclohexanecarbonyl, morpholine-2-carbonyl, 3-aminopropanoyl, 2-aminoacetyl,

4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl, 2-aminopropanoyl, 2-amino-3-hydroxypropanoyl, 2-hydroxyacetyl, thiomorpholine-3-carbonyl, pyrrolidine-2-carbonyl, 2-(morpholin-4-yl)acetyl, 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)acetyl, 2-(dimethylamino)acetyl, 3-oxo-2,3-dihydroisoxazole-5-carbonyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carbonyl, 2,4-dihydroxypyrimidine-5-carbonyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-carbonyl, 4-aminotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl, 2-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetyl, 6-hydroxynicotinoyl, 2-hydroxynicotinoyl, 2,6-dihydroxyisonicotinoyl, 2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carbonyl, 5-hydroxy-1-methyl-1*H*-pyrazole-3-carbonyl, 3-(3-hydroxyisoxazol-4-yl)propanoyl, 3-carboxypropanoyl, 5-hydroxypyrazine-2-carbonyl, 6-hydroxypicolinoyl, 4-methylmorpholine-2-carbonyl, 4-ethylmorpholine-2-carbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine-2-carbonyl, 4-(3,3-dimethylbutyl)morpholine-2-carbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)morpholine-3-carbonyl, 4-ethylmorpholine-3-carbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)thiomorpholine-3-carbonyl, 4-ethylthiomorpholine-3-carbonyl, 3-hydroxypropanoyl, 4-hydroxycyclohexanecarbonyl, 3-hydroxypentanoyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, 1-hydroxycyclopropanecarbonyl, 3-hydroxybutanoyl, 3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoyl, 4-hydroxybutanoyl, 2-ethyl-2-hydroxybutanoyl, 2-hydroxycyclohexanecarbonyl, 2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl, 3-hydroxy-3-methylbutanoyl, 2-hydroxy-4-methylpentanoyl, 1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl, 4-(*tert*-butoxycarbonyl)thiomorpholine-3-carbonyl, 2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)acetyl, 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoyl, 2-(piperidin-2-yl)acetyl, 4-(hydroxymethyl)cyclohexanecarbonyl, 3-(dimethylamino)propanoyl, 2-(pyrrolidin-3-yl)acetyl, 3-(piperidin-1-yl)propanoyl, 4-aminocyclohexanecarbonyl, pyrrolidine-3-carbonyl, 3-(diethylamino)propanoyl, 2-(4-aminocyclohexyl)acetyl, 3-morpholinopropanoyl, 1-methylpiperidine-4-carbonyl, 3-aminocyclohexanecarbonyl, 2-amino-4-carboxybutanoyl, 4-amino-4-carboxybutanoyl, 3-aminocyclopentanecarbonyl, 1-methylpiperidine-3-carbonyl, 2-(piperidin-3-yl)acetyl, azetidine-3-carbonyl, 2-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl, 2-(piperazin-1-yl)acetyl, 2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(2-(hydroxymethyl)morpholino)acetyl, 2-(4-propylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)acetyl, 2-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)acetyl, 2-(2-carbamoylpyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl, 2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetyl, 2-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetyl, 2-(3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-methylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(4-methylpiperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetyl, 2-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(3-methylpiperidin-1-yl)acetyl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(3-carbamoylpiperidin-1-yl)acetyl,

4-(phosphonooxy)cyclohexanecarbonyl, 2-(phosphonooxy)acetyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine-1-carbonyl, 2-amino-4-methylpentanoyl,
2-amino-3-cyanopropanoyl, 4-amino-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
2,4-diamino-4-oxobutanoyl, 3-amino-2-hydroxypropanoyl, 2-hydroxypropanoyl,
5-(hydroxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl, piperazine-1-carbonyl,
4-ethylpiperazine-1-carbonyl, 1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl,
4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl, 3-aminopiperidine-1-carbonyl,
3-hydroxyazetidine-1-carbonyl, 3-aminopyrrolidine-1-carbonyl,
2-carbamoylpyrrolidine-1-carbonyl, 4-(dimethylamino)piperidine-1-carbonyl,
4-carbamoylpiperazine-1-carbonyl, 3-oxopiperazine-1-carbonyl,
2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl, 2-(2-hydroxyethyl)piperidine-1-carbonyl,
2-(hydroxymethyl)morpholine-4-carbonyl, 3-carboxyazetidine-1-carbonyl,
4-(3-hydroxypropyl)piperidine-1-carbonyl, 3-hydroxypiperidine-1-carbonyl,
4-cyanopiperidine-1-carbonyl, 2-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl,
4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-oxopyrrolidine-1-carbonyl,
3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl, 3-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl,
3-(phosphonooxy)pyrrolidine-1-carbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carbonyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-cyclohexanecarbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-3-carbonyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)piperidine-1-carbonyl,
4-(*tert*-butoxycarbonyl)morpholine-2-carbonyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoyl, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)acetyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-hydroxypropanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carbonyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
4-*tert*-butoxy-4-oxobutanoyl,
2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetyl,
4-amino-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-oxobutanoyl,
2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)acetyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-carbonyl,
2-(4-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexyl)acetyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-carboxybutanoyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-carboxybutanoyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopentanecarbonyl,
2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)acetyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidine-3-carbonyl,
2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl,
2-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetyl,

2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-methylpentanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-cyanopropanoyl, and
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl;

$R^2$ is selected from: H, ethyl, methyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, and *tert*-butyl; and

$R^3$ is selected from: H and chloro.

4. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ is selected from: H, ethyl, 2-hydroxyethyl, 3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl, 4-methylpyridin-3-yl, methyl, 2-cyanoethyl, 2-amino-2-oxoethylamino, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, cyanomethyl, 1-amino-1-oxopropan-2-yl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl, 1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl, 2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl, (1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl, 2-carbamoylcyclohexyl, 3-hydroxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 1-amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl, 2-hydroxycyclohexyl, 2-oxoazepan-3-yl, 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-hydroxypropyl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 1-hydroxypropan-2-yl, 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-yl, 2-acetamidoethyl, 1-hydroxybutan-2-yl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl, 2-(dimethylamino)ethyl, 2-morpholinoethyl, 1-ethyl-2-oxoazepan-3-yl, 3-(dimethylamino)tetrahydrothiophen-3-yl)methyl, 2-(diethylamino)ethyl, 1-hydroxy-3-methylpentan-2-yl, 5-aminopentyl, 3-amino-1-imino-3-oxopropyl, (1-hydroxycyclohexyl)methyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl, 2-methyl-2-(piperidin-1-yl)propyl, benzyl, 2-(methylsulfinyl)ethyl, 2-(azepan-1-yl)ethyl, 3-hydroxybutyl, 1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl, 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 1,3-dihydroxybutan-2-yl, 2-morpholino-2-oxoethyl, 2-(dimethylamino)-2-(pyridin-3-yl)ethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl, 3-amino-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 4-amino-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethyl, (2*H*-tetrazol-5-yl)methyl, 3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)methyl, carboxymethyl, 3-carboxypropyl, 2-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropyl, 1-carboxy-3-methylbutyl, 1,3-dicarboxypropyl, 2-carboxypropan-2-yl, 4-carboxy-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl, 3-carboxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxypropyl, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxypropyl, 2-amino-1-carboxyethyl, 5-carboxypentyl, 1-amino-1-oxo-3-(phosphonooxy)propan-2-yl, 2-carbamoylcyclopentyl, and 2-hydroxycyclopentyl;

$R^2$ is selected from: H, ethyl, methyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, and *tert*-butyl; and

$R^3$ is selected from: H and chloro.

5. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a group selected from: heteroaryl and heterocyclyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfonyl, amino, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, carboxamide, carboxyl, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, $C_2$-$C_6$ dialkylcarboxamide, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, hydroxyl, hydroxyheterocyclyl, and oxo, wherein said $C_1$-$C_6$ alkyl and $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide are each optionally substituted with one or more substituents selected from: carboxyl, hydroxyl, and oxo; and

$R^3$ is selected from: H and halogen.

6. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a group selected from: 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl, 4-ethylpiperazin-1-yl, piperidin-1-yl, 1*H*-imidazol-1-yl, morpholino, 4-methylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 1*H*-pyrazol-1-yl, 1*H*-pyrrol-1-yl, 2*H*-tetrazol-5-yl, piperazin-1-yl, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl, 4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl, 2-carbamoylpyrrolidin-1-yl, 2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl, 4-carbamoylpiperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl, 4-(2-cyclohexylethyl)piperazin-1-yl, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl, 3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl, 6,7-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4*H*)-yl, 2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl, 3-aminopyrrolidin-1-yl, 2-methylpiperazin-1-yl, 3-aminopiperidin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 2-carbamoylpiperidin-1-yl, 5,6-dihydropyrimidin-1(4*H*)-yl, 4-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl, 3-(diethylcarbamoyl)piperidin-1-yl, 2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-1-yl, 4-cyclopentylpiperazin-1-yl, 1,4-oxazepan-4-yl, 2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl, 4-morpholinopiperidin-1-yl, 4-(cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, 4-acetylpiperazin-1-yl, 1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl, 2-(hydroxymethyl)morpholino, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl, 4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 5-oxo-1,4-diazepan-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl, 3-(carboxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl, 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(carboxymethyl)piperazin-1-yl, 4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-carboxypiperazin-1-yl, 4-carboxypiperidin-1-yl, 2-(carboxymethyl)morpholino, 2-(carboxymethyl)piperazin-1-yl, 2-carboxypiperazin-1-yl, 4-(carboxymethyl)piperazin-1-yl, 2-carboxy-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8*H*)-yl, 2-carbamoylpiperazin-1-yl, 2-(methylcarbamoyl)piperazin-1-yl, 2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)piperazin-1-yl, 2-(1-hydroxypropan-2-ylcarbamoyl)piperazin-1-yl, 3-carbamoylpiperidin-1-yl,

4-carbamoylpiperidin-1-yl, 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 2-oxopyrrolidin-1-yl, 2,5-dioxoimidazolidin-1-yl, 2,6-dioxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl, 3-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl, and 4-isobutyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl; and

$R^3$ is H.

7. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, amino-$C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfinyl, amino, carboxamide, carboxyl, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, imino, oxo, phenyl, and phosphonooxy; and

$R^2$ and $R^3$ together form $CH_2$.

8. The compound according to claim 1, wherein:

$R^1$ is selected from: H, methyl, butyl, 3-hydroxypropyl, 3,3-dimethylbutyl, (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl, 2-methoxyethyl, 3-amino-3-oxopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-ethoxy-2-oxoethyl, 2-amino-2-oxoethyl, cyanomethyl, 2-ethoxyethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 2-(methylsulfonyl)ethyl, butyr-1-yl, 2-ethylbutanoyl, thiophene-2-carbonyl, nicotinoyl, and 2-cyclopentylacetyl; and

$R^2$ and $R^3$ together form $CH_2$.

9. The compound according to any one of claims 1 to 8, wherein X is $CH_2$.

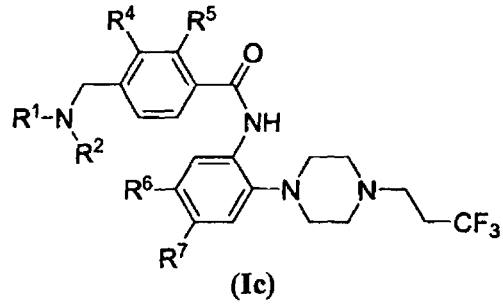
10. The compound according to any one of claims 1 to 9, wherein $R^4$ is selected from: H, fluoro, and chloro.

11. The compound according to any one of claims 1 to 10, wherein $R^5$ is selected from: H and fluoro.

12. The compound according to any one of claims 1 to 11, wherein $R^6$ is selected from: H and chloro.

13. The compound according to any one of claims 1 to 12, wherein $R^7$ is selected from: bromo and chloro.

14. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ic**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ic**)

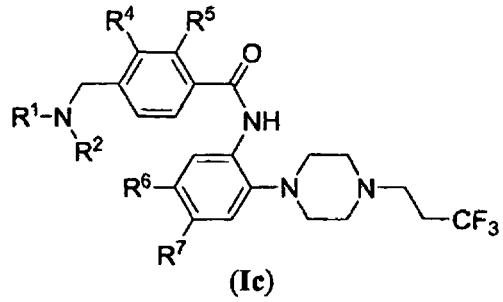
wherein:

$R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, $C_3$-$C_7$ cycloalkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, heterocyclyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonylamino, amino-$C_1$-$C_6$-alkoxy, $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$ alkylcarboxamide, $C_1$-$C_6$ alkylsulfinyl, amino, carboxamide, carboxyl, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, imino, oxo, phenyl, and phosphonooxy;

$R^2$ is selected from: H and $C_1$-$C_6$ alkyl, wherein said $C_1$-$C_6$ alkyl is optionally substituted with one or more substituents selected from: hydroxyl and cyano; and

$R^4$, $R^5$, $R^6$, and $R^7$ are each selected independently from: H and halogen.

15. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ic**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ic**)

wherein:

$R^1$ is selected from: H, ethyl, 2-hydroxyethyl, 3-(1*H*-imidazol-1-yl)propyl, 4-methylpyridin-3-yl, methyl, 2-cyanoethyl, 2-amino-2-oxoethylamino, (1-methylpiperidin-4-yl)methyl, cyanomethyl, 1-amino-1-oxopropan-2-yl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl, 1-hydroxy-4-methylpentan-2-yl, 2-(1*H*-imidazol-5-yl)ethyl, (1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)methyl, 2-carbamoylcyclohexyl, 3-hydroxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 1,3-dihydroxypropan-2-yl, 1-amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl, 2-hydroxycyclohexyl, 2-oxoazepan-3-yl, 2-(2-oxoimidazolidin-1-yl)ethyl, pyrrolidin-2-ylmethyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-hydroxypropyl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl, 1-hydroxypropan-2-yl, 1,3-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)propan-2-yl, 2-acetamidoethyl, 1-hydroxybutan-2-yl, 2-(1-methylpyrrolidin-2-yl)ethyl,

2-(dimethylamino)ethyl, 2-morpholinoethyl, 1-ethyl-2-oxoazepan-3-yl,
3-(dimethylamino)tetrahydrothiophen-3-yl)methyl, 2-(diethylamino)ethyl,
1-hydroxy-3-methylpentan-2-yl, 5-aminopentyl, 3-amino-1-imino-3-oxopropyl,
(1-hydroxycyclohexyl)methyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)ethyl,
2-methyl-2-(piperidin-1-yl)propyl, benzyl, 2-(methylsulfinyl)ethyl, 2-(azepan-1-yl)ethyl,
3-hydroxybutyl, 1-amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl, 2-(2-(2-aminoethoxy)ethoxy)ethyl,
2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 1,3-dihydroxybutan-2-yl, 2-morpholino-2-oxoethyl,
2-(dimethylamino)-2-(pyridin-3-yl)ethyl, 2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl,
3-amino-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 4-amino-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl,
1-carboxy-2-hydroxyethyl, (2*H*-tetrazol-5-yl)methyl,
3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)methyl, carboxymethyl, 3-carboxypropyl,
2-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropyl, 1-carboxy-3-methylbutyl,
1,3-dicarboxypropyl, 2-carboxypropan-2-yl, 4-carboxy-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl,
3-carboxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxypropyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxypropyl,
2-amino-1-carboxyethyl, 5-carboxypentyl,
1-amino-1-oxo-3-(phosphonooxy)propan-2-yl, 2-carbamoylcyclopentyl,
2-hydroxycyclopentyl, piperidine-4-carbonyl, 2-aminocyclohexanecarbonyl,
morpholine-2-carbonyl, 3-aminopropanoyl, 2-aminoacetyl,
4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl, 2-aminopropanoyl, 2-amino-3-hydroxypropanoyl,
2-hydroxyacetyl, thiomorpholine-3-carbonyl, pyrrolidine-2-carbonyl,
2-(morpholin-4-yl)acetyl, 2-(1*H*-tetrazol-5-yl)acetyl, 2-(dimethylamino)acetyl,
3-oxo-2,3-dihydroisoxazole-5-carbonyl, 6-oxo-1,6-dihydropyridazine-3-carbonyl,
2,4-dihydroxypyrimidine-5-carbonyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-carbonyl,
4-aminotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl, 2-(3-amino-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetyl,
6-hydroxynicotinoyl, 2-hydroxynicotinoyl, 2,6-dihydroxyisonicotinoyl,
2,6-dioxo-1,2,3,6-tetrahydropyrimidine-4-carbonyl,
5-hydroxy-1-methyl-1*H*-pyrazole-3-carbonyl, 3-(3-hydroxyisoxazol-4-yl)propanoyl,
3-carboxypropanoyl, 5-hydroxypyrazine-2-carbonyl, 6-hydroxypicolinoyl,
4-methylmorpholine-2-carbonyl, 4-ethylmorpholine-2-carbonyl,
4-(2-hydroxyethyl)morpholine-2-carbonyl,
4-(3,3-dimethylbutyl)morpholine-2-carbonyl,
4-(2-hydroxyethyl)morpholine-3-carbonyl, 4-ethylmorpholine-3-carbonyl,
4-(2-hydroxyethyl)thiomorpholine-3-carbonyl, 4-ethylthiomorpholine-3-carbonyl,
3-hydroxypropanoyl, 4-hydroxycyclohexanecarbonyl, 3-hydroxypentanoyl,
2-hydroxy-2-methylpropanoyl, 1-hydroxycyclopropanecarbonyl, 3-hydroxybutanoyl,
3-hydroxy-2,2-dimethylpropanoyl, 4-hydroxybutanoyl, 2-ethyl-2-hydroxybutanoyl,
2-hydroxycyclohexanecarbonyl, 2-cyclohexyl-2-hydroxyacetyl,
3-hydroxy-3-methylbutanoyl, 2-hydroxy-4-methylpentanoyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carbonyl,
4-(*tert*-butoxycarbonyl)thiomorpholine-3-carbonyl,
2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-2-yl)acetyl,
3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoyl, 2-(piperidin-2-yl)acetyl,

4-(hydroxymethyl)cyclohexanecarbonyl, 3-(dimethylamino)propanoyl,
2-(pyrrolidin-3-yl)acetyl, 3-(piperidin-1-yl)propanoyl, 4-aminocyclohexanecarbonyl,
pyrrolidine-3-carbonyl, 3-(diethylamino)propanoyl, 2-(4-aminocyclohexyl)acetyl,
3-morpholinopropanoyl, 1-methylpiperidine-4-carbonyl, 3-aminocyclohexanecarbonyl,
2-amino-4-carboxybutanoyl, 4-amino-4-carboxybutanoyl,
3-aminocyclopentanecarbonyl, 1-methylpiperidine-3-carbonyl, 2-(piperidin-3-yl)acetyl,
azetidine-3-carbonyl, 2-(4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)acetyl,
2-(3-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl, 2-(piperazin-1-yl)acetyl,
2-(3-aminopyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(2-(hydroxymethyl)morpholino)acetyl,
2-(4-propylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-yl)acetyl,
2-(4-carbamoylpiperidin-1-yl)acetyl, 2-(2-carbamoylpyrrolidin-1-yl)acetyl,
2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)acetyl,
2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)acetyl, 2-(2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)acetyl,
2-(hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl)acetyl,
2-(3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-methylpiperazin-1-yl)acetyl,
2-(4-methylpiperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-oxopiperazin-1-yl)acetyl,
2-(4-carbamoylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(3-methylpiperidin-1-yl)acetyl,
2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl, 2-(4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl,
2-(2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl)acetyl, 2-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)acetyl,
2-(2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)acetyl, 2-(3-carbamoylpiperidin-1-yl)acetyl,
4-(phosphonooxy)cyclohexanecarbonyl, 2-(phosphonooxy)acetyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidine-1-carbonyl, 2-amino-4-methylpentanoyl,
2-amino-3-cyanopropanoyl, 4-amino-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
2,4-diamino-4-oxobutanoyl, 3-amino-2-hydroxypropanoyl, 2-hydroxypropanoyl,
5-(hydroxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazole-4-carbonyl, piperazine-1-carbonyl,
4-ethylpiperazine-1-carbonyl, 1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl,
4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl, 3-aminopiperidine-1-carbonyl,
3-hydroxyazetidine-1-carbonyl, 3-aminopyrrolidine-1-carbonyl,
2-carbamoylpyrrolidine-1-carbonyl, 4-(dimethylamino)piperidine-1-carbonyl,
4-carbamoylpiperazine-1-carbonyl, 3-oxopiperazine-1-carbonyl,
2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl, 2-(2-hydroxyethyl)piperidine-1-carbonyl,
2-(hydroxymethyl)morpholine-4-carbonyl, 3-carboxyazetidine-1-carbonyl,
4-(3-hydroxypropyl)piperidine-1-carbonyl, 3-hydroxypiperidine-1-carbonyl,
4-cyanopiperidine-1-carbonyl, 2-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl,
4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 2-oxopyrrolidine-1-carbonyl,
3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl, 3-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl,
3-(phosphonooxy)pyrrolidine-1-carbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-4-carbonyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-cyclohexanecarbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidine-3-carbonyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)piperidine-1-carbonyl,
4-(*tert*-butoxycarbonyl)morpholine-2-carbonyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoyl, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)acetyl,

3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-hydroxypropanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)propanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-hydroxypropanoyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-2-carbonyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)tetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl,
4-*tert*-butoxy-4-oxobutanoyl,
2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-2-oxopyrrolidin-1-yl)acetyl,
4-amino-2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-oxobutanoyl,
2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)acetyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidine-3-carbonyl,
2-(4-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexyl)acetyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclohexanecarbonyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-carboxybutanoyl,
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-carboxybutanoyl,
3-(*tert*-butoxycarbonylamino)cyclopentanecarbonyl,
2-(1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-3-yl)acetyl,
1-(*tert*-butoxycarbonyl)azetidine-3-carbonyl,
2-(3-(*tert*-butoxycarbonylamino)pyrrolidin-1-yl,
2-(4-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-methylpiperazin-1-yl)acetyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-4-methylpentanoyl,
2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-3-cyanopropanoyl, and
4-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl;

$R^2$ is selected from: H, ethyl, methyl, isopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, and *tert*-butyl;

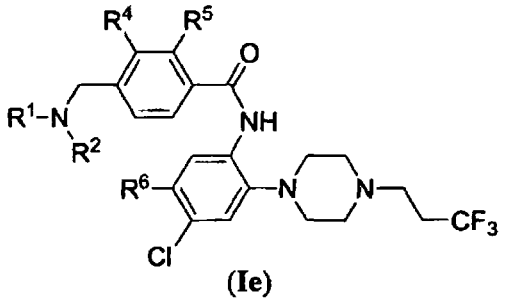
$R^4$ is selected from: H, fluoro, and chloro;

$R^5$ is selected from: H and fluoro;

$R^6$ is selected from: H, fluoro, and chloro; and

$R^7$ is selected from: bromo and chloro.

16. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ie**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ie**)

wherein:

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a group selected from: 1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl, 3-hydroxypyrrolidin-1-yl, 4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl, hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazin-2(1*H*)-yl,

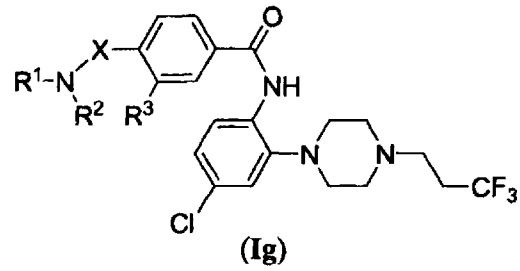
4-ethylpiperazin-1-yl, piperidin-1-yl, 1*H*-imidazol-1-yl, morpholino,
4-methylpiperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl, 1*H*-pyrazol-1-yl,
1*H*-pyrrol-1-yl, 2*H*-tetrazol-5-yl, piperazin-1-yl, 4-(dimethylamino)piperidin-1-yl,
4-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl, 2-carbamoylpyrrolidin-1-yl,
2-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl, 4-carbamoylpiperazin-1-yl, 3-oxopiperazin-1-yl,
4-(2-cyclohexylethyl)piperazin-1-yl, 2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-yl,
3-(methylsulfonyl)pyrrolidin-1-yl, 6,7-dihydro-1*H*-imidazo[4,5-c]pyridin-5(4*H*)-yl,
2-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl, 3-aminopyrrolidin-1-yl, 2-methylpiperazin-1-yl,
3-aminopiperidin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 2-carbamoylpiperidin-1-yl,
5,6-dihydropyrimidin-1(4*H*)-yl, 4-hydroxy-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-1-yl,
4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-(2-(pyridin-2-yl)ethyl)piperazin-1-yl, 3-hydroxypiperidin-1-yl,
3-(diethylcarbamoyl)piperidin-1-yl,
2,3,4,6,7,8-hexahydro-1*H*-pyrimido[1,2-a]pyrimidin-1-yl, 4-cyclopentylpiperazin-1-yl,
1,4-oxazepan-4-yl, 2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrrolidin-1-yl, 4-morpholinopiperidin-1-yl,
4-(cyclohexylmethyl)piperazin-1-yl, 4-oxopiperidin-1-yl, 4-acetylpiperazin-1-yl,
1,4'-bipiperidin-1'-yl, 4-(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl, 2-(hydroxymethyl)morpholino,
2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 3-hydroxyazetidin-1-yl,
4-hydroxy-1,4'-bipiperidin-1'-yl, 3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl,
2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl, 5-oxo-1,4-diazepan-1-yl,
4-(2-hydroxyethyl)piperidin-1-yl, 3-(carboxymethyl)pyrrolidin-1-yl,
2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-yl,
4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(carboxymethyl)piperazin-1-yl,
4-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-carboxypiperazin-1-yl, 4-carboxypiperidin-1-yl,
2-(carboxymethyl)morpholino, 2-(carboxymethyl)piperazin-1-yl,
2-carboxypiperazin-1-yl, 4-(carboxymethyl)piperazin-1-yl,
2-carboxy-5,6-dihydroimidazo[1,2-a]pyrazin-7(8*H*)-yl, 2-carbamoylpiperazin-1-yl,
2-(methylcarbamoyl)piperazin-1-yl, 2-(2-hydroxyethylcarbamoyl)piperazin-1-yl,
2-(1-hydroxypropan-2-ylcarbamoyl)piperazin-1-yl, 3-carbamoylpiperidin-1-yl,
4-carbamoylpiperidin-1-yl, 3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl, 2-oxopyrrolidin-1-yl,
2,5-dioxoimidazolidin-1-yl, 2,6-dioxotetrahydropyrimidin-1(2*H*)-yl,
3-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl, and 4-isobutyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl;

$R^4$ is selected from: H and fluoro;

$R^5$ is selected from: H and fluoro; and

$R^6$ is selected from: H and chloro.

17. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ig**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(Ig)

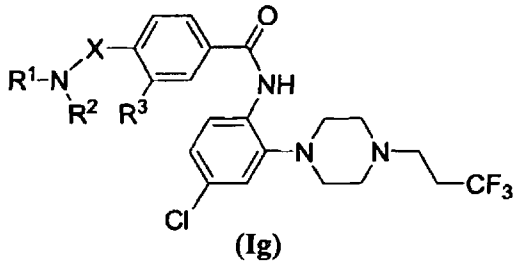
wherein:

X is $CH_2$ or $CH_2CH_2$;

$R^1$ is selected from: H, $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_1$-$C_6$-alkyl-O-$C_1$-$C_6$-alkyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: $C_1$-$C_6$ alkoxycarbonyl, $C_1$-$C_6$ alkylsulfonyl, carboxamide, cyano, $C_2$-$C_6$ dialkylamino, and hydroxyl; and

$R^2$ and $R^3$ together form $CH_2$.

18. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ig**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(Ig)

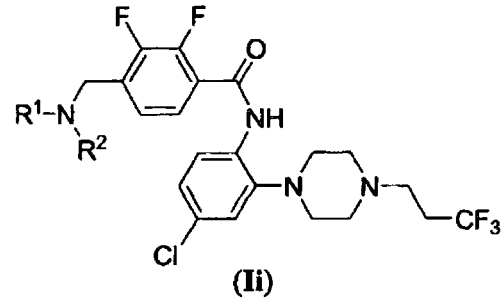
wherein:

X is $CH_2$ or $CH_2CH_2$;

$R^1$ is selected from: H, methyl, butyl, 3-hydroxypropyl, 3,3-dimethylbutyl, (tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)methyl, 2-methoxyethyl, 3-amino-3-oxopropyl, 2-hydroxyethyl, 2-ethoxy-2-oxoethyl, 2-amino-2-oxoethyl, cyanomethyl, 2-ethoxyethyl, 2-(diethylamino)ethyl, 2-(methylsulfonyl)ethyl, butyr-1-yl, 2-ethylbutanoyl, thiophene-2-carbonyl, nicotinoyl, and 2-cyclopentylacetyl;

$R^2$ and $R^3$ together form $CH_2$.

19. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (Ii) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



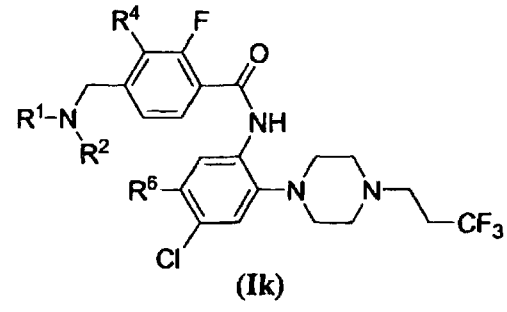
(Ii)

wherein:

$R^1$ is selected from: H, 2-hydroxyethyl, 2-cyanoethyl, 1,1-dioxo-tetrahydrothiophen-3-yl, 2-carbamoylcyclohexyl, 1-amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl, 2-hydroxycyclohexyl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 1-carboxy-2-hydroxyethyl, (2*H*-tetrazol-5-yl)methyl, 3-oxo-2,3-dihydroisoxazol-5-yl)methyl, carboxymethyl, 3-carboxypropyl, 2-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxy-3-oxopropyl, 1-carboxy-3-methylbutyl, 1,3-dicarboxypropyl, 2-carboxypropan-2-yl, 4-carboxy-1-methoxy-1-oxobutan-2-yl, 3-carboxy-1-methoxy-1-oxopropan-2-yl, 3-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxypropyl, 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-1-carboxyethyl, 3-amino-1-carboxypropyl, 2-amino-1-carboxyethyl, 5-carboxypentyl, 1-amino-1-oxo-3-(phosphonooxy)propan-2-yl, 2-carbamoylcyclopentyl, and 2-hydroxycyclopentyl; and

$R^2$ is selected from: H, ethyl, methyl, and 2-hydroxyethyl.

20. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ik**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ik**)

wherein:

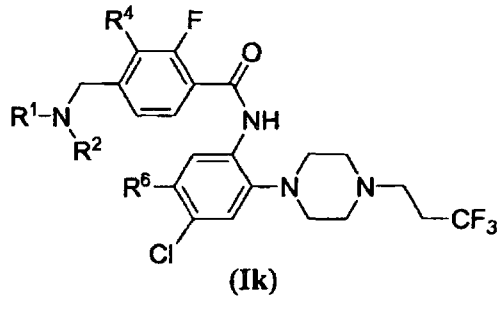
$R^1$ is selected from: $C_1$-$C_6$ alkyl, $C_4$-$C_{13}$ cycloalkylalkyl, heteroaryl-$C_1$-$C_6$-alkyl, and heterocyclyl-$C_1$-$C_6$-alkyl, each optionally substituted with one or more substituents selected from: amino, carboxamide, hydroxyl, hydroxy-$C_1$-$C_6$-alkyl, oxo, and phosphonooxy; and

$R^2$ is H; or

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a heterocyclyl group optionally substituted with one or more oxo substituents; and

$R^4$ and $R^6$ are each selected independently from: H and halogen.

21. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ik**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ik**)

wherein:

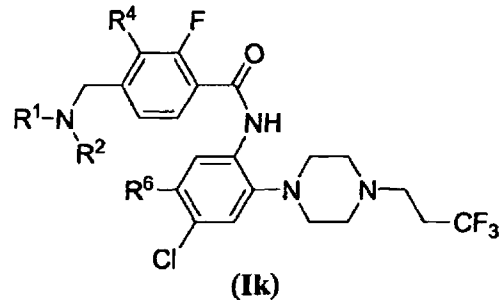
$R^1$ is selected from: ethyl, propan-1-yl, propan-2-yl, butan-1-yl, isobutyl, morpholin-2-ylmethyl, 2-(morpholin-4-yl)ethyl, (4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)methyl, pyridin-3-ylmethyl, pyrazin-2-ylmethyl, cyclohexylmethyl, 4-methylpentyl, pyrrolidin-1-ylmethyl, (1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-yl)methyl, piperidin-1-ylmethyl, piperazin-1-ylmethyl, azetidin-1-ylmethyl, and (morpholin-4-yl)methyl; each optionally substituted with one or more substituents selected from: amino, carboxamide, hydroxyl, hydroxymethyl, oxo, and phosphonooxy; and

$R^2$ is H; or

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a piperazinyl group optionally substituted with one or more oxo substituents; and

$R^4$ and $R^6$ are each selected independently from: H, fluoro, and chloro.

22. The compound according to claim 1, selected from compounds of Formula (**Ik**) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:



(**Ik**)

wherein:

$R^1$ is selected from: 1-amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-yl, 1-amino-1-oxo-3-(phosphonooxy)propan-2-yl, 2-hydroxyacetyl, morpholine-2-carbonyl, 2-(morpholin-4-yl)acetyl, 5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-carbonyl, 2-hydroxynicotinoyl, 5-hydroxypyrazine-2-carbonyl, 4-hydroxycyclohexanecarbonyl, 2-hydroxy-2-methylpropanoyl, 1-hydroxycyclopropanecarbonyl, 3-hydroxybutanoyl, 2-hydroxy-4-methylpentanoyl, 3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanoyl, 4-(hydroxymethyl)cyclohexanecarbonyl, 4-(phosphonooxy)cyclohexanecarbonyl, 2-(phosphonooxy)acetyl, 4-amino-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carbonyl, 2-hydroxypropanoyl, 3-hydroxypyrrolidine-1-carbonyl, 4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carbonyl, 3-hydroxyazetidine-1-carbonyl, 2-carbamoylpyrrolidine-1-carbonyl, 3-oxopiperazine-1-carbonyl, 2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl, 2-(hydroxymethyl)morpholine-4-carbonyl, 3-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 4-hydroxypiperidine-1-carbonyl, 3-(phosphonooxy)pyrrolidine-1-carbonyl, and 3-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carbonyl; and

$R^2$ is H; or

$R^1$ and $R^2$ together with the nitrogen atom to which they are both bonded form a 3-oxopiperazin-1-yl group;

$R^4$ is selected from: H and fluoro; and

$R^6$ is selected from: H and chloro.

23. The compound according to claim 1, selected from the following compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((2-hydroxyacetamido)methyl)benzamide (Compound 270);

(*S*)-*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)morpholine-2-carboxamide (Compound 271);

(*R*)-*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)morpholine-2-carboxamide (Compound 272);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((2-morpholinoacetamido)methyl)benzamide (Compound 277);

*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Compound 283);

*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-2-hydroxynicotinamide (Compound 288);

*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-5-hydroxypyrazine-2-carboxamide (Compound 294);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((2-hydroxy-2-methylpropanamido)methyl)benzamide (Compound 310);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((1-hydroxycyclopropanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 311);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hydroxycyclohexanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 312);

(*R*)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((3-hydroxybutanamido)methyl)benzamide (Compound 313);

(*S*)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((3-hydroxybutanamido)methyl)benzamide (Compound 315);

(*R*)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((2-hydroxy-4-methylpentanamido)methyl)benzamide (Compound 322);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((3-hydroxy-2-(hydroxymethyl)-2-methylpropanamido)methyl)benzamide (Compound 326);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-(hydroxymethyl)cyclohexanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 329);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-(((1*s*,4*s*)-4-hydroxycyclohexanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 330);

(1*r*,4*r*)-4-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylcarbamoyl)cyclohexyl dihydrogen phosphate (Compound 381);

2-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylamino)-2-oxoethyl dihydrogen phosphate (Compound 382);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((4-(hydroxymethyl)cyclohexanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 385);

4-amino-*N*-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-1,1-dioxotetrahydro-2*H*-thiopyran-4-carboxamide (Compound 388);

*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((2-hydroxypropanamido)methyl)benzamide (Compound 391);

(1*s*,4*s*)-4-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylcarbamoyl)cyclohexyl dihydrogen phosphate (Compound 392);

(*S*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide (Compound 406);

*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-4-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxamide (Compound 407);

(*S*)-*N*$^1$-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)pyrrolidine-1,2-dicarboxamide (Compound 408);

*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-oxopiperazine-1-carboxamide (Compound 412);

(*R*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxamide (Compound 413);

*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-hydroxyazetidine-1-carboxamide (Compound 415);

*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-2-(hydroxymethyl)morpholine-4-carboxamide (Compound 416);

*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-4-hydroxypiperidine-1-carboxamide (Compound 424);

(*R*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-hydroxypyrrolidine-1-carboxamide (Compound 425);

(*R*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-hydroxypiperidine-1-carboxamide (Compound 436);

(*S*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-hydroxypiperidine-1-carboxamide (Compound 437);

(*S*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxamide (Compound 438);

(*R*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidine-1-carboxamide (Compound 439);

(*S*)-1-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylcarbamoyl) pyrrolidin-3-yl dihydrogen phosphate (Compound 440); and

(*R*)-1-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylcarbamoyl) pyrrolidin-3-yl dihydrogen phosphate (Compound 441).

24. The compound according to claim 1, selected from the following compounds and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-fluorobenzamide (Compound 76);

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 170);

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4,5-dichloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 185);

*N*-(4,5-Dichloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-((3-oxopiperazin-1-yl)methyl)benzamide (Compound 188);

(*R*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 247);

(*S*)-3-Amino-2-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylamino)-3-oxopropyl dihydrogenphosphate (Compound 249); and

(*R*)-3-Amino-2-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylamino)-3-oxopropyl dihydrogenphosphate (Compound 250).

25. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 170).

26. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2-fluorobenzamide (Compound 76).

27. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:

(*R*)-3-Amino-2-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylamino)-3-oxopropyl Dihydrogenphosphate (Compound 250).

28. The compound according to claim 1, selected from the following compound and *pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof*:

(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 170).

29. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
(*S*)-3-Amino-2-(4-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylamino)-3-oxopropyl dihydrogenphosphate (Compound 249).

30. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
(*S*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)morpholine-2-carboxamide (Compound 271).

31. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
(*R*)-*N*-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzyl)morpholine-2-carboxamide (Compound 272).

32. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
*N*-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluoro-4-(((1*r*,4*r*)-4-hydroxycyclohexanecarboxamido)methyl)benzamide (Compound 312).

33. The compound according to claim 1, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
(1*r*,4*r*)-4-(4-(4-Chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenylcarbamoyl)-2,3-difluorobenzylcarbamoyl)cyclohexyl dihydrogen phosphate (Compound 381).

34. A crystalline form of the compound according to claim 25, selected from the following compound and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof:
(*S*)-4-((1-Amino-3-hydroxy-1-oxopropan-2-ylamino)methyl)-*N*-(4-chloro-2-(4-(3,3,3-trifluoropropyl)piperazin-1-yl)phenyl)-2,3-difluorobenzamide (Compound 170).

35. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 33, or a crystalline form according to claim 34.

36. A pharmaceutical product selected from: a pharmaceutical composition, a formulation, a unit dosage form, and a kit, each comprising a compound according to any one of claims 1 to 33, or a crystalline form according to claim 34.

37. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 33, or a crystalline form according to claim 34, and a pharmaceutically acceptable carrier.

38. A method for preparing a pharmaceutical composition comprising the step of admixing a compound according to any one of claims 1 to 33, or a crystalline form according to claim 34, and a pharmaceutically acceptable carrier.

39. A method for the treatment of a Mas receptor-mediated disorder in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37.

40. A method for the treatment of: a disorder alleviated by vasodilation in an individual, ischemia reperfusion injury during and/or following coronary bypass surgery, ischemia reperfusion myocardial injury during and/or following coronary bypass surgery, a disorder alleviated by inhibiting calcium signaling in cells in an individual, a disorder alleviated by correcting improper calcium handling by cells in an individual, arrhythmia in an individual, ischemia reperfusion-induced arrhythmia, reperfusion-induced myocardial injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte cell death in an individual, or an inflammatory disorder in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37.

41. A method for: reducing injury due to blood clot formation in an individual, reducing injury due to blood clot formation following angioplasty in an individual, providing neuroprotection in an individual, or providing renal protection in an individual, comprising administering to said individual in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37.

42. Use of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; or a composition according to claim 35; in the manufacture of a medicament for the treatment of a Mas receptor-mediated disorder.

43. Use of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; or a composition according to claim 35; in the manufacture of a medicament for the treatment of: a disorder alleviated by vasodilation in an individual, ischemia reperfusion injury during and/or following coronary bypass surgery, ischemia reperfusion myocardial injury during and/or following coronary bypass surgery, a disorder alleviated by inhibiting calcium signaling in cells in an individual, a disorder alleviated by correcting improper calcium handling by cells in an individual, arrhythmia in an individual, ischemia reperfusion-induced arrhythmia, reperfusion-induced myocardial injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte cell death in an individual, or an inflammatory disorder in an individual.

44. Use of a compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; or a composition according to claim 35; in the manufacture of a medicament for: reducing injury due to blood clot formation in an individual, reducing injury due to blood clot formation following angioplasty in an individual, providing neuroprotection in an individual, or providing renal protection in an individual.

45. A compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37; for use in a method of treatment of the human or animal body by therapy.

46. A compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37; for use in a method of treatment of a Mas receptor-mediated disorder.

47. A compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37; for use in a method of treatment of: a disorder alleviated by vasodilation in an individual, ischemia reperfusion injury during and/or following coronary bypass surgery, ischemia reperfusion myocardial injury during and/or following coronary bypass surgery, a disorder alleviated by inhibiting calcium signaling in cells in an individual, a disorder alleviated by correcting improper calcium handling by cells in an individual, arrhythmia in an individual, ischemia reperfusion-induced arrhythmia, reperfusion-induced myocardial injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte injury in an individual, reperfusion-induced cardiomyocyte cell death in an individual, or an inflammatory disorder in an individual.

48. A compound according to any one of claims 1 to 33; a crystalline form according to claim 34; a composition according to claim 35; a pharmaceutical product according to claim 36; or a pharmaceutical composition according to claim 37; for use in a method for: reducing injury due to blood clot formation in an individual, reducing injury due to blood clot formation following angioplasty in an individual, providing neuroprotection in an individual, or providing renal protection in an individual.

49. A method according to claim 39; a use according to claim 42; a compound according to claim 46; a crystalline form according to claim 46; a composition according to claim 46; a pharmaceutical product according to claim 46; or a pharmaceutical composition according to claim 46; wherein said Mas receptor-mediated disorder is selected from: coronary heart disease, atherosclerosis, ischemia, reperfusion injury, reperfusion injury following cardioplegia, reperfusion injury following angioplasty, angina pectoris, myocardial infarction, no-reflow phenomenon, hypertension, pulmonary hypertension, anxiety, transient ischemic attack, erectile dysfunction, ischemic colitis, mesenteric ischemia, acute limb ischemia, skin discoloration caused by reduced blood flow to the skin, renal artery stenosis, renovascular hypertension, renal failure, chronic kidney disease, and diabetic nephropathy.

50. A method according to claim 39; a use according to claim 42; a compound according to claim 46; a crystalline form according to claim 46; a composition according to claim 46; a pharmaceutical product according to claim 46; or a pharmaceutical composition according to claim 46; wherein said Mas receptor-mediated disorder is selected from: stroke, brain attack, neuroprotection, brain ischemia (thrombotic, embolic and hypoperfusion), focal or multifocal brain ischemia, global brain ischemia, ischemic brain injury, acute ischemic brain damage, acute ischemic brain injury, brain infarction, brain reperfusion injury, brain hypoxia, cerebral reperfusion injury, neuronal reperfusion injury, ischemic neurological disorders, ischemic brain damage, cerebral hypoxia, cerebral ischemia, cerebral ischemic injury, hypoxic-ischemic brain injury, anoxic brain injury, anoxic brain damage, anoxic encepalopathy, subcortical ischemic depression, moyamoya disease, and cardiorespiratory arrest.

51. A method according to claim 39; a use according to claim 42; a compound according to claim 46; a crystalline form according to claim 46; a composition according to claim 46; a pharmaceutical product according to claim 46; or a pharmaceutical composition according to claim 46; wherein said Mas receptor-mediated disorder is selected from: nephropathy, nephrotic syndrome, obstruction nephropathy, obstructive nephropathy, diabetic nephropathy, renal hypertension, renovascular hypertension, renal ischemia, renal ischemic injury, renal ischemia-reperfusion injury, renal reperfusion injury, acute renal injury, acute kidney injury, acute renal failure, acute kidney failure, acute tubular necrosis, contrast nephropathy, chronic kidney disease, chronic renal failure, chronic renal insufficiency, end stage renal disease, end stage renal failure, focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, diabetes and diabetic kidney disease, diabetes insipidus, Fabry's disease, focal segmental glomerulosclerosis, focal sclerosis, focal glomerulosclerosis, Gitelman syndrome, glomerular diseases, high blood pressure and kidney disease, IgA nephropathy (Berger's disease), interstitial nephritis, lupus, malignant hypertension, microscopic polyangiitis (MPA), preeclampsia, polyarteritis, proteinuria, renal artery stenosis, renal infarction, reflux nephropathy, scleroderma renal crisis, tuberous sclerosis, and warfarin-related nephropathy.

52. A method according to claim 39; a use according to claim 42; a compound according to claim 46; a crystalline form according to claim 46; a composition according to claim 46; a pharmaceutical product according to claim 46; or a pharmaceutical composition according to claim 46; wherein said Mas receptor-mediated disorder is reperfusion-induced myocardial injury in an individual.

53. A method according to claim 40; a use according to claim 43; a compound according to claim 47; a crystalline form according to claim 47; a composition according to claim 47; a pharmaceutical product according to claim 47; or a pharmaceutical composition according to claim 47; wherein said inflammatory disorder is selected from: a TNFα mediated disorder, inflammatory bowel disease (IBD), inflammation, rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, osteoarthritis, refractory rheumatoid arthritis, chronic non-rheumatoid arthritis, osteoporosis/bone resorption, septic shock, endotoxic shock, atherosclerosis, ischemia-reperfusion injury, coronary heart disease, vasculitis, amyloidosis, multiple sclerosis, sepsis, chronic recurrent uveitis, hepatitis C virus infection, malaria, ulcerative colitis, cachexia, plasmocytoma, endometriosis, Behcet's disease, Wegenrer's granulomatosis, autoimmune diseases such as Crohn's disease, psoriasis or ankylosing spondylitis, immune deficiency, common variable immunodeficiency (CVID), chronic graft-versus-host disease, trauma and transplant rejection, adult respiratory distress syndrome, pulmonary fibrosis, recurrent ovarian cancer, lymphoproliferative disease, refractory multiple myeloma, myeloproliferative disorder, diabetes, juvenile diabetes, meningitis, skin delayed type hypersensitivity disorders, Alzheimer's disease, systemic lupus erythematosus and allergic asthma.

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID <XS____2006100103CF_I_>

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-05-298
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Expediente No.: 199.US2.PRO

TRASPASO

Por una valiosa contraprestación, nosotros, Thuy-Anh Tran, de 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130; Anthony C. Blackburn, de 12633 Caminito Rosita, San Diego, CA 92128; Bryan A. Kramer, de 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92126; Maiko Nagura, de 3128 Via Alicante Unidad D. La Jolla, CA 92037; Carleton R. Sage, de 1388 Peachwood Drive, Encinitas, CA 92024; Young-Jun Shin, de 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; Ning Zou, de 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127; por el presente traspasamos a ARENA PHARMACEUTICALS, INC., una sociedad de Delaware, con domicilio en 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, y sus sucesores y cesionarios (colectivamente llamada “el Cesionario”), todo el derecho, título e interés en todo el mundo en las invenciones y mejoras, que se revelan en una solicitud provisional para Patente de los Estados Unidos, que nos nombra como co-inventores, llamada FORMAS CRISTALINAS Y PROCESOS PARA PREPARAR AZACICLOS CONDENSADOS (MODULADORES DE RECEPTORES CANNABINOIDES, presentada el 25 de octubre de 2012, y a la que se le asignó el Número de Serie de los EE.UU. 61/718.290, este traspaso incluyendo dicha solicitud, cualquiera y todas las patentes, modelos de utilidad y registros de diseño de los Estados Unidos y extranjeros otorgados para cualquiera de dichas invenciones o mejoras, y el derecho a reivindicar prioridad con base en la fecha de presentación de dicha solicitud bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, el Tratado de Cooperación de Patentes, la Convención Europea de Patentes, y todos los otros tratados de propósito semejante; y nosotros autorizamos al Cesionario que solicite en todos los países en nombre nuestro o en su propio nombre patentes, modelos de utilidad, registros de diseño y derechos semejantes de exclusión y certificados de inventores para dichas invenciones y mejoras; y nosotros acordamos para nosotros mismos y nuestros respectivos herederos, representantes legales y cesionarios, sin compensación adicional llevar a cabo dichos actos legítimos y firmas dichas solicitudes, traspasos, Declaraciones Preliminares adicionales y otros documentos legítimos según el Cesionario pudiese solicitar razonablemente para efectuar completamente este traspaso.

FECHA: 12 / 18 / 2012

(firma: ilegible)
THUY-ANH TRAN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12/ 18 / 2012 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Thuy-Anh Tran, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 19 de diciembre de 2012

(firma: ilegible)
ANTHONY C. BLACKBURN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12 / 19 / 2012 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Anthony C. Blackburn, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

**FECHA: 12 / 19 / 12**

(firma: ilegible)
BRYAN A. KRAMER

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 19 de diciembre de 2012 ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Bryan A. Kramer, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Lori A. Linderman
Nombramiento # 1856714
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 4 de julio de 2013

FECHA: 12 / 19 / 2012

(firma: ilegible)
MAIKO NAGURA

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 19 de diciembre de 2012 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Maiko Nagura, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 19 / 2012 (firma: ilegible)
CARLETON R. SAGE

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12/ 19 / 2012 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Carleton R. Sage, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 19 / 2012 (firma: ilegible)
YOUNG-JUN SHIN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 19 de diciembre de 2012 ante mí, Lori A. Linderman, Notario Público, compareció personalmente Young-Jun Shin, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

Lori A. Linderman
Nombramiento # 1856714
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 4 de julio de 2013

FECHA: 12 / 18 / 12

(firma: ilegible)
NING ZOU

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12 / 18 / 2012 ante mí, Victoria Haynes, Notario Público, compareció personalmente Ning Zou, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Sello Oficial
Victoria Haynes
Notario Público – California
Nombramiento No. 1982895
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 22 de junio de 2016

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

# ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, Thuy-Anh Tran, of 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130; Anthony C. Blackburn, of 12633 Caminito Rosita, San Diego, CA 92128; Bryan A. Kramer, of 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92126; Maiko Nagura, of 3128 Via Alicante Unit D, La Jolla, CA 92037; Carleton R. Sage, of 1388 Peachwood Drive, Encinitas, CA 92024; Young-Jun Shin, of 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; Ning Zou, of 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127; hereby assign to ARENA PHARMACEUTICALS, INC., a corporation of Delaware, having a place of business at 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are disclosed in a provisional application for United States Patent, naming us as co-inventors, entitled MODULATORS OF THE G PROTEIN-COUPLED MAS RECEPTOR AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO, filed October 25, 2012, and assigned U.S. Serial Number 61/718,290 this assignment including said application, any and all United States and foreign patents, utility models, and design registrations granted for any of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and we authorize the Assignee to apply in all countries in our name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

DATE: 12-18-2012

Thuy Anh Tran
THUY-ANH TRAN

State of California

County of San Diego )

On 12/18/2012 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Thuy-Anh Tran, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 19-Dec-2012

Anthony C. Blackburn
ANTHONY C. BLACKBURN

State of California

County of San Diego )

On 12/19/2012 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Anthony C. Blackburn, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12-19-12

Bryan A. Kramer
BRYAN A. KRAMER

State of California

County of San Diego )

On December 19, 2012 before me, Lori A. Linderman, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Bryan A. Kramer, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1856714
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Jul 4, 2013

DATE: Dec 19, 2012

Maiko Nagura
MAIKO NAGURA

State of California

County of San Diego )

On 12/19/2012 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Maiko Nagura, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/19/2012

CARLETON R. SAGE

State of California

County of San Diego )

On 12/19/2012 before me, Tyler Booth, Notary Public ,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Carleton R. Sage, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/19/12

YOUNG-JUN SHIN

State of California

County of San Diego )

On December 19, 2019 before me, Lori A. Linderman, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Young-Jun Shin, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

LORI A. LINDERMAN
Commission # 1856714
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Jul 4, 2013

DATE: 12/18/12

NING ZOU

State of California

County of San Diego )

On 12/18/2012 before me, Victoria Haynes, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared NING ZOU, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

OFFICIAL SEAL
VICTORIA HAYNES
NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA
COMM. NO. 1982895
SAN DIEGO COUNTY
MY COMM. EXP. JUNE 22, 2016

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-05-297
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Expediente No.: 098817-1990 (199.USI.PRO)

TRASPASO

Por una valiosa contraprestación, nosotros, Thuy-Anh Tran, de 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130; Anthony C. Blackburn, de 12633 Caminito Rosita, San Diego, CA 92128; Bryan A. Kramer, de 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92126; Maiko Nagura, de 3128 Via Alicante Unidad D. La Jolla, CA 92037; Carleton R. Sage, de 1388 Peachwood Drive, Encinitas, CA 92024; Young-Jun Shin, de 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; Ning Zou, de 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127; por el presente traspasamos a ARENA PHARMACEUTICALS, INC., una sociedad de Delaware, con domicilio en 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, y sus sucesores y cesionarios (colectivamente llamada “el Cesionario”), todo el derecho, título e interés en todo el mundo en las invenciones y mejoras, que se revelan en una solicitud provisional para Patente de los Estados Unidos, que nos nombra como co-inventores, llamada FORMAS CRISTALINAS Y PROCESOS PARA PREPARAR AZACICLOS CONDENSADOS (MODULADORES DE RECEPTORES CANNABINOIDES, presentada el 8 de noviembre de 2011, y a la que se le asignó el Número de Serie de los EE.UU. 61/557.088, este traspaso incluyendo dicha solicitud, cualquiera y todas las patentes, modelos de utilidad y registros de diseño de los Estados Unidos y extranjeros otorgados para cualquiera de dichas invenciones o mejoras, y el derecho a reivindicar prioridad con base en la fecha de presentación de dicha solicitud bajo la Convención Internacional para la Protección de Propiedad Industrial, el Tratado de Cooperación de Patentes, la Convención Europea de Patentes, y todos los otros tratados de propósito semejante; y nosotros autorizamos al Cesionario que solicite en todos los países en nombre nuestro o en su propio nombre patentes, modelos de utilidad, registros de diseño y derechos semejantes de exclusión y certificados de inventores para dichas invenciones y mejoras; y nosotros acordamos para nosotros mismos y nuestros respectivos herederos, representantes legales y cesionarios, sin compensación adicional llevar a cabo dichos actos legítimos y firmas dichas solicitudes, traspasos, Declaraciones Preliminares adicionales y otros documentos legítimos según el Cesionario pudiese solicitar razonablemente para efectuar completamente este traspaso.

FECHA: 12 / 6 / 2011

(firma: ilegible)
THUY-ANH TRAN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12/ 06 / 2011 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Thuy-Anh Tran, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 8 de diciembre de 2011

(firma: ilegible)
ANTHONY C. BLACKBURN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12 / 08 / 2011 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Anthony C. Blackburn, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

**FECHA: 12 / 6 / 11**

(firma: ilegible)
BRYAN A. KRAMER

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12/ 06 / 11 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Bryan A. Kramer, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 6 / 2011

(firma: ilegible)
MAIKO NAGURA

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12 / 06/ 2011 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Maiko Nagura, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 6 / 2011

(firma: ilegible)
CARLETON R. SAGE

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12/ 06 / 2011 ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Carleton R. Sage, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 15 / 2011

(firma: ilegible)
YOUNG-JUN SHIN

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 12 / 15 / 2011ante mí, Tyler Booth, Notario Público, compareció personalmente Young-Jun Shin, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Tyler Booth
Nombramiento # 1933908
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 25 de abril de 2015

FECHA: 12 / 17 / 11

(firma: ilegible)
NING ZOU

Estado de California )
) ss:
Condado de San Diego )

El 17 / 12/ 2011 ante mí, Darcie Peacockh, Notario Público, compareció personalmente Ning Zou, quien me demostró con base en evidencia satisfactoria que es la persona(s) cuyo nombre(s) está suscrito en el documento adjunto y reconoció ante mí que él/ella/ellos firmó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma(s) en el documento la persona(s), o la entidad en nombre de quien la persona(s) actúo, firmó el documento.

Certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado de California que el párrafo anterior es fiel y correcto.

TESTIFICA mi firma y sello oficial.
Firma: (ilegible) (Sello)

Sello Oficial
Darcie Peacock
Notario Público – California
Nombramiento No. 1847321
Condado de San Diego
Mi Nombramiento Expira el 26 de mayo de 2013

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

# ASSIGNMENT

For valuable consideration, we, Thuy-Anh Tran, of 4833 Fairport Way, San Diego, CA 92130; Anthony C. Blackburn, of 12633 Caminito Rosita, San Diego, CA 92128; Bryan A. Kramer, of 8863 Duncan Road, San Diego, CA 92126; Maiko Nagura, of 3128 Via Alicante Unit D, La Jolla, CA 92037; Carleton R. Sage, of 1388 Peachwood Drive, Encinitas, CA 92024; Young-Jun Shin, of 11051 Ice Skate Place, San Diego, CA 92126; Ning Zou, of 9829 Fieldthorn Street, San Diego, CA 92127; hereby assign to ARENA PHARMACEUTICALS, INC., a corporation of Delaware, having a place of business at 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, CA 92121, and its successors and assigns (collectively hereinafter called "the Assignee"), the entire right, title and interest throughout the world in the inventions and improvements which are disclosed in a provisional application for United States Patent, naming us as co-inventors, entitled MODULATORS OF THE G PROTEIN-COUPLED MAS RECEPTOR AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO, filed November 8, 2011, and assigned U.S. Serial Number 61/557,088 this assignment including said application, any and all United States and foreign patents, utility models, and design registrations granted for any of said inventions or improvements, and the right to claim priority based on the filing date of said application under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the Patent Cooperation Treaty, the European Patent Convention, and all other treaties of like purposes; and we authorize the Assignee to apply in all countries in our name or in its own name for patents, utility models, design registrations and like rights of exclusion and for inventors' certificates for said inventions and improvements; and we agree for ourselves and our respective heirs, legal representatives and assigns, without further compensation to perform such lawful acts and to sign such further applications, assignments, Preliminary Statements and other lawful documents as the Assignee may reasonably request to effectuate fully this assignment.

DATE: 12/6/2011

Thuy Anh Tran
THUY-ANH TRAN

State of California

County of San Diego )

On 12/06/2011 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Thuy-Anh Tran, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 8-Dec-2011

Anthony C. Blackburn
ANTHONY C. BLACKBURN

State of California

County of San Diego )

On 12/08/2011 before me, Tyler Booth, Notary Public ,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Anthony C. Blackburn, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12-6-11

Bryan A. Kramer
BRYAN A. KRAMER

State of California

County of San Diego )

On 12/06/11 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Bryan A. Kramer, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/6/2011

Maiko Nagura
MAIKO NAGURA

State of California

County of San Diego )

On 12/06/2011 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Maiko Nagura, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/6/2011

CARLETON R. SAGE

State of California

County of San Diego )

On 12/06/2011 before me, Tyler Booth, Notary Public ,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Carleton R. Sage, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/15/2011

YOUNG-JUN SHIN

State of California

County of San Diego )

On 12/15/2011 before me, Tyler Booth, Notary Public,
(insert name and title of the officer)

personally appeared Young-Jun Shin, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature _____ (Seal)

TYLER BOOTH
Commission # 1933908
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Apr 25, 2015

DATE: 12/17/11

NING ZOU

State of California

County of California, San Diego

On Dec 17, 2011 before me, Darcie Peacock (Notary Public)
(insert name and title of the officer)

personally appeared NING ZOU, who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature Darcie peacock (Seal)

RBG-1 OFFICIAL SEAL DARCIE PEACOCK NOTARY PUBLIC-CALIFORNIA COMM. NO. 1847321 SAN DIEGO COUNTY MY COMM. EXP. MAY 26, 2013 RBG-1

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO**

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-06-14
(51) Clasificación Internacional: **C07D 241/04**

(71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

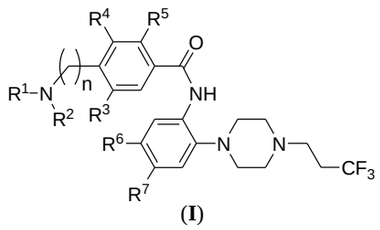
(72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; BLACKBURN, Anthony C.; KRAMER, Bryan A; NAGURA, Maiko; SAGE, Carleton R.; SHIN, Young-Jun y ZOU, Ning.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) ***No. Prioridad*** | (32) ***Fecha*** | (33) ***País*** |
|---|---|---|---|
| | 61/557,088 | 08-11-11 | US |
| | 61/718,290 | 25-10-12 | US |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *07-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/063793***

(87) Publicación internacional:
Fecha: ***16-05-13***
No. Publicación: ***WO 2013/070657 A1***



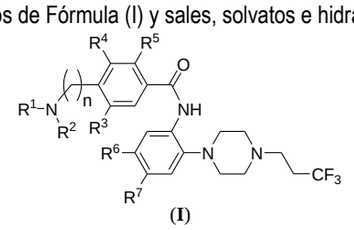
(I)

(54) Titulo: **MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO.**

(57) Resumen - Reivindicación(es):


**Resumen.-**

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)

que son útiles en métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo que resultan de isquemia o reperfusión posterior a isquemia y cualquier complicación o complicaciones posteriores relacionadas con los mismos. La presente invención se refiere, además, a métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos de la vasculatura que resultan de vasoconstricción o hipertensión y cualquier complicación o complicaciones posteriores que resultan de presión arterial elevada y/o perfusión tisular reducida.

**Sector:** Sector farmacéutico. Compuestos que modulan la actividad del receptor Mas y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo.



**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS**

PATENTE DE INVENCION ____ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __


(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 06-06-14
(51) Clasificación Internacional: **C07D 241/04**

(71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; BLACKBURN, Anthony C.; KRAMER, Bryan A; NAGURA, Maiko; SAGE, Carleton R.; SHIN, Young-Jun y ZOU, Ning.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

| (30) Prioridad | (31) ***No. Prioridad*** | (32) ***Fecha*** | (33) ***País*** |
|---|---|---|---|
| | 61/557,088 | 08-11-11 | US |
| | 61/718,290 | 25-10-12 | US |

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: *07-11-12*
No. de solicitud: ***PCT/US2012/063793***

(87) Publicación internacional
Fecha: ***16-05-13***
No. publicación: ***WO 2013/070657 A1***

(54) Titulo: **MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO.**

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**
**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN**
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT**

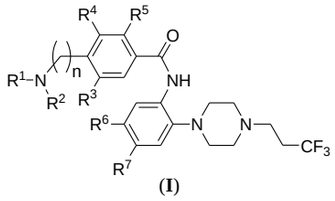
| | |
|---|---|
| (21) No. de solicitud: | (51) Int Cl: C07D 241/04 |
| (22) Fecha de solicitud: 06-06-14 | (71) Solicitante(s): **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** |
| (30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** (32) ***Fecha*** (33) ***País***<br>61/557,088 08-11-11 US<br>61/718,290 25-10-12 US | (72) Inventor(es): TRAN, Thuy-Anh; BLACKBURN, Anthony C.; KRAMER, Bryan A; NAGURA, Maiko; SAGE, Carleton R.; SHIN, Young-Jun y ZOU, Ning. |
| | (74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** |
| (85) Fecha límite inicio fase nacional: 08-06-14<br>(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT<br>Fecha de presentación de la solicitud: *07-11-12*<br>No. de solicitud: ***PCT/US2012/063793*** | (87) Publicación internacional<br>Fecha: ***16-05-13***<br>No. publicación: ***WO 2013/070657 A1*** |

(54) Titulo: **"MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO"**

Resumen - Reivindicación(es):


**Resumen.-**

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)

que son útiles en métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo que resultan de isquemia o reperfusión posterior a isquemia y cualquier complicación o complicaciones posteriores relacionadas con los mismos. La presente invención se refiere, además, a métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos de la vasculatura que resultan de vasoconstricción o hipertensión y cualquier complicación o complicaciones posteriores que resultan de presión arterial elevada y/o perfusión tisular reducida.

**Sector:** Sector farmacéutico. Compuestos que modulan la actividad del receptor Mas y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
*(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 below

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/US2012/063793 | 07.11.2012 | 08.11.2011 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D241/04 A61K31/496 A61P9/00

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA: | Date of completion of this opinion | Authorized Officer |
|---|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | see form PCT/ISA/210 | Baston, Eckhard<br>Telephone No. +49 89 2399-8229 |

**WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2012/063793

## Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   b. (time)

   ☐ in the international application as filed

   ☐ together with the international application in electronic form

   ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

## Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**To section V**

Reference is made to the following documents:

D1 WO 99/65874 A1 (WAKAMOTO PHARMA CO LTD [JP]; OHTAKE YASUHIRO [JP]; KAWANO KATSUHIRO [J) 23 December 1999 (1999-12-23)

D2 CHAPPELL, MARK C.: "Emerging Evidence for a functional Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas receptor Axis: More Than Regulation of Blood Pressure", HYPERTENSION, vol. 50, 2007, pages 596-599,

The present application is directed to compounds of formula I which are believed to act as modulators of G-coupled receptors and which are believed to be suitable for the treatment of diseases of the heart or the brain.

The compounds are characterized by a central phenyl-carbamoyl-phenyl moiety to which a piperazine heterocycle substituted by a $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is attached. No document of the prior art reveals compounds bearing these specific structural features. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The problem to be solved may be seen in the provision of alternative modulators of G-coupled receptors which have a potential utility for the treatment of various diseases like heart diseases including hypertension. D1 and D2 of the prior art do not suggest the now claimed compounds and are also structurally remote in that e.g. no $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is suggested. The claimed subject-matter is thus non-obvious in the light of the prior art. The description reveals sufficient experimental data which render credible that the problem posed has been solved.

The requirements of Art. 33(3) PCT are met.

The functional definition relating to a Mas-receptor-mediated disorder present in claim 31 has to be replaced by well defined pathological conditions (Art. 6 PCT).

Claims 31-33 and 41-44 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not

recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

**PCT**

To:
Spruce, Lyle W.
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, CA 92121
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

| | |
|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>199WO1 | Date of mailing<br>*(day/month/year)*<br>19 March 2013 (19-03-2013) |
| International application No.<br>PCT/US2012/063793 | **FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below |
| Applicant<br>ARENA PHARMACEUTICALS, INC. | International filing date<br>*(day/month/year)*<br>7 November 2012 (07-11-2012) |

1. [X] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   **Filing of amendments and statement under Article 19:**
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   **When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   **Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   **For more detailed instructions, see** *PCT Applicant's Guide*, International Phase, paragraphs 9.004 - 9.011.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to any protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with any request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. Following the expiration of 30 months from the priority date, these comments will also be made available to the public.

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau before completion of the technical preparations for international publication (Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3).

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   For details about the applicable time limits, Office by Office, see www.wipo.int/pct/en/texts/time_limits.html and the *PCT Applicant's Guide*, National Chapters.

| | |
|---|---|
| Name and mailing address of the International Searching Authority<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br>BENITEZ SIERRA, Olga Maria<br>Tel: +49 (0)89 2399-5715 |

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

| Applicant's or agent's file reference | FOR FURTHER ACTION | see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below. |
|---|---|---|
| 199WO1 | | |
| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | (Earliest) Priority Date *(day/month/year)* |
| PCT/US2012/063793 | 07/11/2012 | 08/11/2011 |
| Applicant | | |
| ARENA PHARMACEUTICALS, INC. | | |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2012/063793

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D241/04 A61K31/496 A61P9/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 99/65874 A1 (WAKAMOTO PHARMA CO LTD [JP]; OHTAKE YASUHIRO [JP]; KAWANO KATSUHIRO [J) 23 December 1999 (1999-12-23) the whole document<br>---<br>CHAPPELL, MARK C.: "Emerging Evidence for a functional Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas receptor Axis: More Than Regulation of Blood Pressure", HYPERTENSION, vol. 50, 2007, pages 596-599, XP002693250, the whole document<br>--- | 1-44<br><br>1-44 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 6 March 2013 | 19/03/2013 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Baston, Eckhard |

1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2012/063793

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 9965874 A1 | 23-12-1999 | AU 4168899 A | 05-01-2000 |
| | | JP 2002179651 A | 26-06-2002 |
| | | WO 9965874 A1 | 23-12-1999 |

# PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

# PCT

## WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
*(day/month/year)* see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 below

| International application No. | International filing date *(day/month/year)* | Priority date *(day/month/year)* |
|---|---|---|
| PCT/US2012/063793 | 07.11.2012 | 08.11.2011 |

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D241/04 A61K31/496 A61P9/00

Applicant
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

| Name and mailing address of the ISA: | Date of completion of this opinion | Authorized Officer |
|---|---|---|
| European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | see form PCT/ISA/210 | Baston, Eckhard<br>Telephone No. +49 89 2399-8229 |

## Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   b. (time)

      ☐ in the international application as filed

      ☐ together with the international application in electronic form

      ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

## Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-44 |
| | No: | Claims | |

2. Citations and explanations

   see separate sheet

**To section V**

Reference is made to the following documents:

D1 WO 99/65874 A1 (WAKAMOTO PHARMA CO LTD [JP]; OHTAKE YASUHIRO [JP]; KAWANO KATSUHIRO [J) 23 December 1999 (1999-12-23)

D2 CHAPPELL, MARK C.: "Emerging Evidence for a functional Angiotensin-Converting Enzyme 2-Angiotensin-(1-7)-Mas receptor Axis: More Than Regulation of Blood Pressure", HYPERTENSION, vol. 50, 2007, pages 596-599,

The present application is directed to compounds of formula I which are believed to act as modulators of G-coupled receptors and which are believed to be suitable for the treatment of diseases of the heart or the brain.

The compounds are characterized by a central phenyl-carbamoyl-phenyl moiety to which a piperazine heterocycle substituted by a $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is attached. No document of the prior art reveals compounds bearing these specific structural features. The requirements of Art. 33(2) PCT are met.

The problem to be solved may be seen in the provision of alternative modulators of G-coupled receptors which have a potential utility for the treatment of various diseases like heart diseases including hypertension. D1 and D2 of the prior art do not suggest the now claimed compounds and are also structurally remote in that e.g. no $CH_2$-$CH_2$-$CF_3$ group is suggested. The claimed subject-matter is thus non-obvious in the light of the prior art. The description reveals sufficient experimental data which render credible that the problem posed has been solved.

The requirements of Art. 33(3) PCT are met.

The functional definition relating to a Mas-receptor-mediated disorder present in claim 31 has to be replaced by well defined pathological conditions (Art. 6 PCT).

Claims 31-33 and 41-44 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provision of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not

recognize as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product in particular substances or compositions for in a first or further medical treatment.

# Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

| | |
|---|---|
| General information | For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities. |
| Amending claims under Art. 19 PCT | Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220. |
| Filing a demand for international preliminary examination | In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT).<br><br>If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT). |
| Filing informal comments | After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box. |
| End of the international phase | At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report). |
| Relevant PCT Rules and more information | Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003 |

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
16 May 2013 (16.05.2013)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2013/070657 A1

(51) **International Patent Classification**:
*C07D 241/04* (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
*A61K 31/496* (2006.01)

(21) **International Application Number**:
PCT/US2012/063793

(22) **International Filing Date**:
7 November 2012 (07.11.2012)

(25) **Filing Language**: English

(26) **Publication Language**: English

(30) **Priority Data**:
61/557,088 8 November 2011 (08.11.2011) US
61/718,290 25 October 2012 (25.10.2012) US

(71) **Applicant**: **ARENA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 (US).

(72) **Inventors**: **TRAN, Thuy-Anh**; 4833 Fairport Way, San Diego, California 92130 (US). **BLACKBURN, Anthony C.**; 12633 Caminito Rosita, San Diego, California 92128 (US). **KRAMER, Bryan A.**; 8863 Duncan Road, San Diego, California 92126 (US). **NAGURA, Maiko**; 3128 Via Alicante, Unit D, La Jolla, California 92037 (US). **SAGE, Carleton R.**; 1388 Peachwood Drive, Encinitas, California 92024 (US). **SHIN, Young-Jun**; 11051 Ice Skate Place, San Diego, California 92126 (US). **ZOU, Ning**; 9829 Fieldthorn Street, San Diego, California 92127 (US).

(74) **Agents**: **SPRUCE, Lyle W.** et al.; Arena Pharmaceuticals, Inc., 6166 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121 (US).

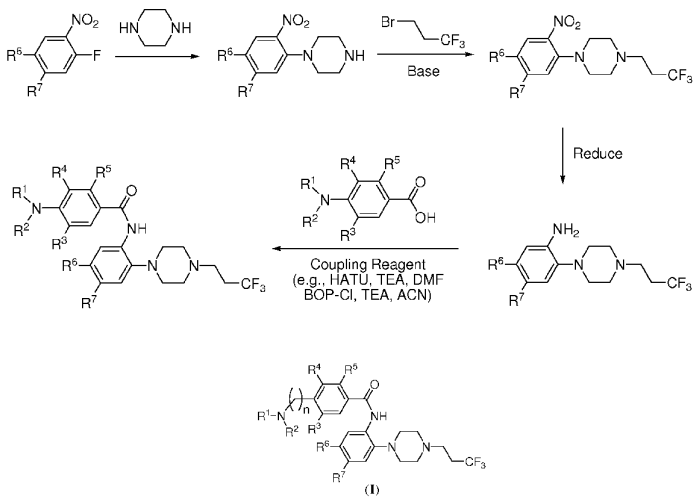
(81) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States** *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,

*[Continued on next page]*

(54) **Title**: MODULATORS OF THE G PROTEIN-COUPLED MAS RECEPTOR AND THE TREATMENT OF DISORDERS RELATED THERETO

**General Synthetic Scheme for the Preparation of Compounds of Formula (I) wherein X is Absent**




(57) **Abstract**: The present invention relates to compounds of Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, and hydrates thereof that are useful in methods of treatment and alleviation of diseases and disorders of the heart, brain, kidney, immune, and reproductive system resulting from ischemia, or reperfusion subsequent to ischemia, and any downstream complication(s) related thereto. The present invention further relates to methods of treatment and alleviation of diseases and disorders of the vasculature resulting from vasoconstriction or hypertension and any downstream complication(s) resulting from elevated blood pressure and/or reduced tissue perfusion.

WO 2013/070657 A1

TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published**:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

**Esquema sintético general para la preparación de compuestos de Fórmula (I) en donde X está ausente**

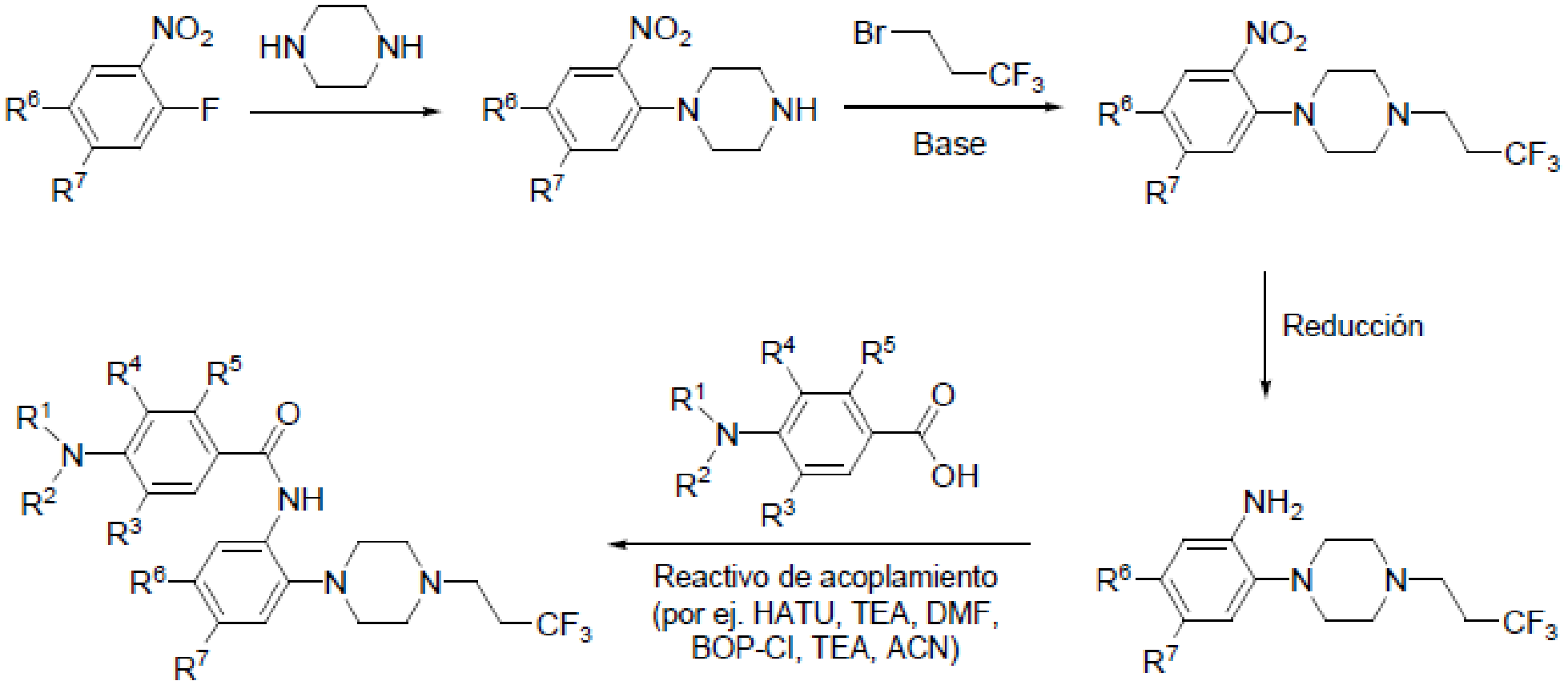



**Figura 1**

**Esquema general sintético para la preparación de intermediarios útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I) en donde X es $CH_2$**

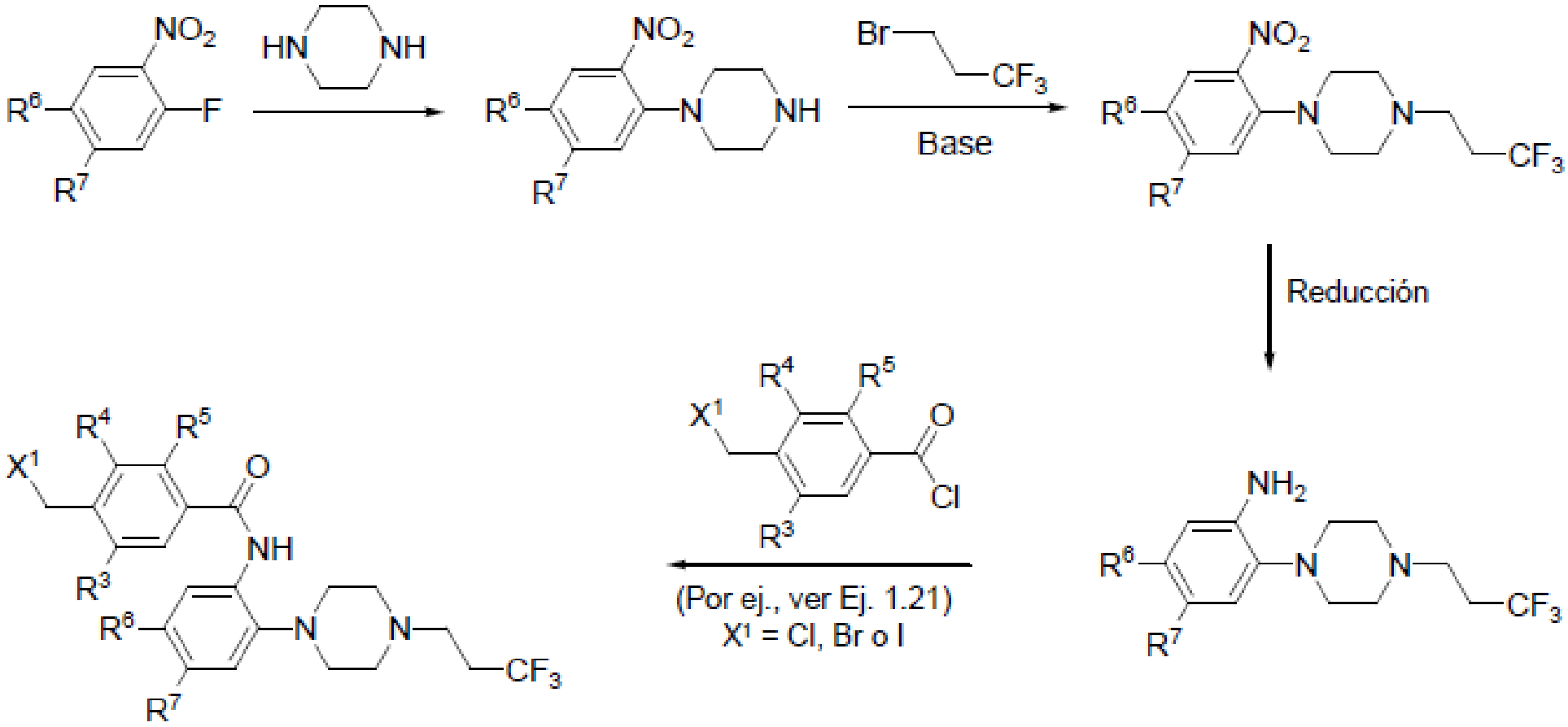



**Figura 2**

**Esquema Sintético General para la preparación de compuestos de Fórmula (I) en donde X es $CH_2$**

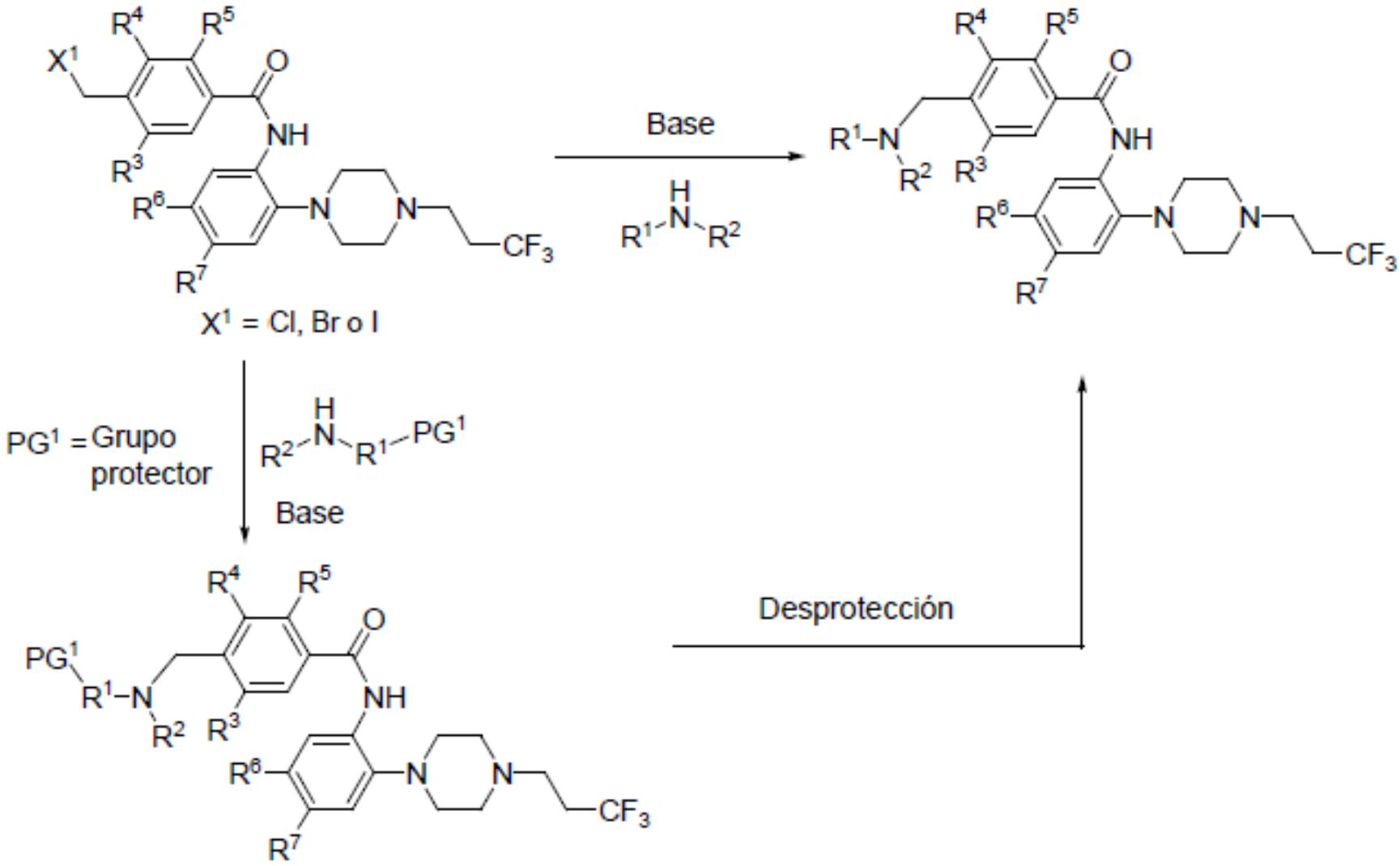



**Figura 3**

**Esquema general sintético para la preparación de ciertos compuestos de Fórmula (I) en donde X es $CH_2$ o $CH_2CH_2$**

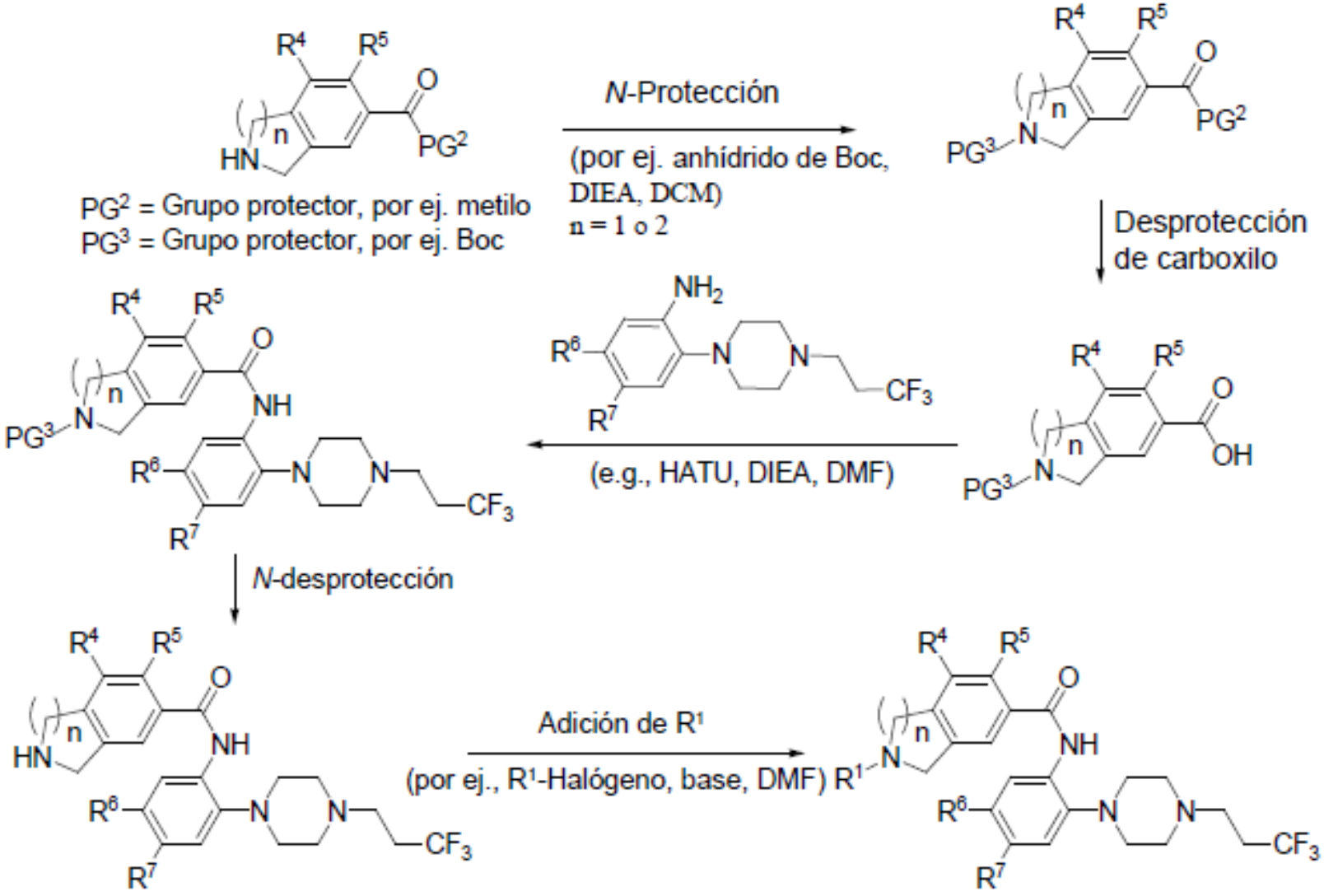



**Figura 4A**

**Esquema general sintético para la preparación de compuestos de Fórmula (I)**

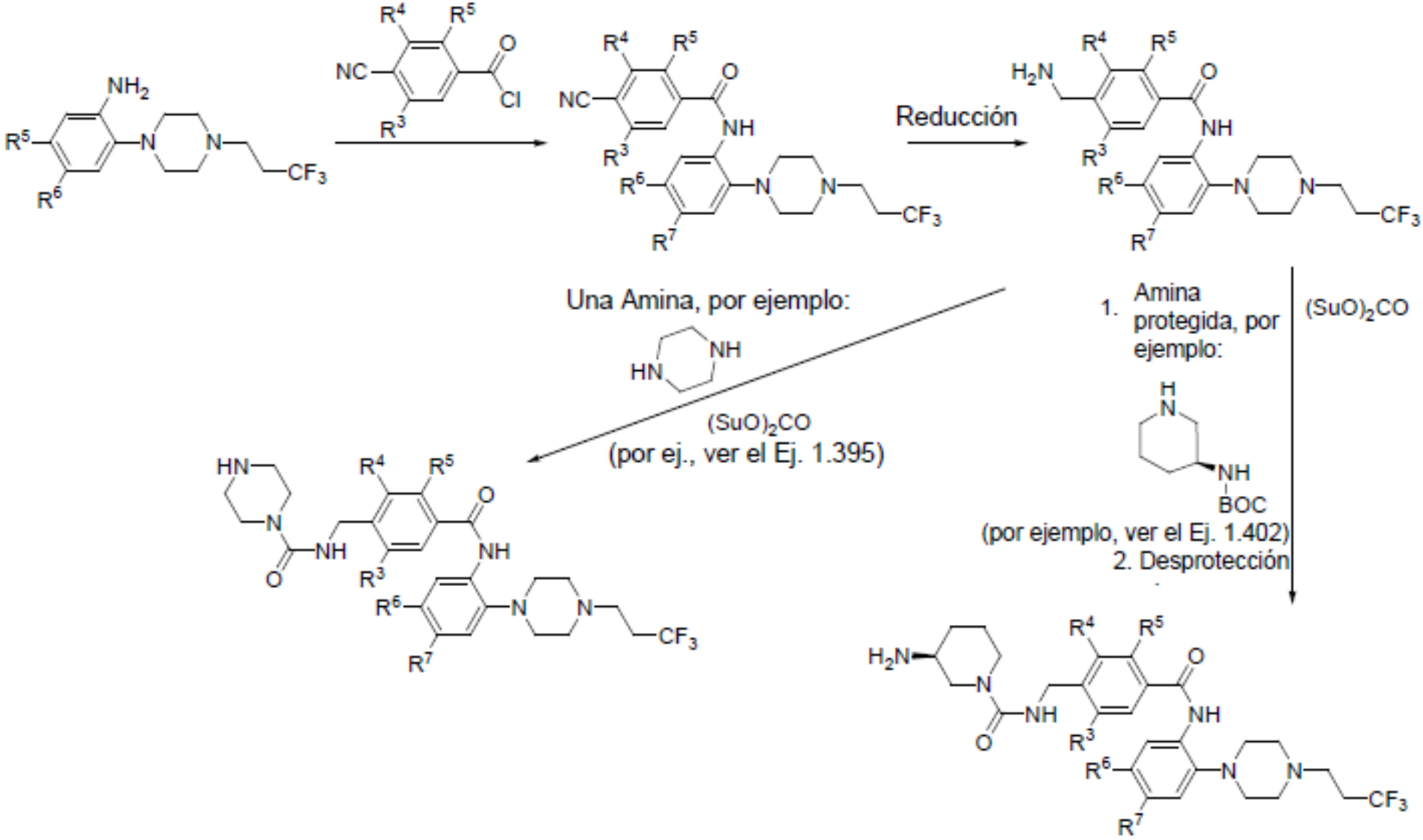



**Figura 4B**

**Esquema general sintético para la preparación de compuestos de Fórmula (I)**

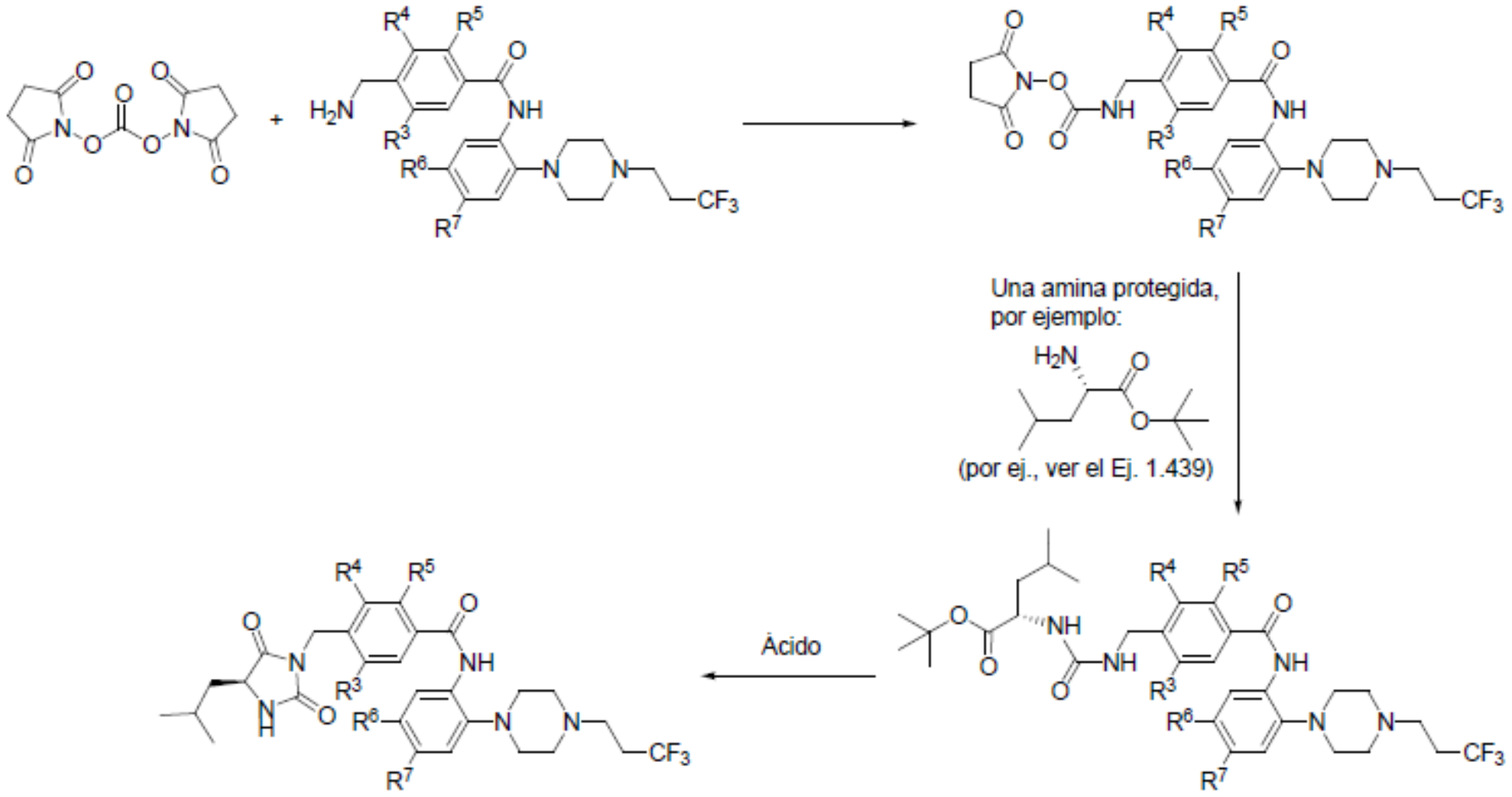



**Figura 4C**

**Efecto del Compuesto 170 en lesión del miocardio por isquemia/reperfusión (I/R).**

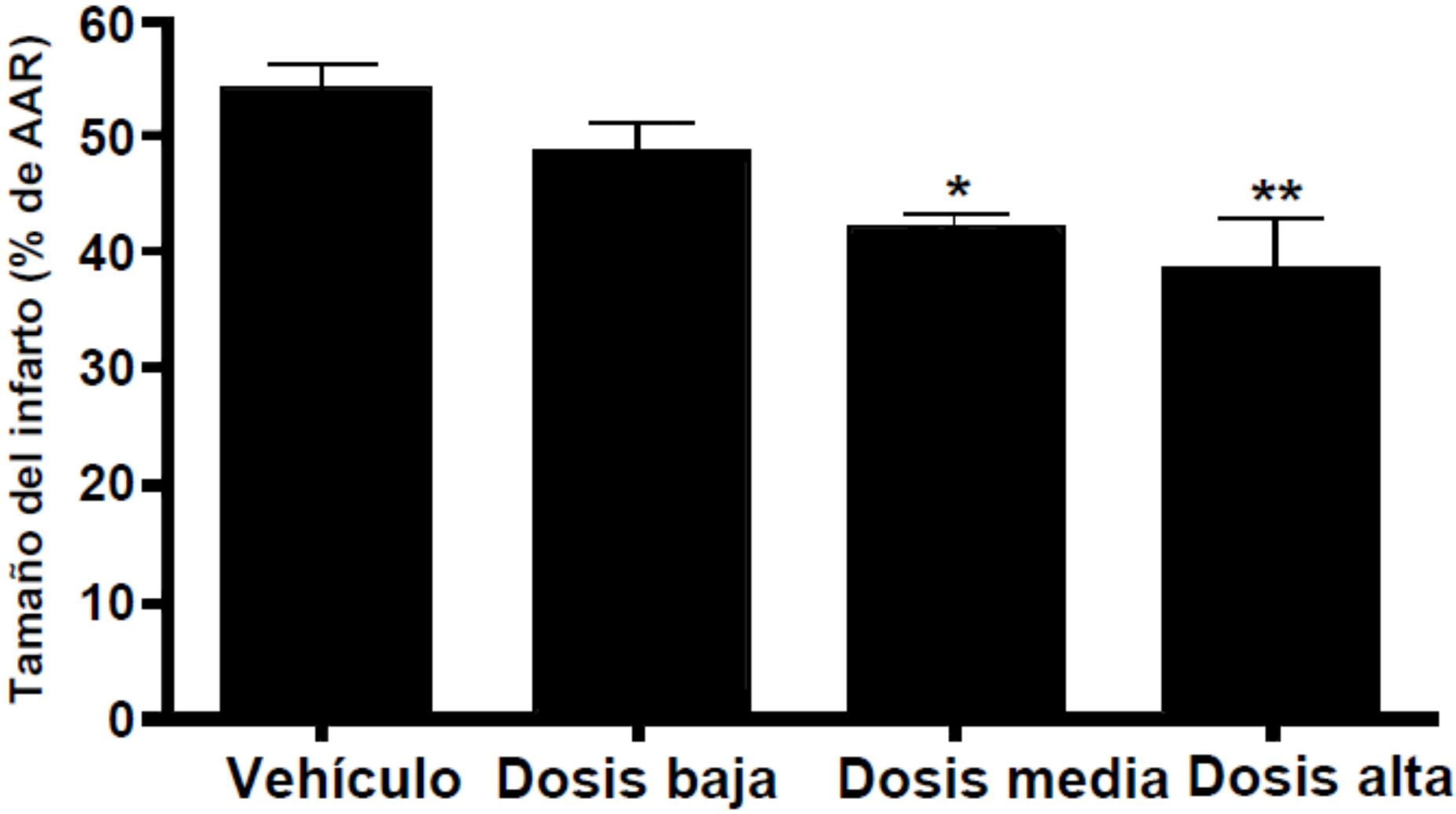



**Figura 5**

**Efecto del Compuesto 170 en la presión arterial media**

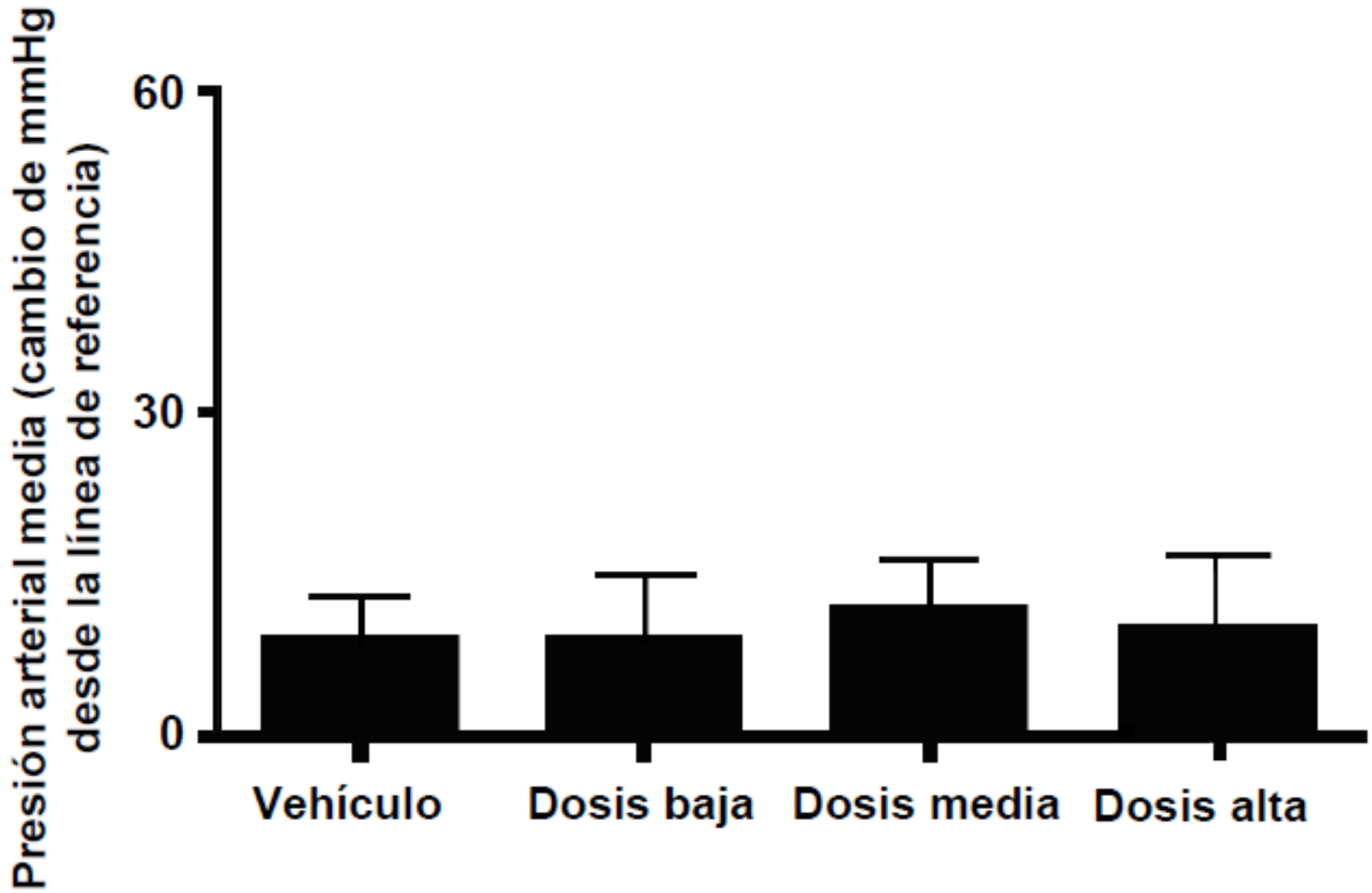



**Figura 6**

**PXRD del Compuesto 170; Ejemplo 2.5A**

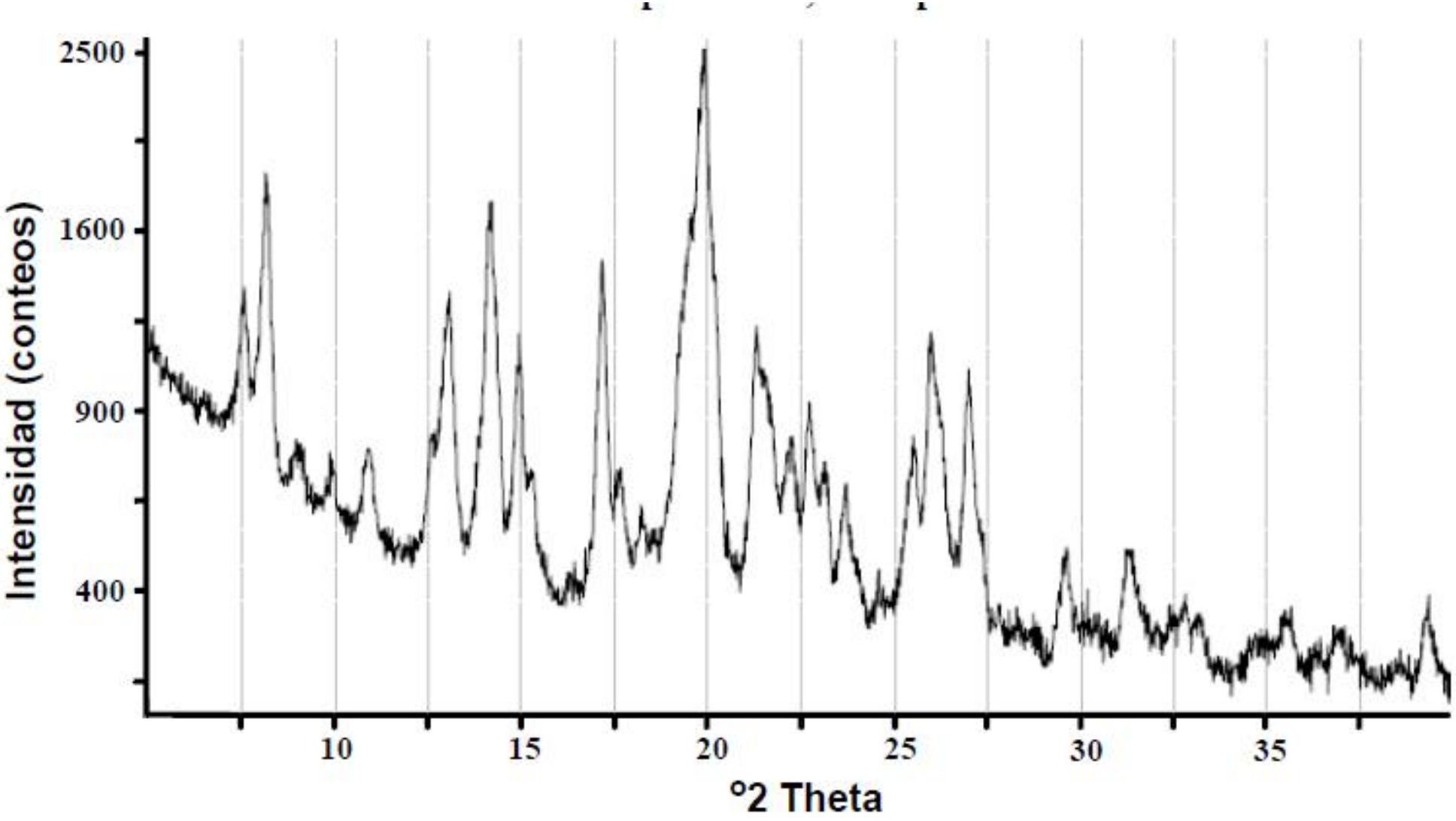



**Figura 7**

**DSC del Compuesto 170; Ejemplo 2.5A**

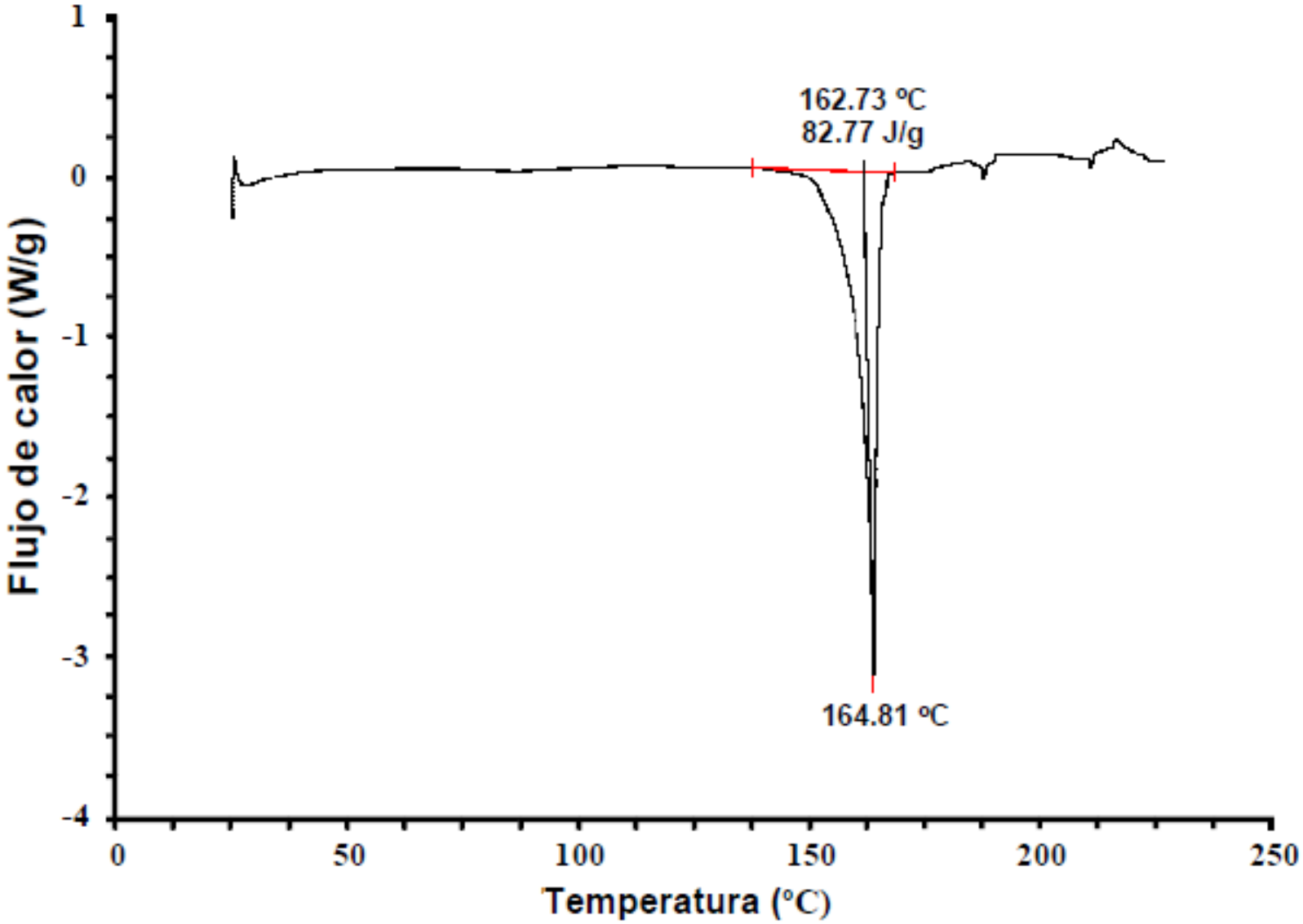



**Figura 8**

**PXRD del Compuesto 170; Ejemplo 2.5B**

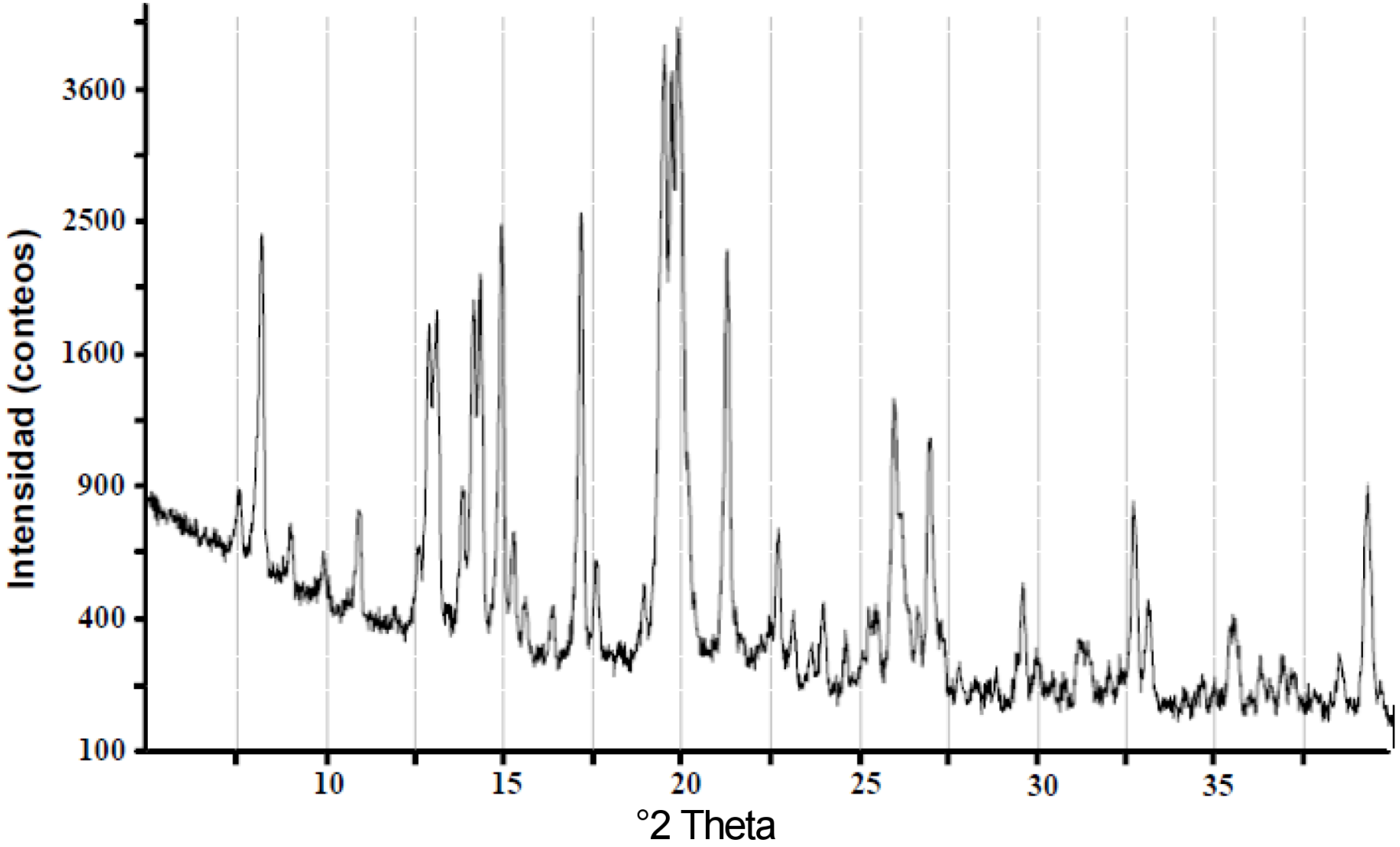



**Figura 9**

**DSC del Compuesto 170; Ejemplo 2.5B**

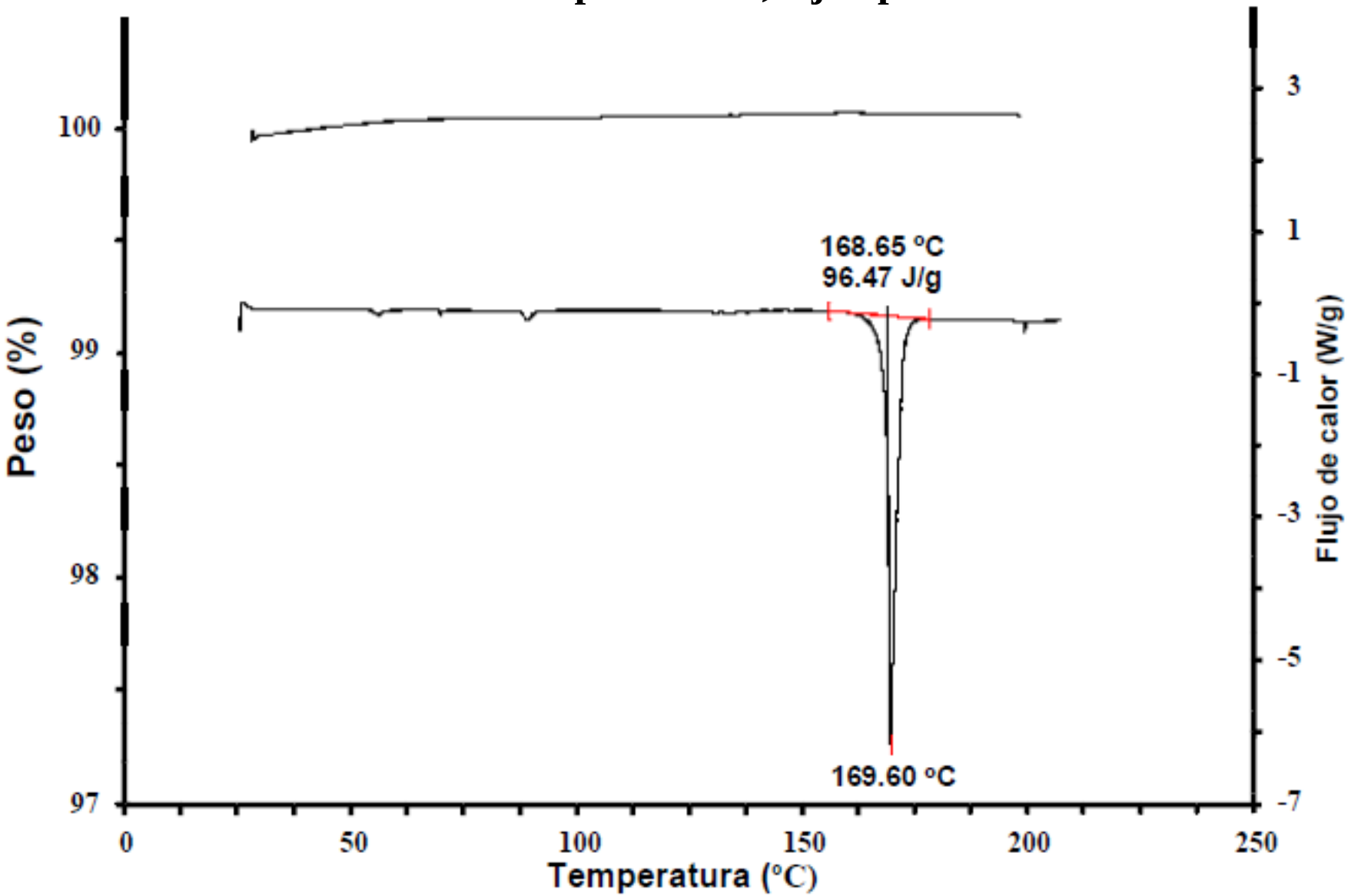



**Figura 10**

**DMS del Compuesto 170; Ejemplo 2.5B**

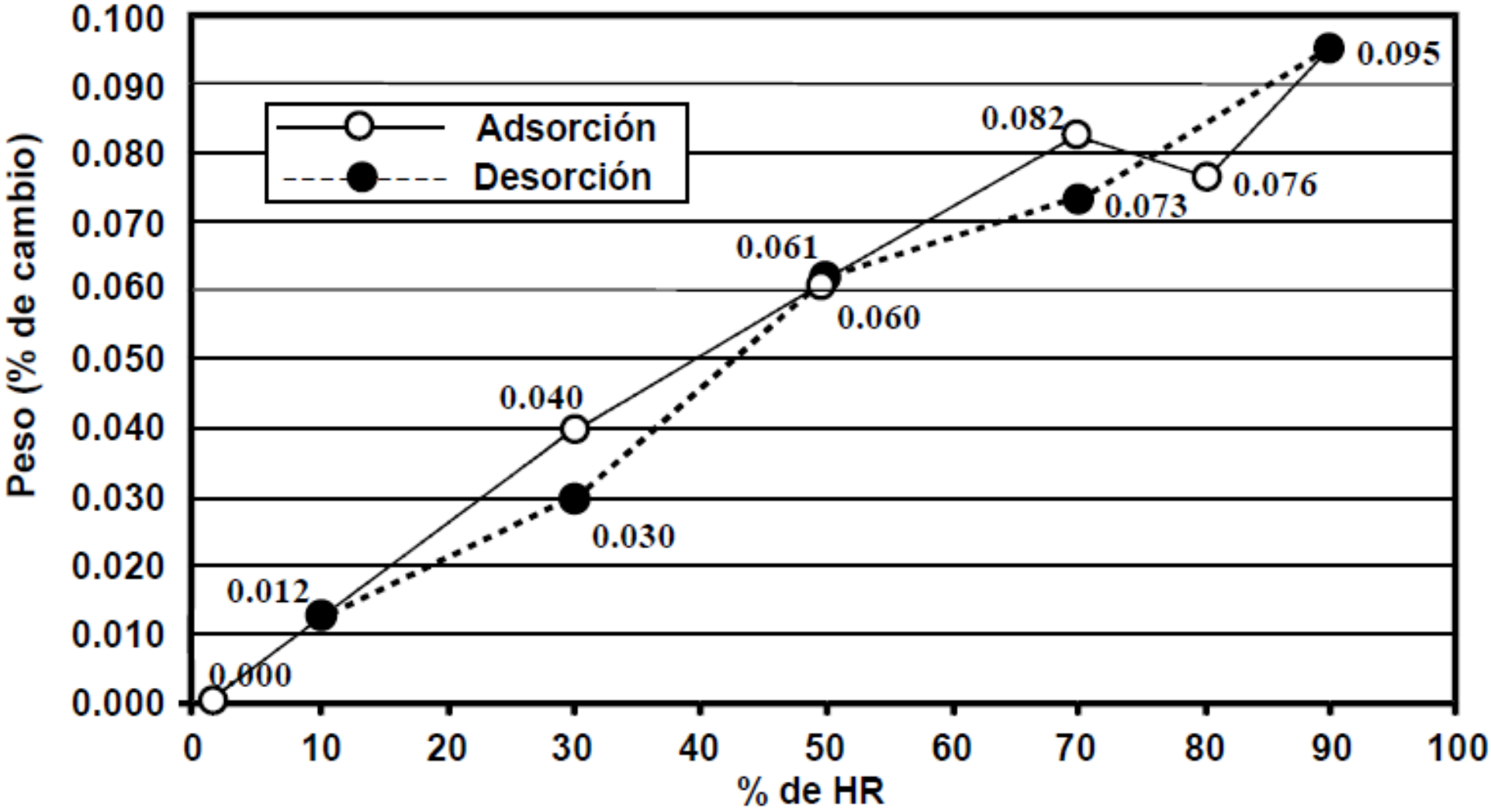



**Figura 11**

**PXRD del diclorhidrato del Compuesto 170**

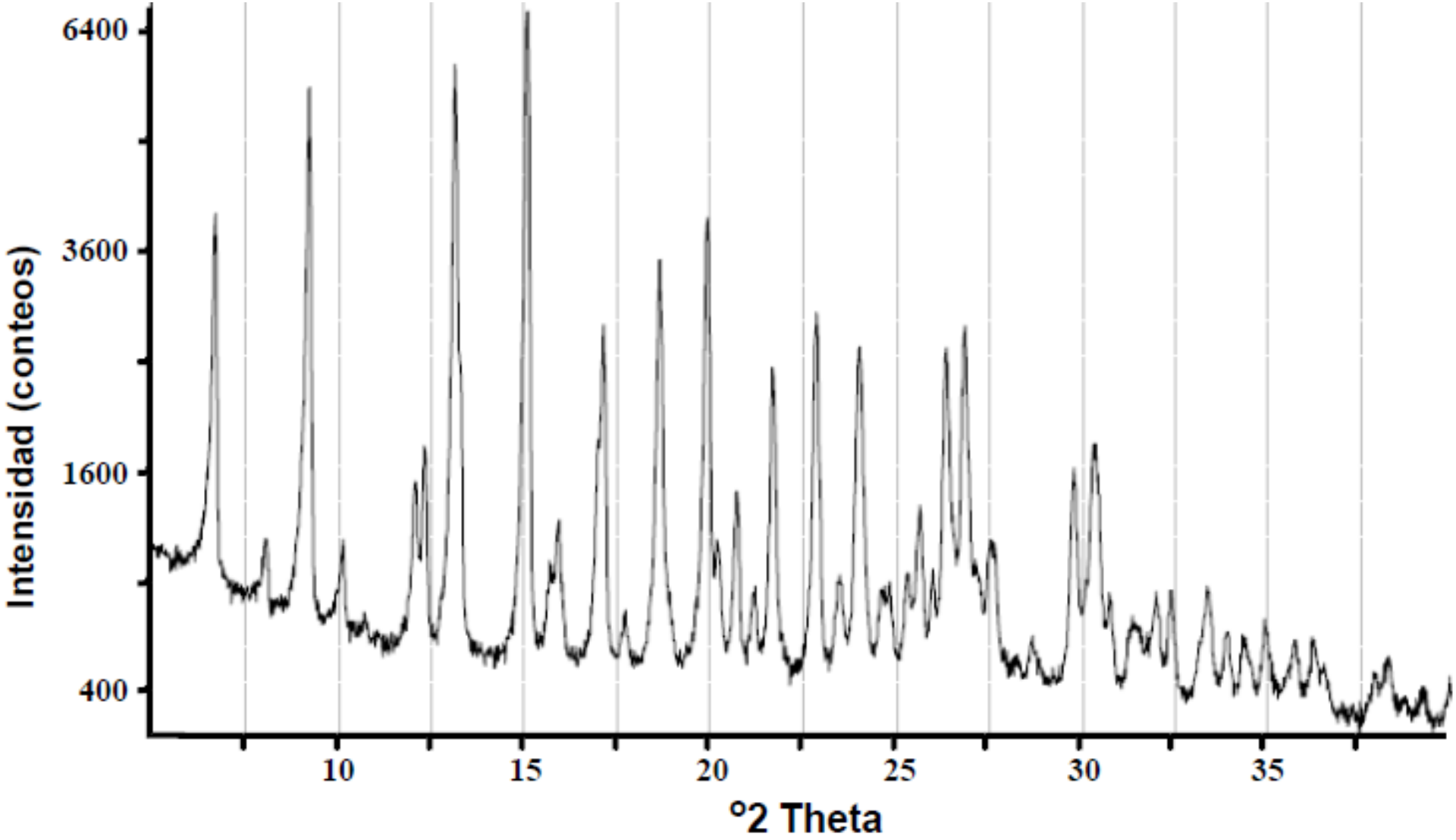



**Figura 12**

**TGA del diclorhidrato del Compuesto 170**

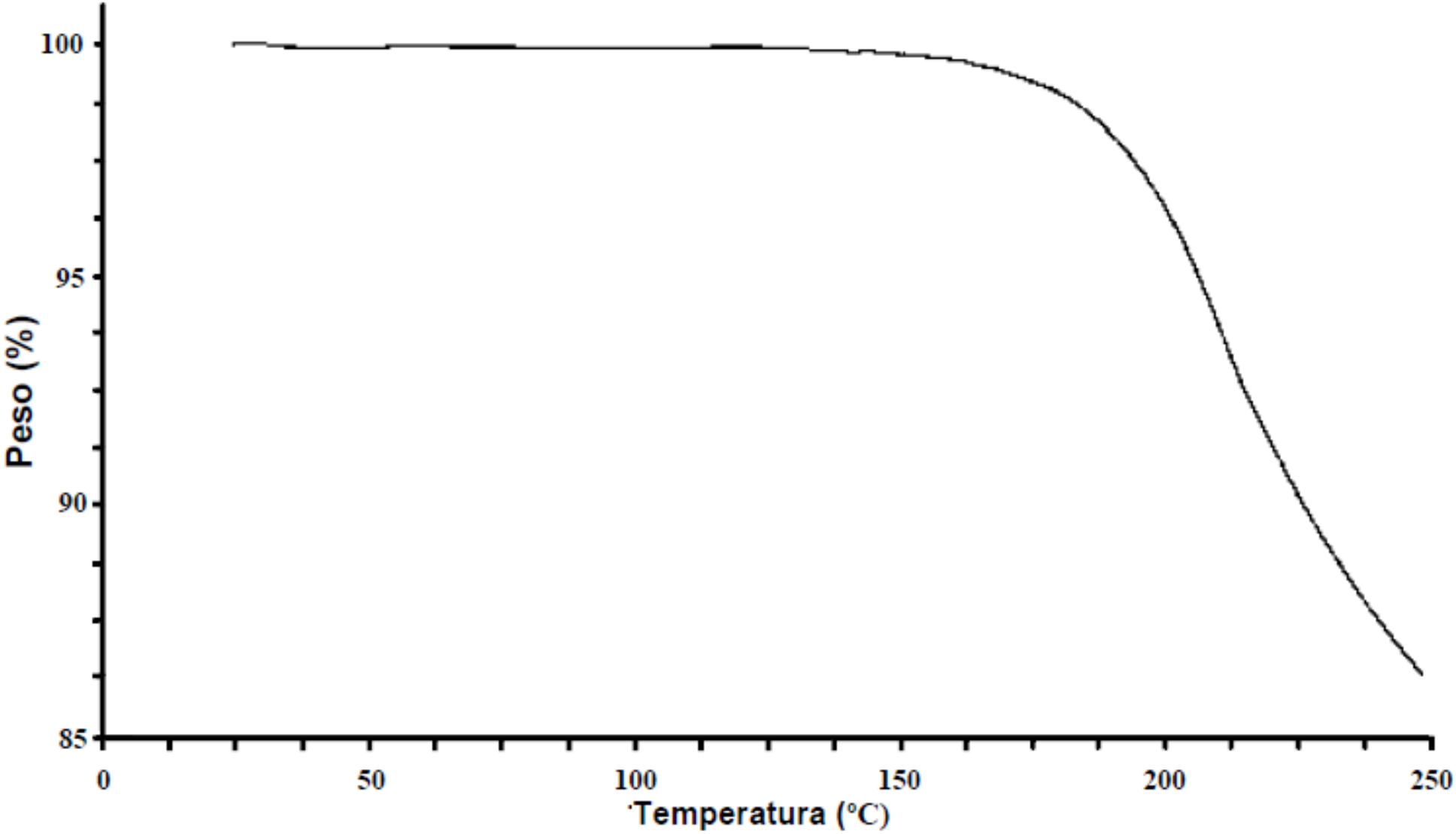



**Figura 13**

**DMS del diclorhidrato del Compuesto 170**

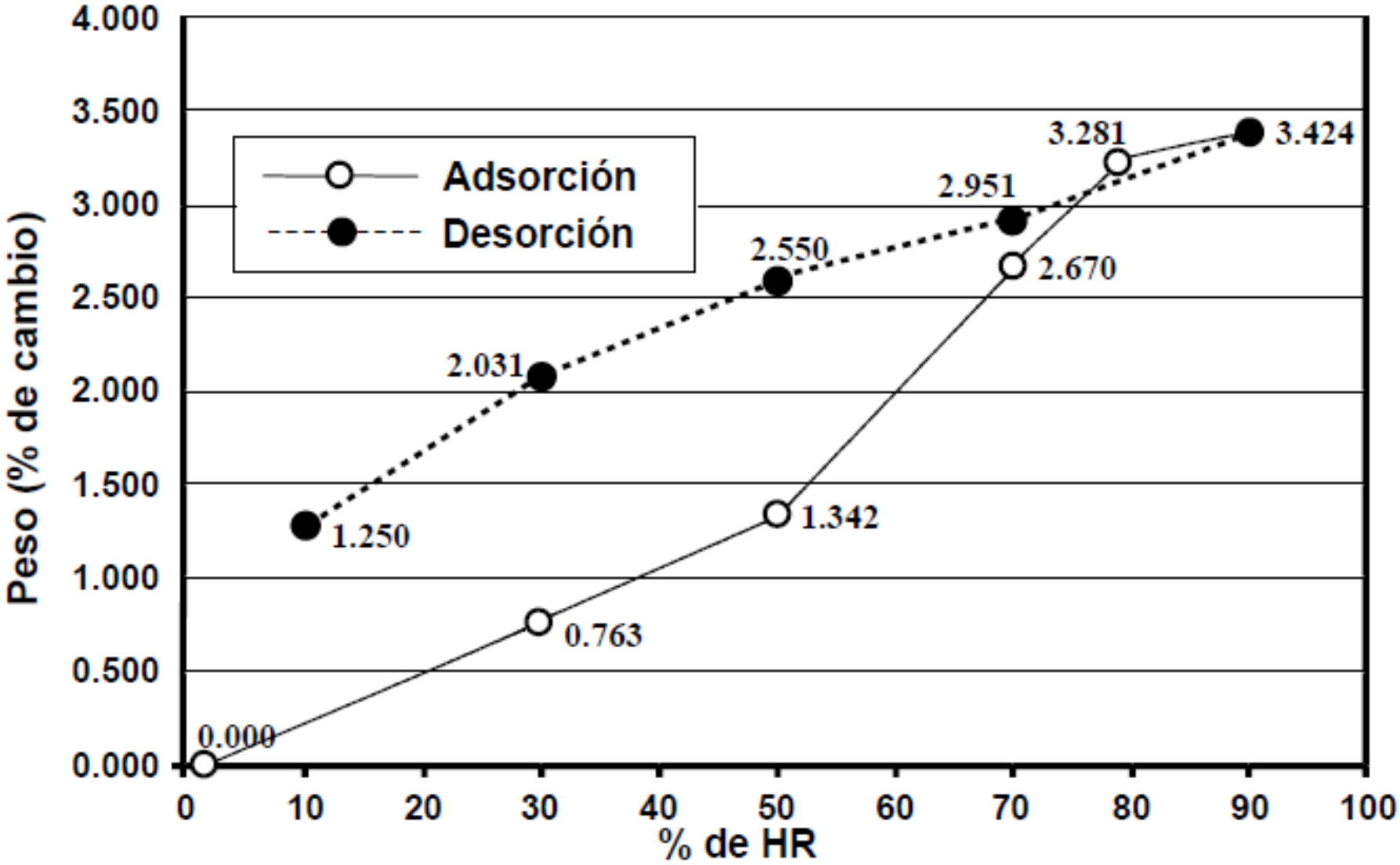



**Figura 14**

**PXRD del hidrato de diclorhidrato del Compuesto 170**

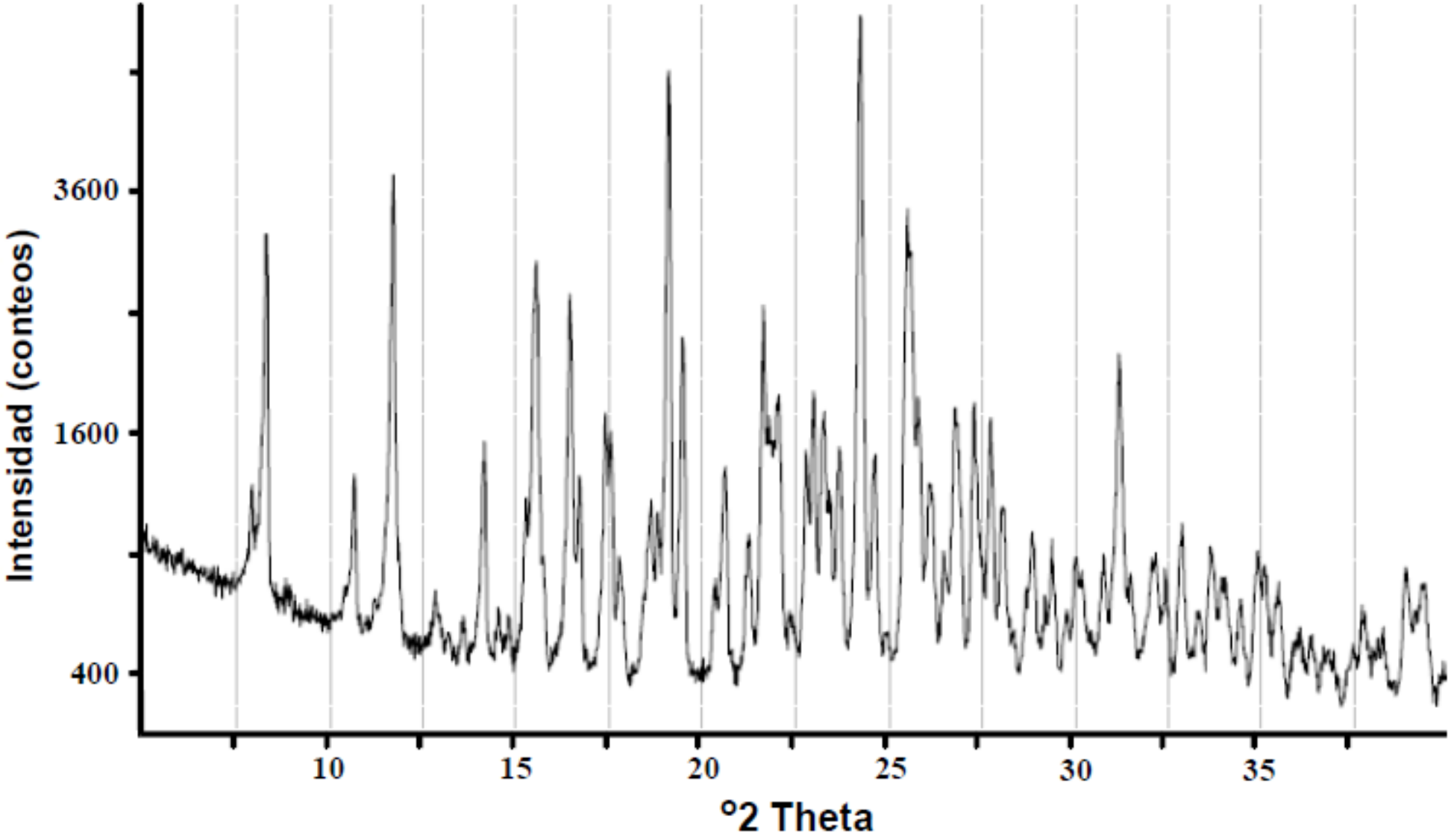



**Figura 15**

**TGA del hidrato de diclorhidrato del Compuesto 170**

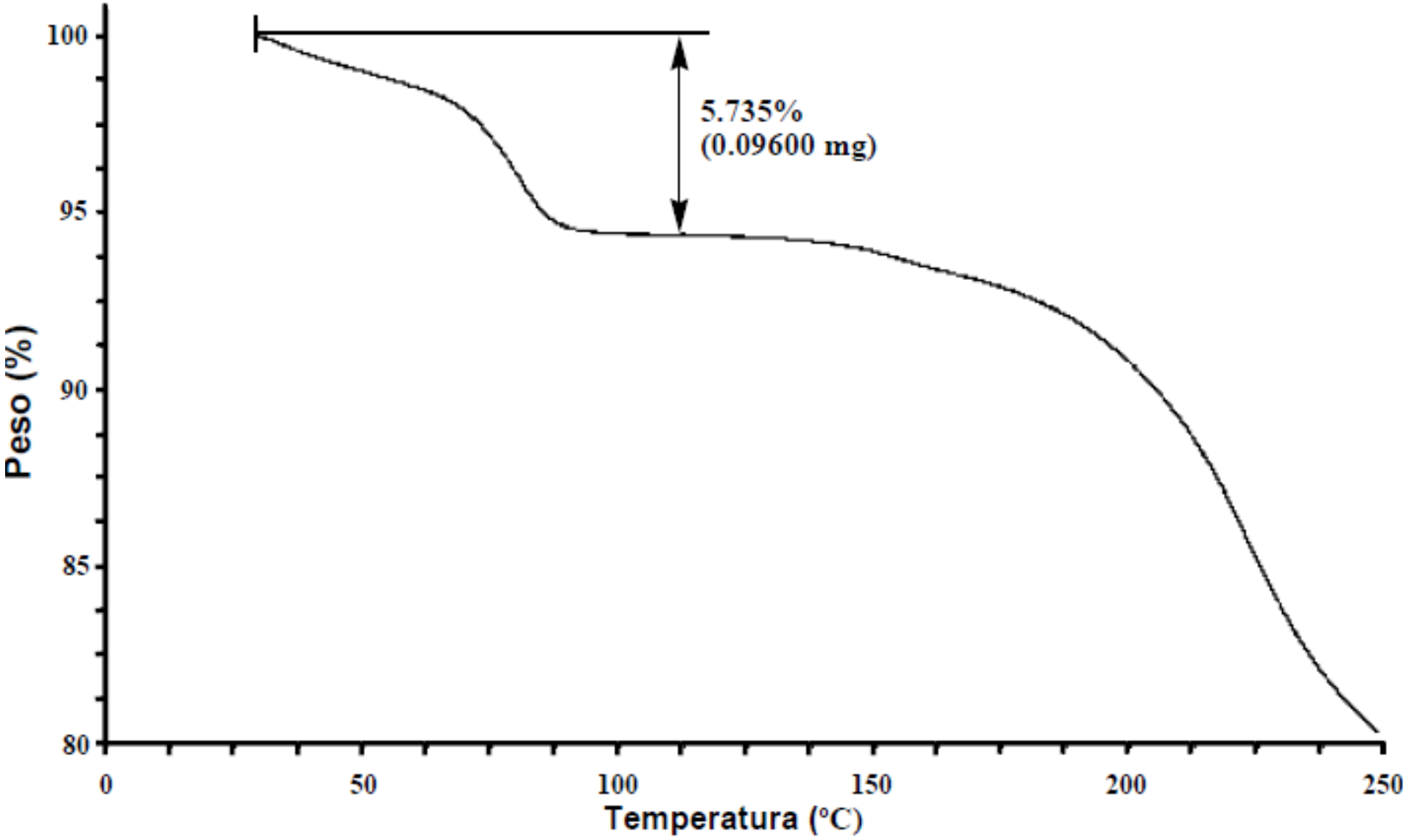



**Figura 16**

**DMS del hidrato de diclorhidrato del Compuesto 170**

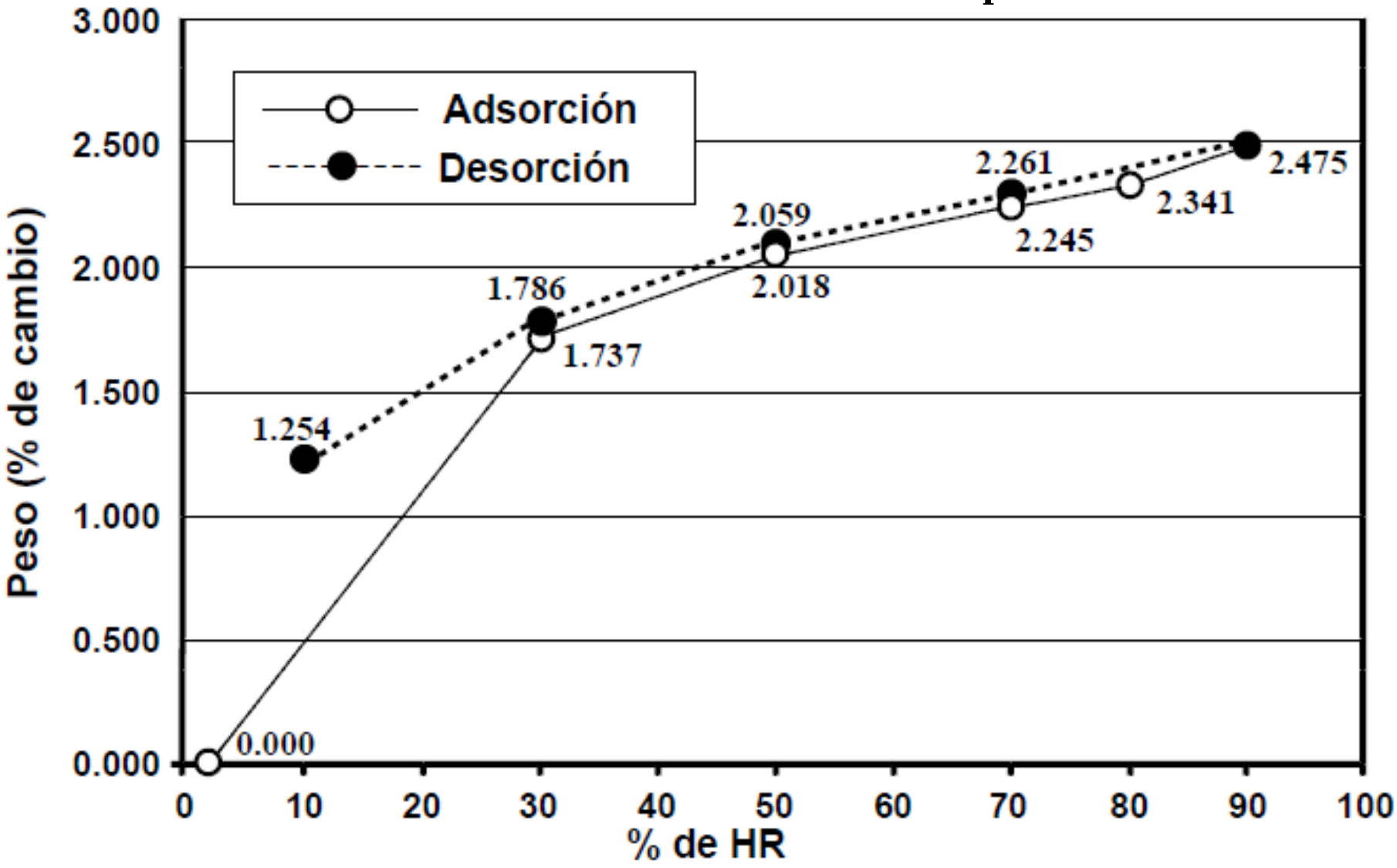



**Figura 17**

**PXRD del solvato de diclorhidrato del Compuesto 170; Ejemplo 2.8**

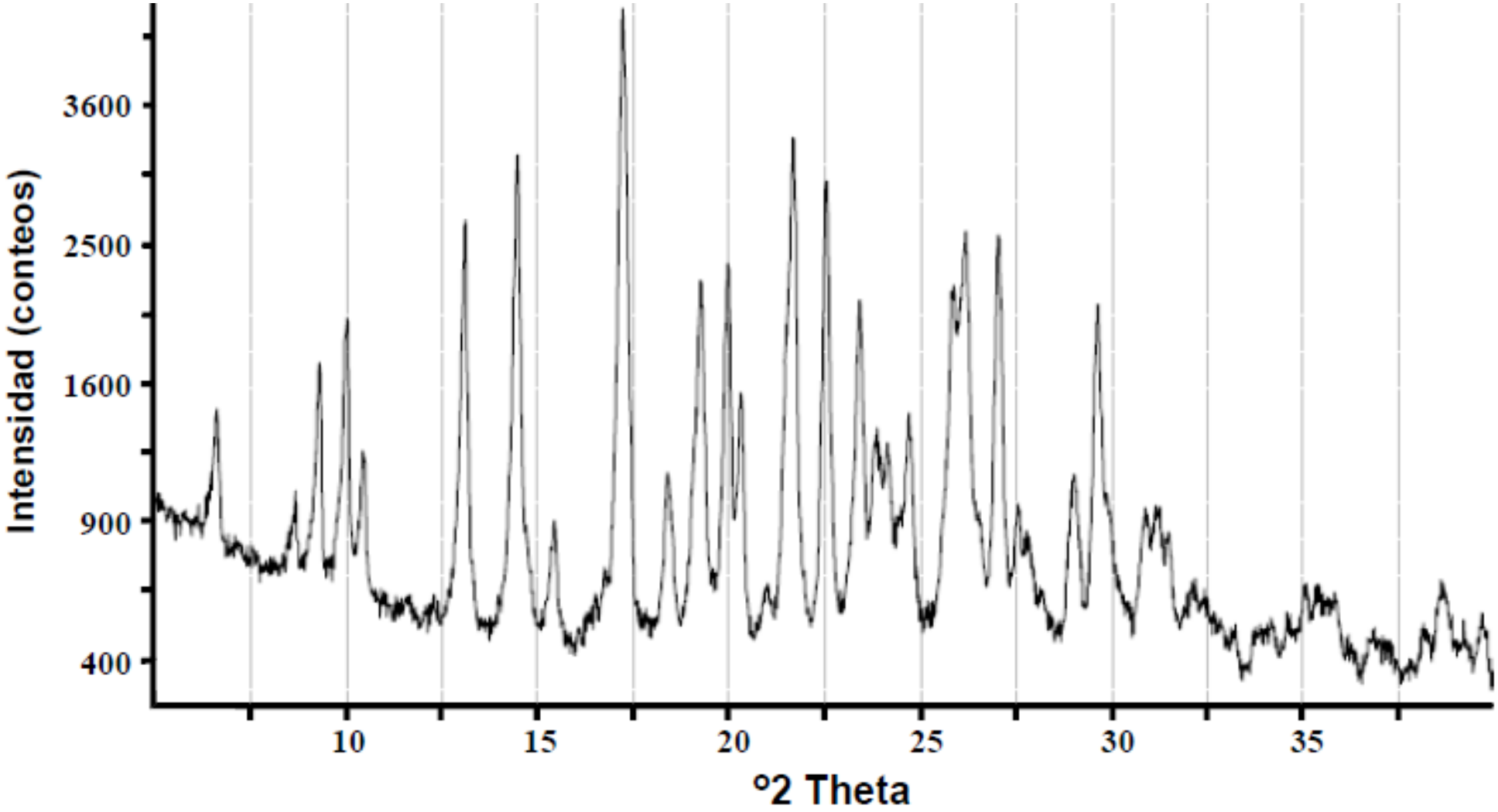



**Figura 18**

**TGA del solvato de diclorhidrato del Compuesto 170; Ejemplo 2.8**

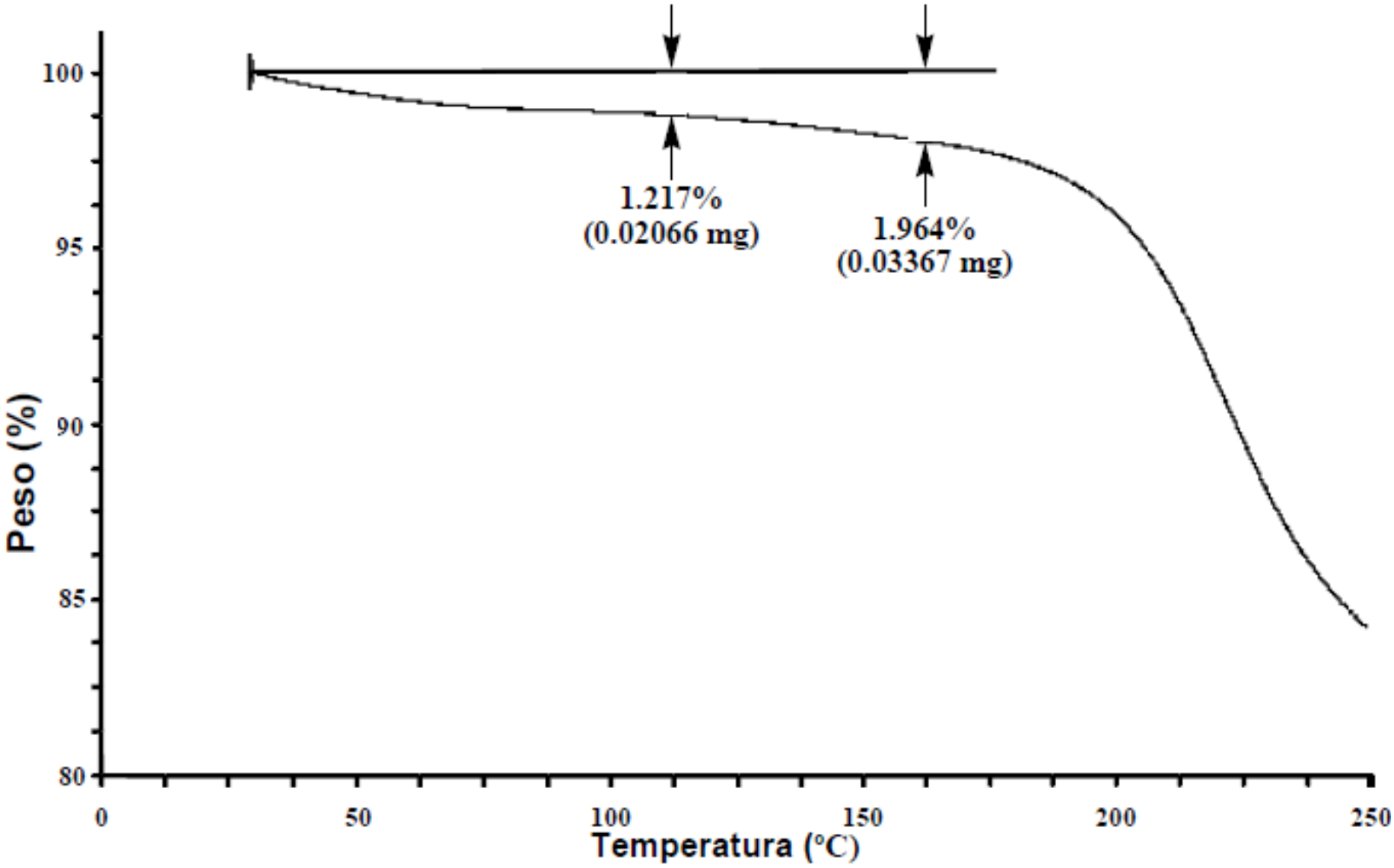



**Figura 19**

**DMS del solvato de diclorhidrato del Compuesto 170; Ejemplo 2.8**

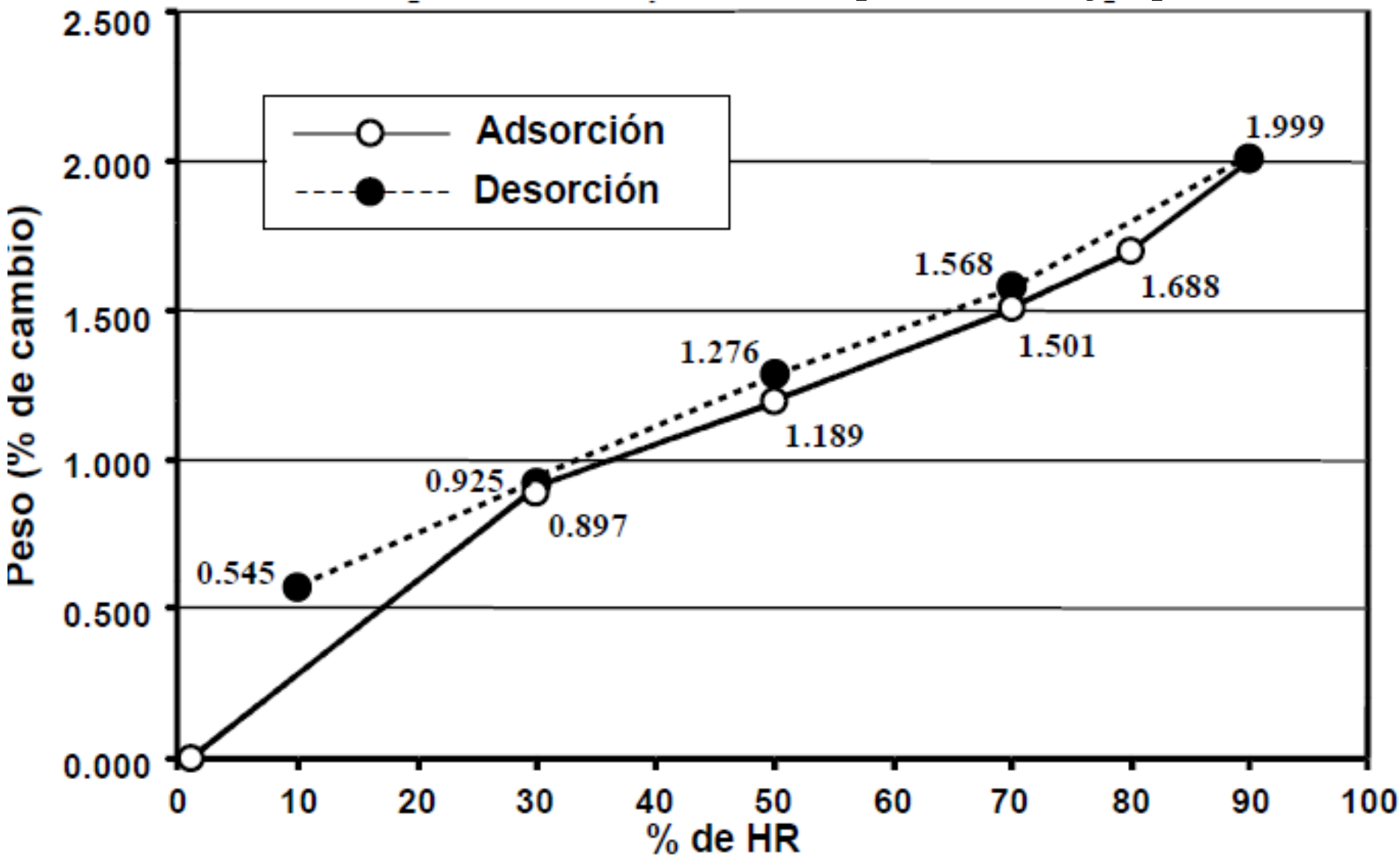



**Figura 20**

**PXRD del solvato de sulfato del Compuesto 170; Ejemplo 2.9**

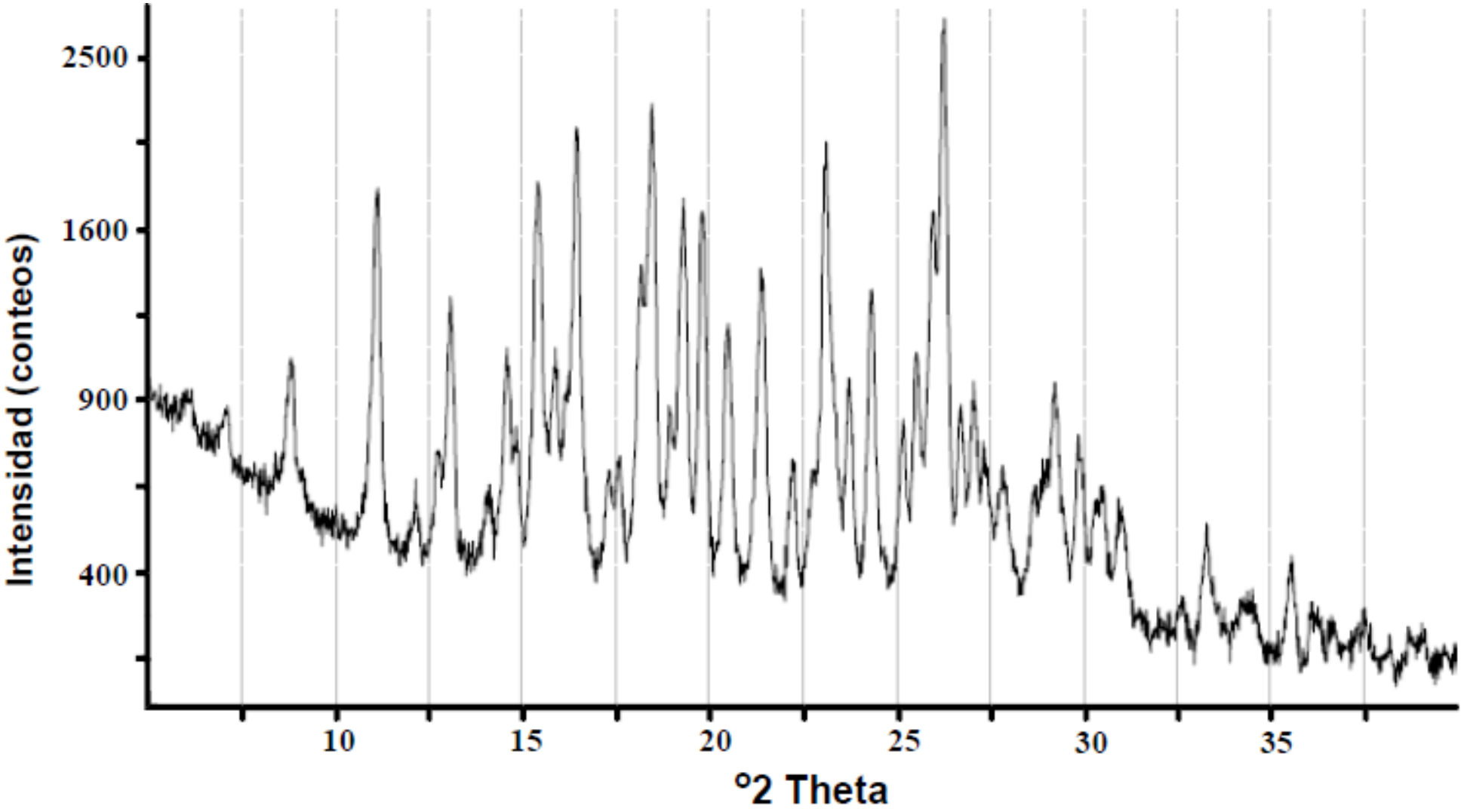



**Figura 21**

**TGA del solvato de sulfato del Compuesto 170; Ejemplo 2.9**

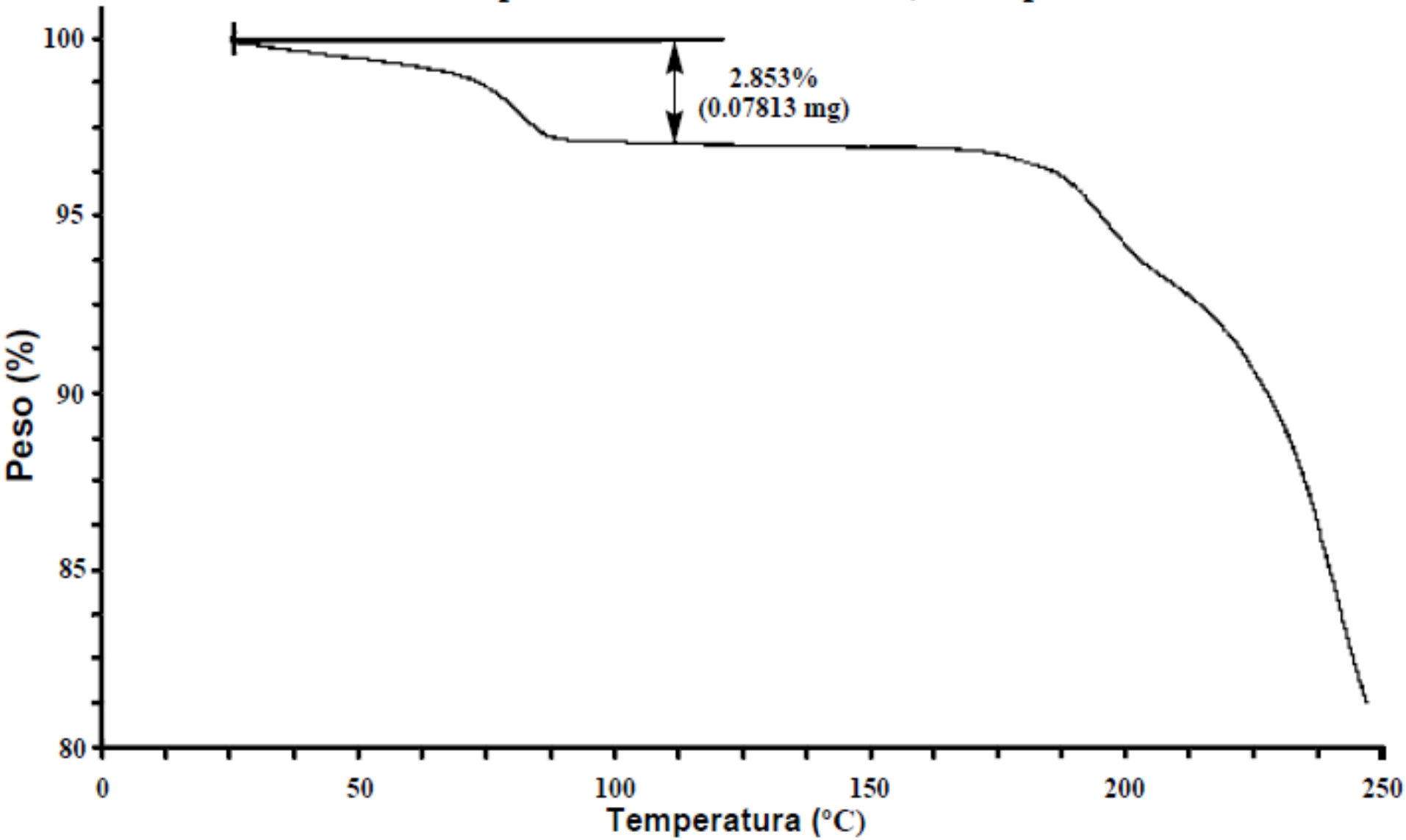



**Figura 22**

**PXRD del di-mesilato del Compuesto 170**

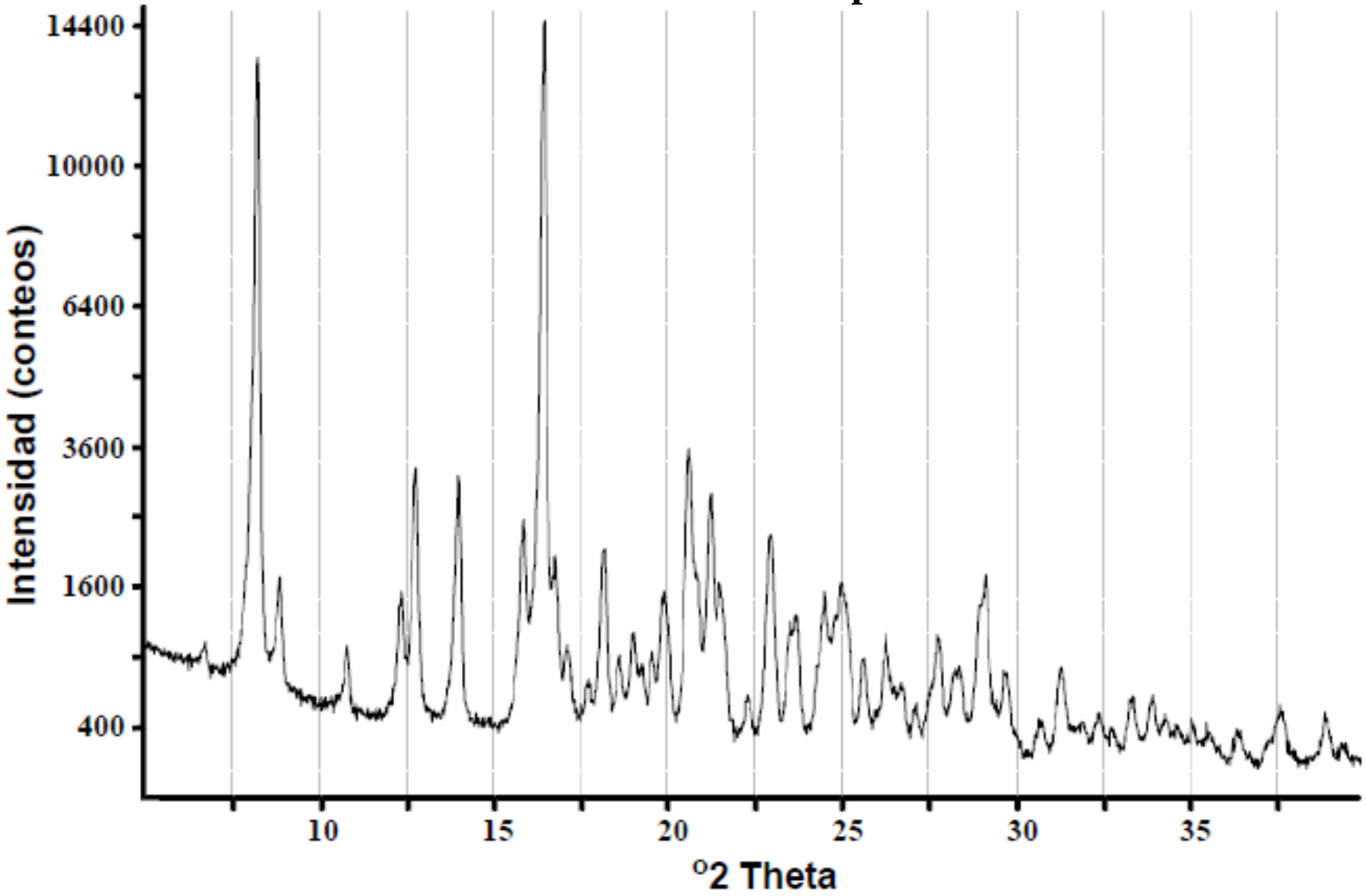



**Figura 23**

**TGA del di-mesilato del Compuesto 170**

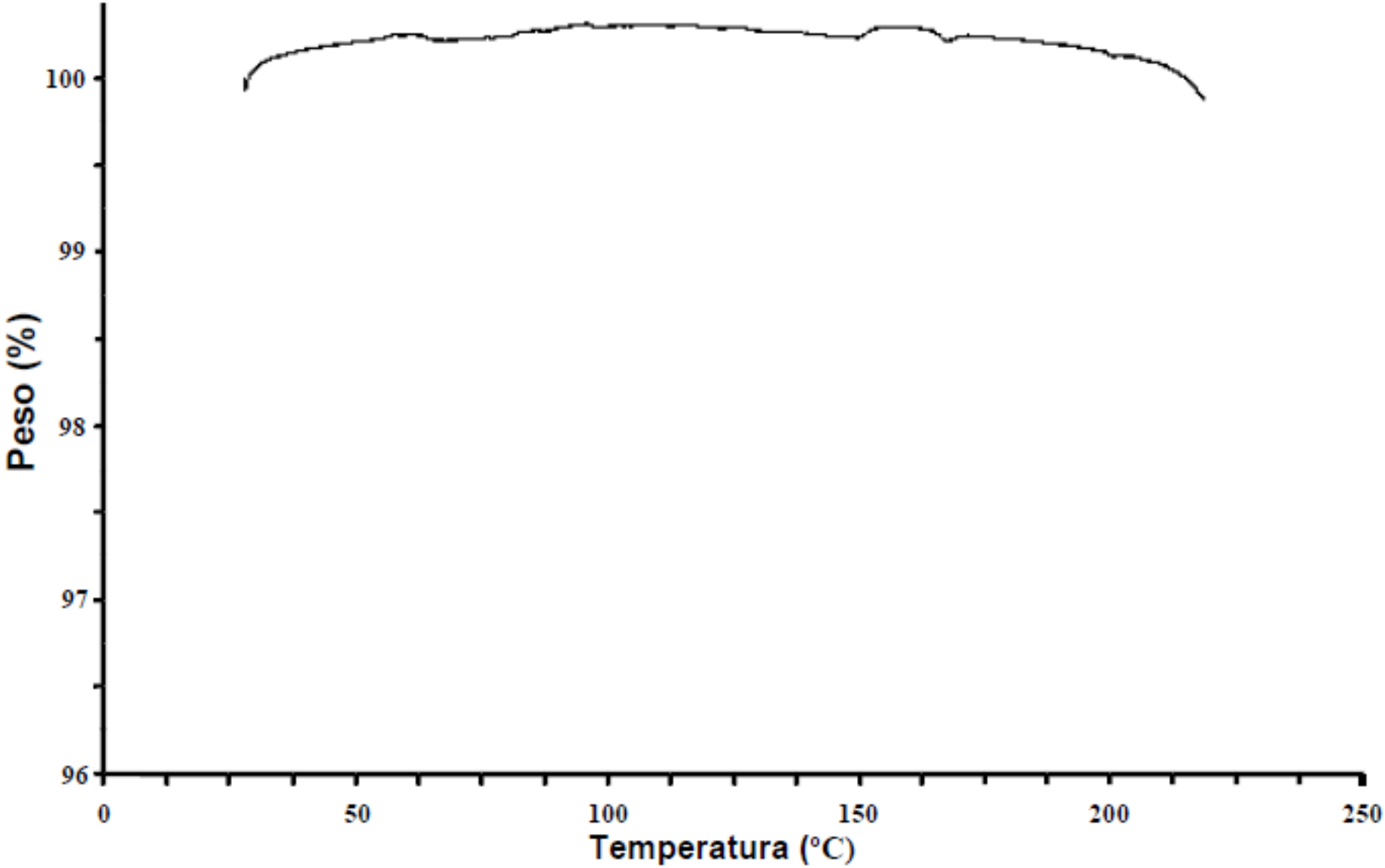



**Figura 24**

**DMS del di-mesilato del Compuesto 170**

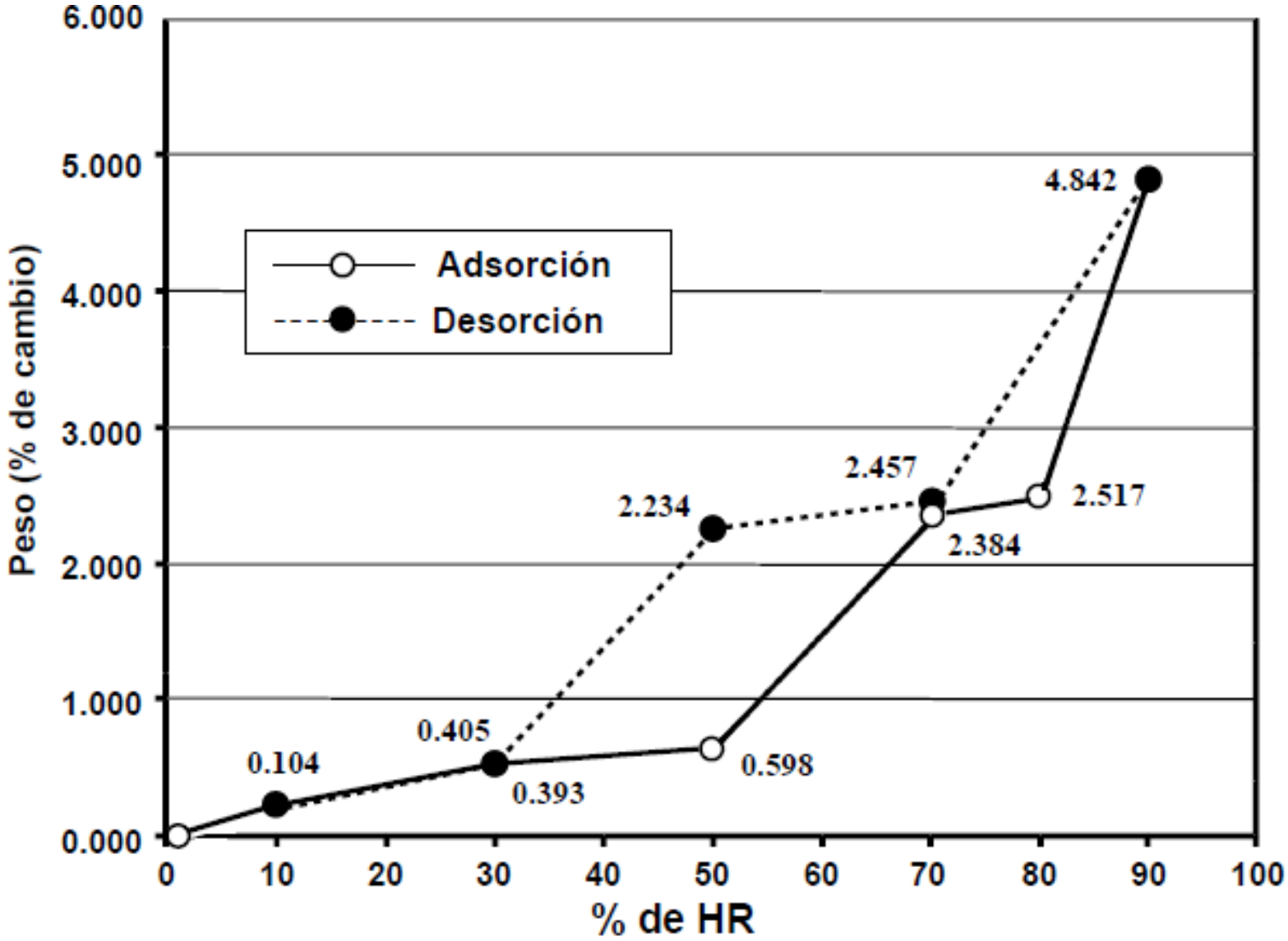



**Figura 25**

**Análisis de expresión de ARNm de Mas mediante RT-PCR en corazón de rata**

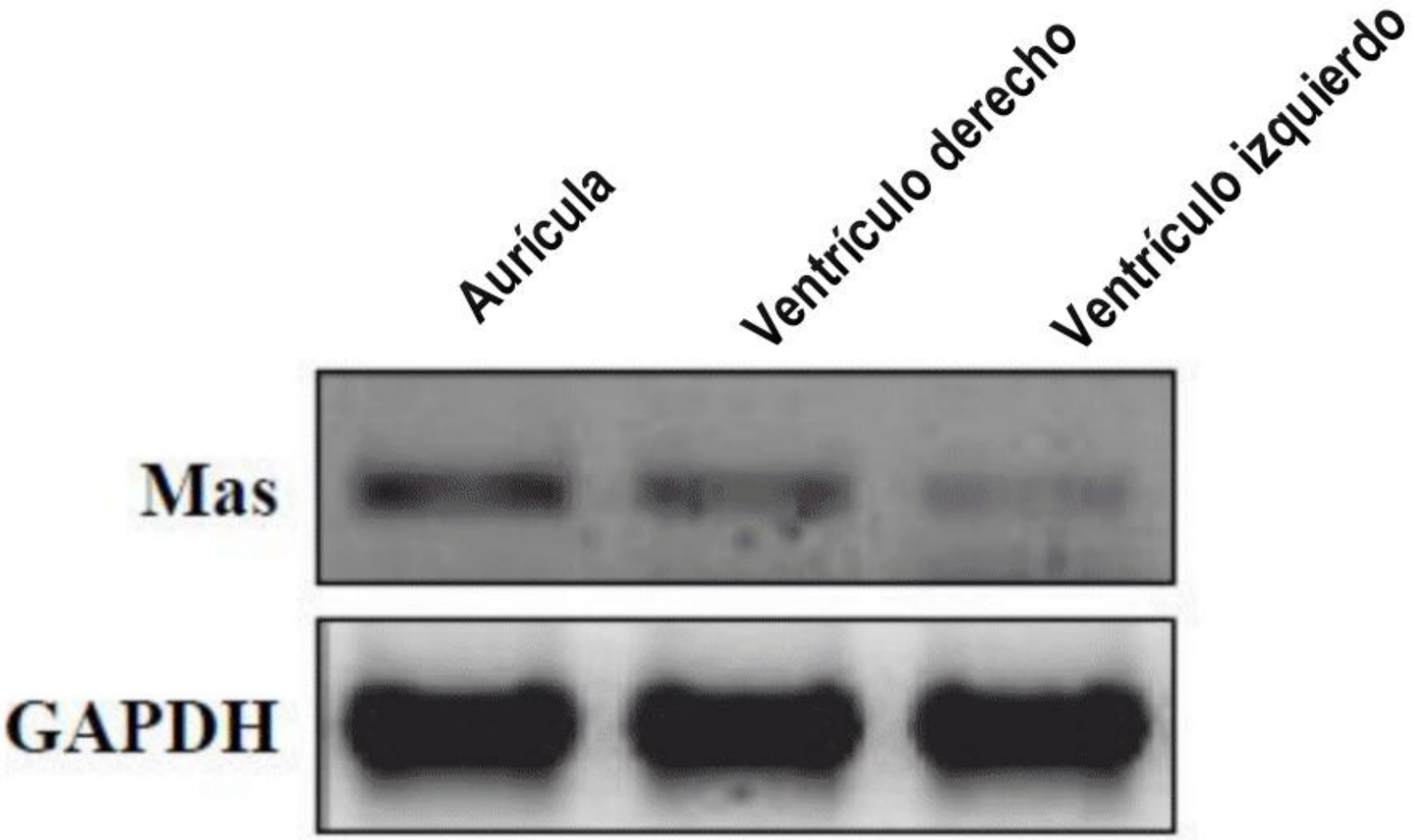



**Figura 26**

**Expresión celular de Mas en arterias coronarias**

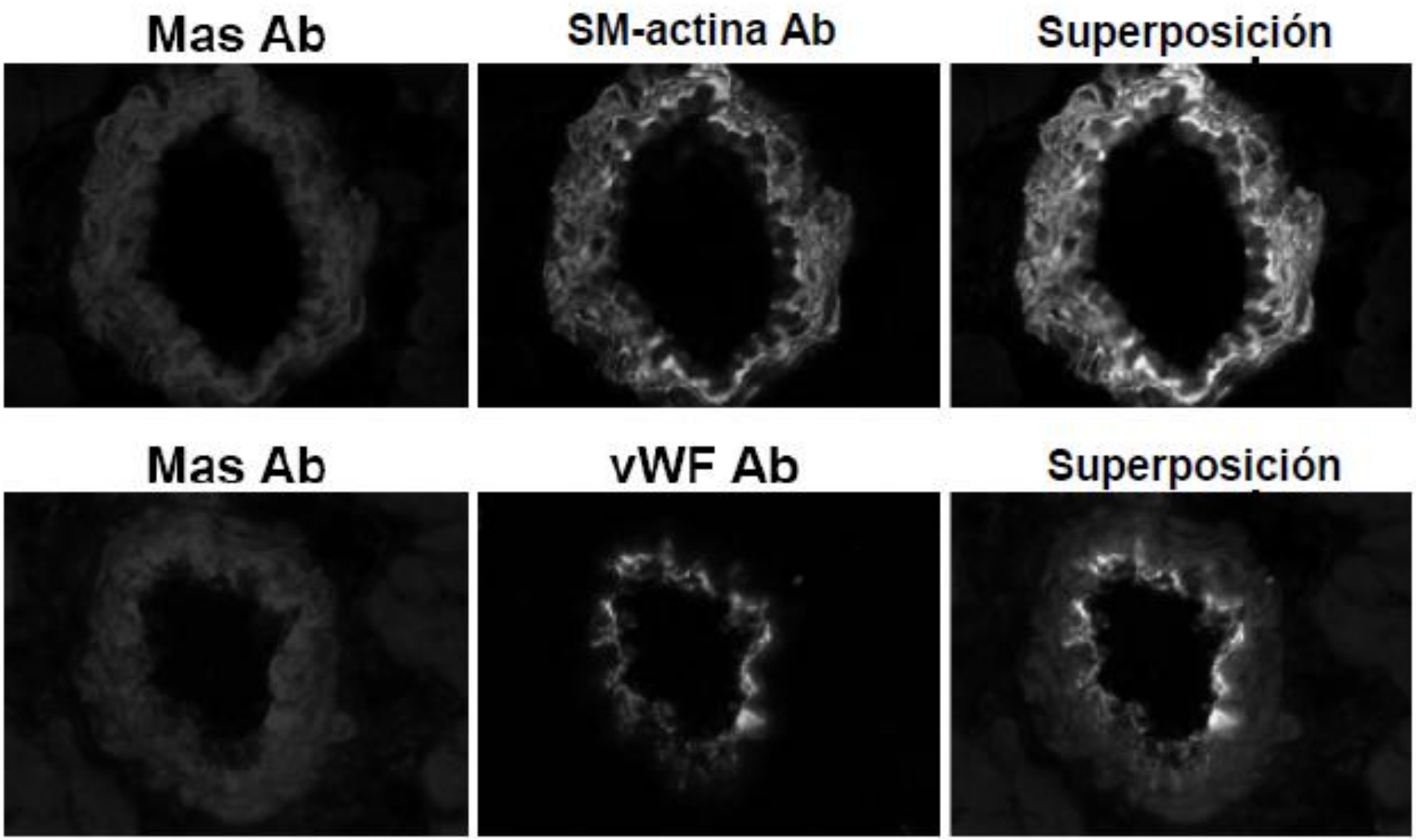



**Figura 27**

**Análisis de expresión de ARNm de Mas mediante RT-PCR en panel de ADNc cardiovascular humano**

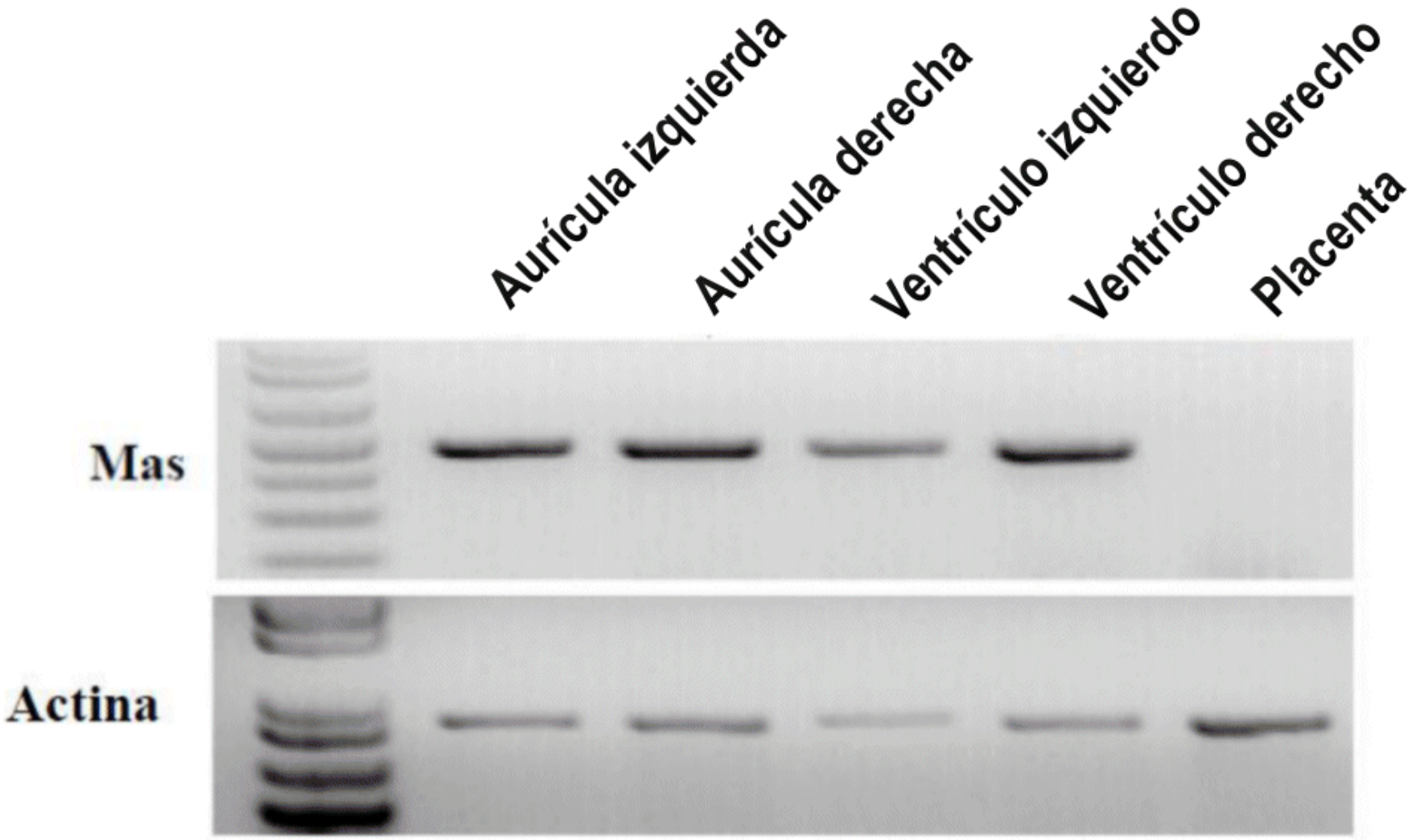



**Figura 28**

**Tinción inmunohistoquímica de Mas en secciones ventriculares izquierdas humanas**

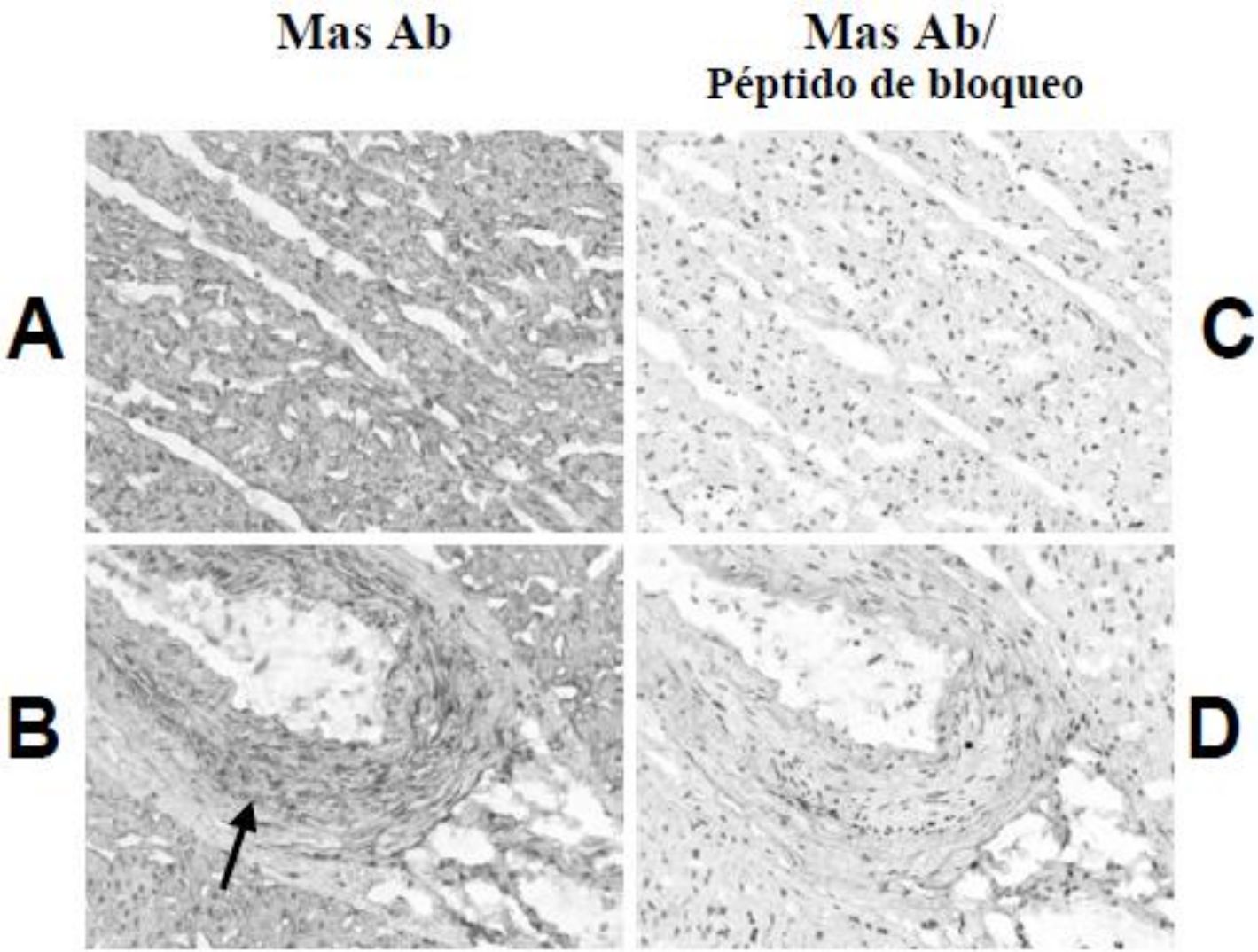



**Figura 29**

**Actividad de Gq de Mas constitutiva para constructos de receptor humanos y de rata**

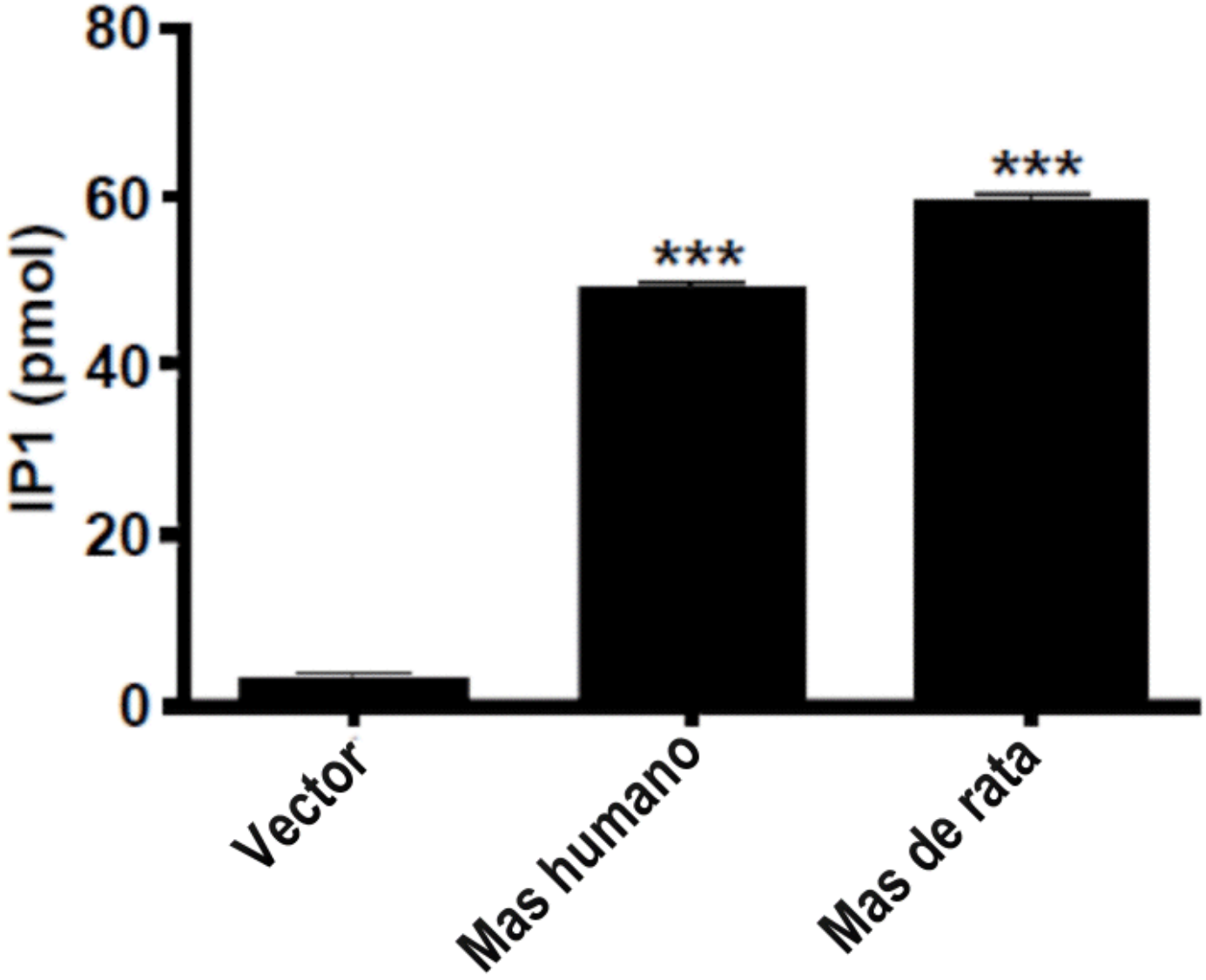



**Figura 30**

**Agonista y agonista inverso de Mas que modulan $G_q$ en células HEK293 que expresan Mas**

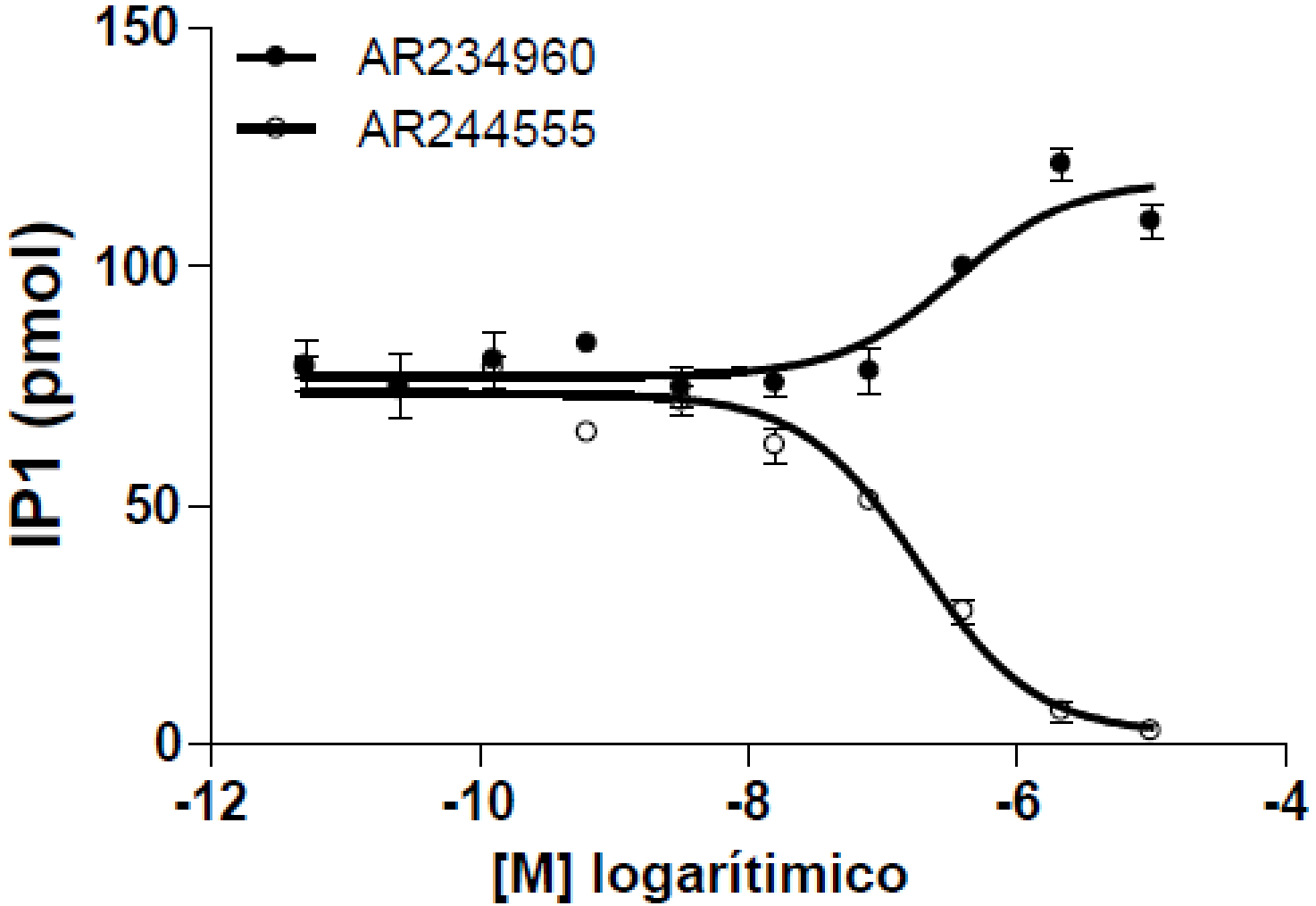



**Figura 31**

**Agonista y agonista inverso de Mas que modulan $G_q$ en células HEK293 que expresan Mas de rata**

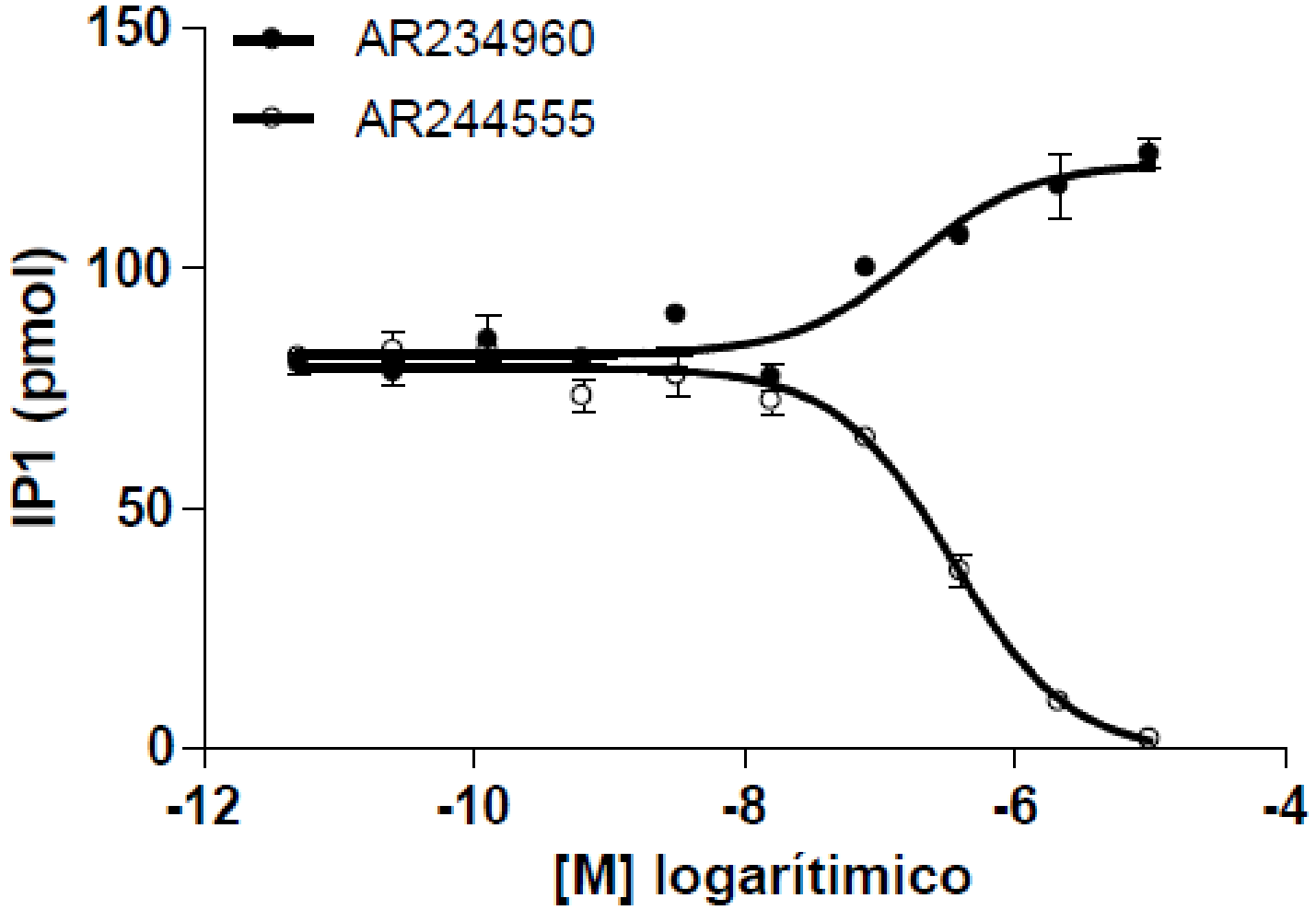



**Figura 32**

**Efecto del agonista de Mas en los niveles de $Ca^{2+}$ intracelular**

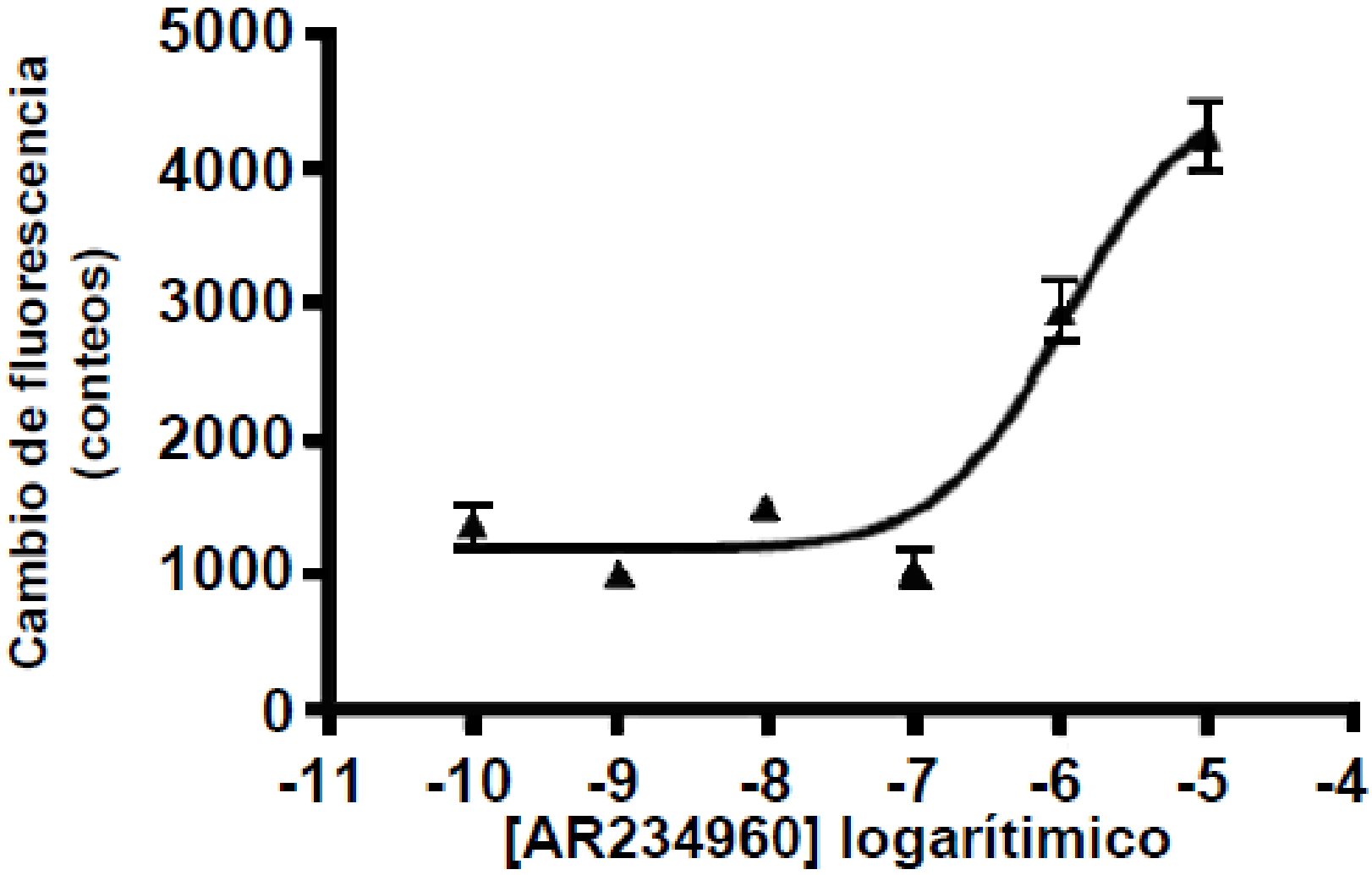



**Figura 33**

**La reducción del flujo coronario mediado por agonista de Mas depende del receptor Mas**

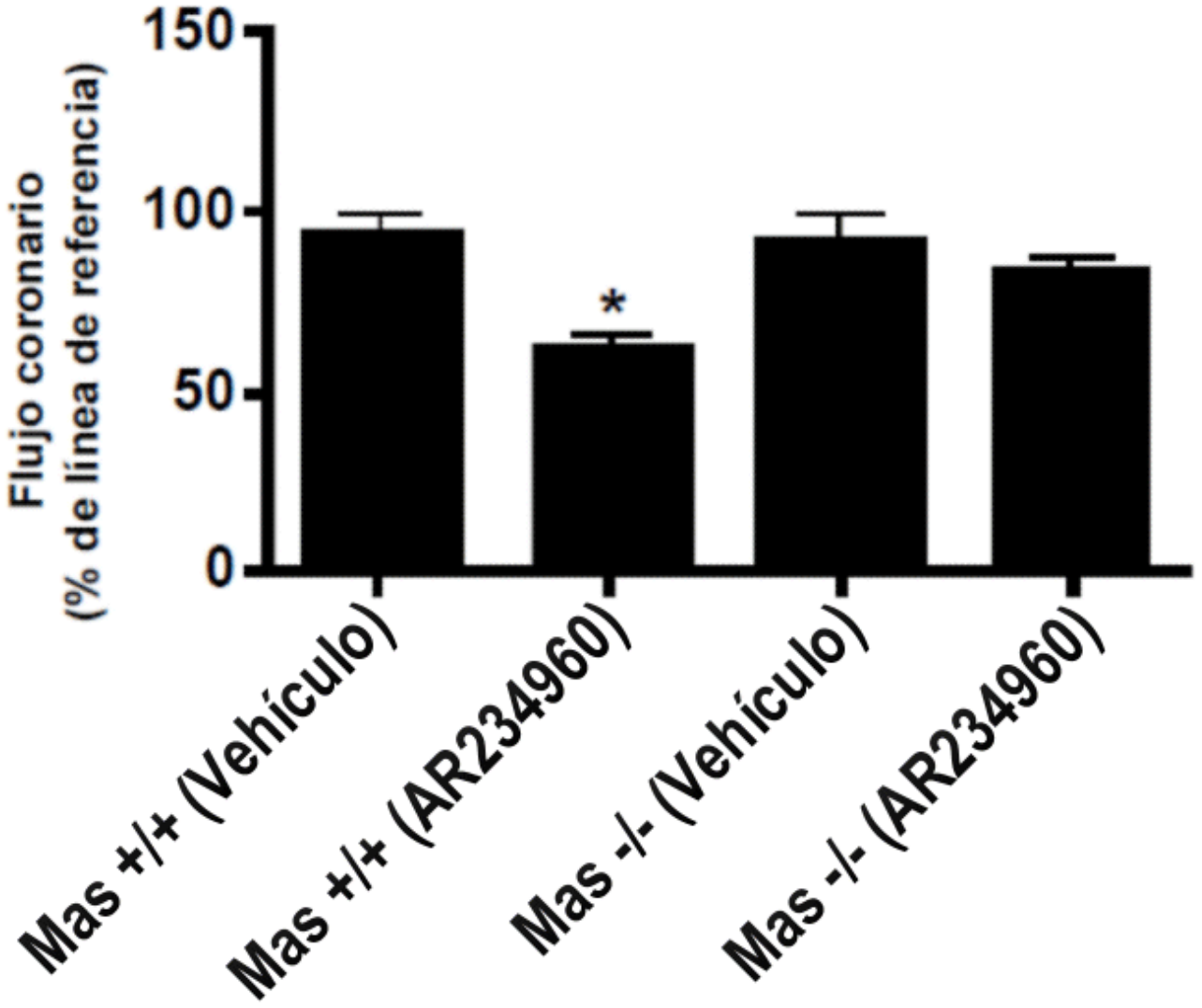



**Figura 34**

**Efectos de los compuestos de Mas en el flujo coronario en ratas**

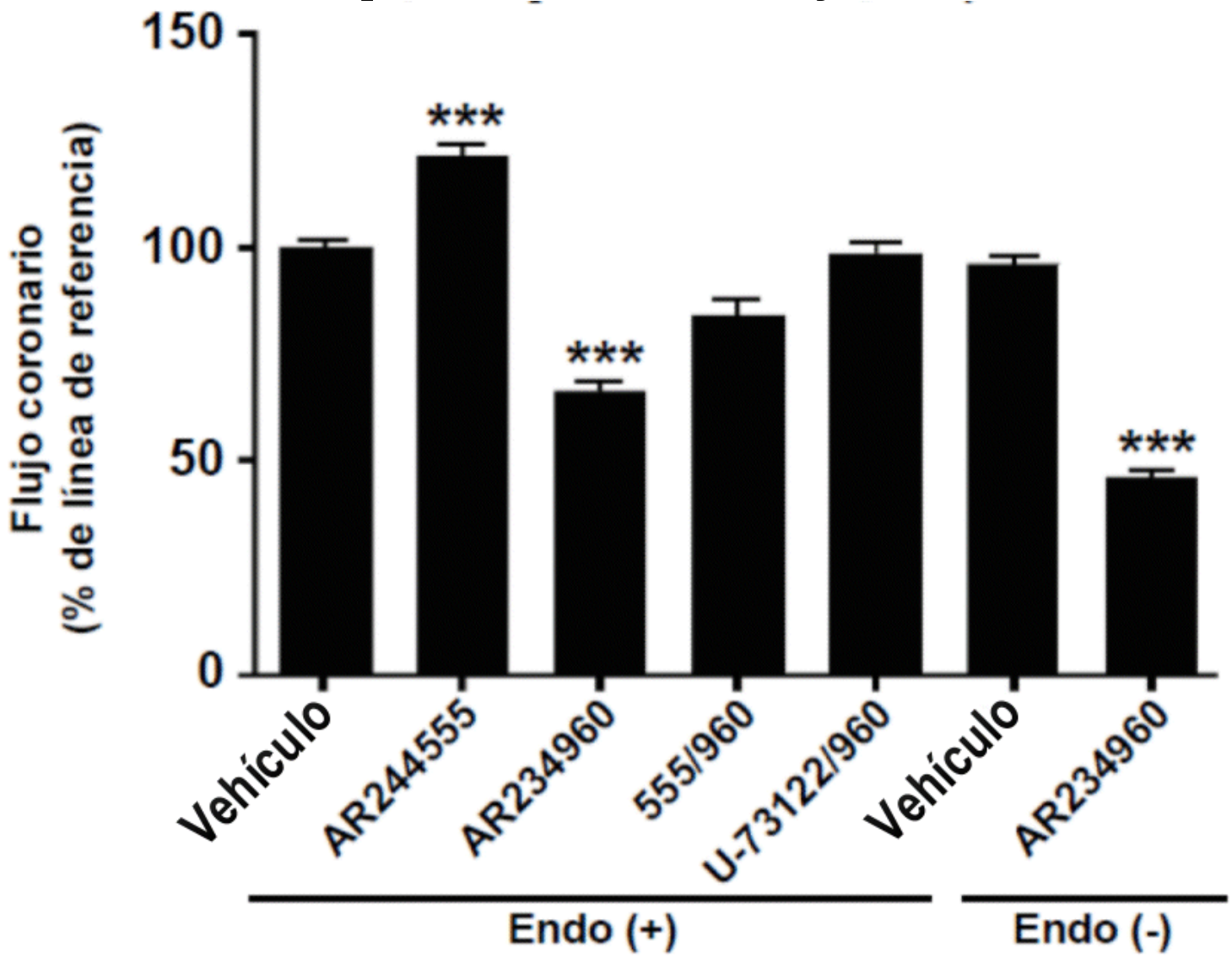



**Figura 35**

**Efectos de los compuestos de Mas en el flujo coronario en ratas después de isquemia y reperfusión**

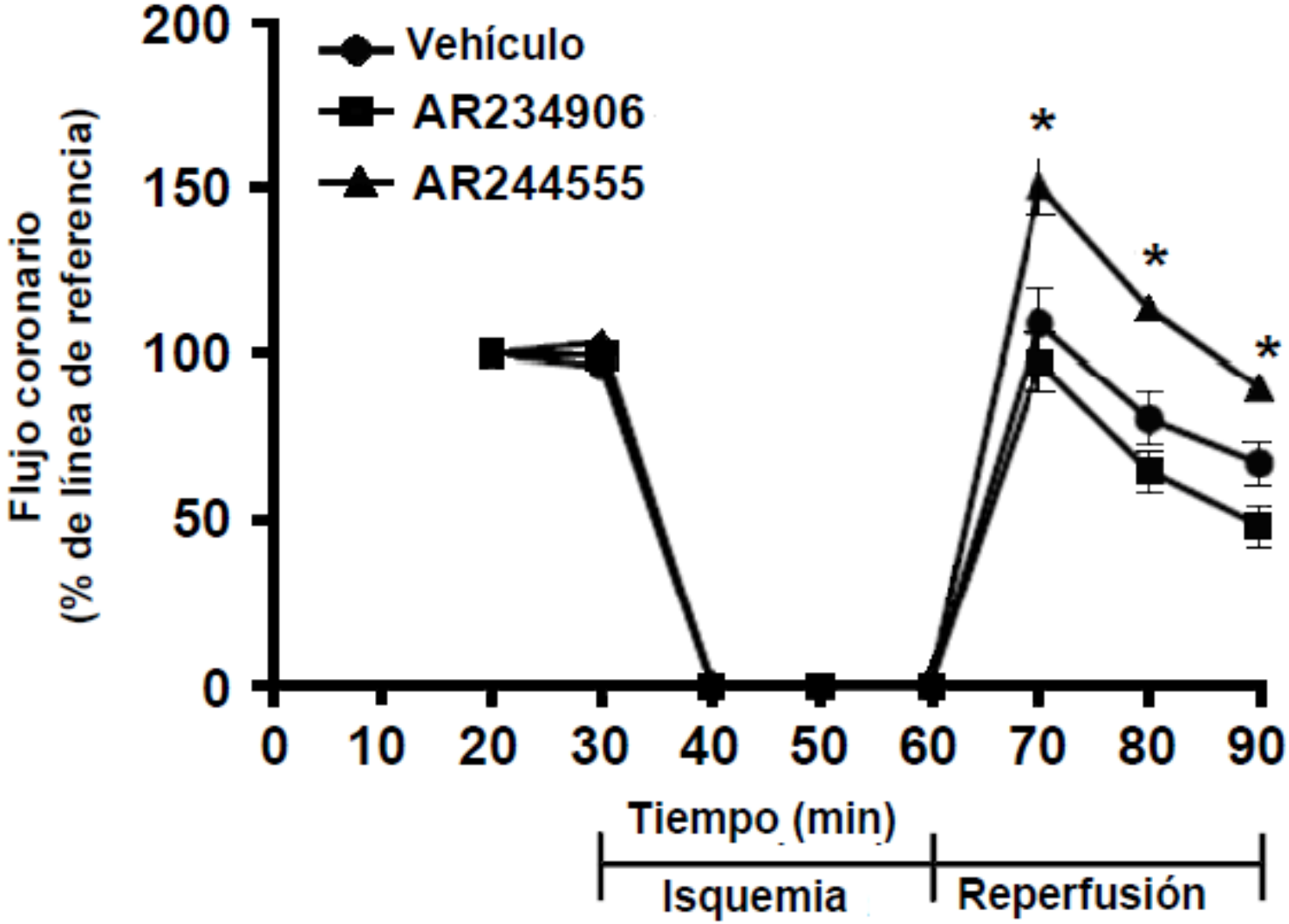



**Figura 36**

**La ablación del receptor Mas en ratones es cardioprotectora durante la lesión por isquemia/reperfusión**

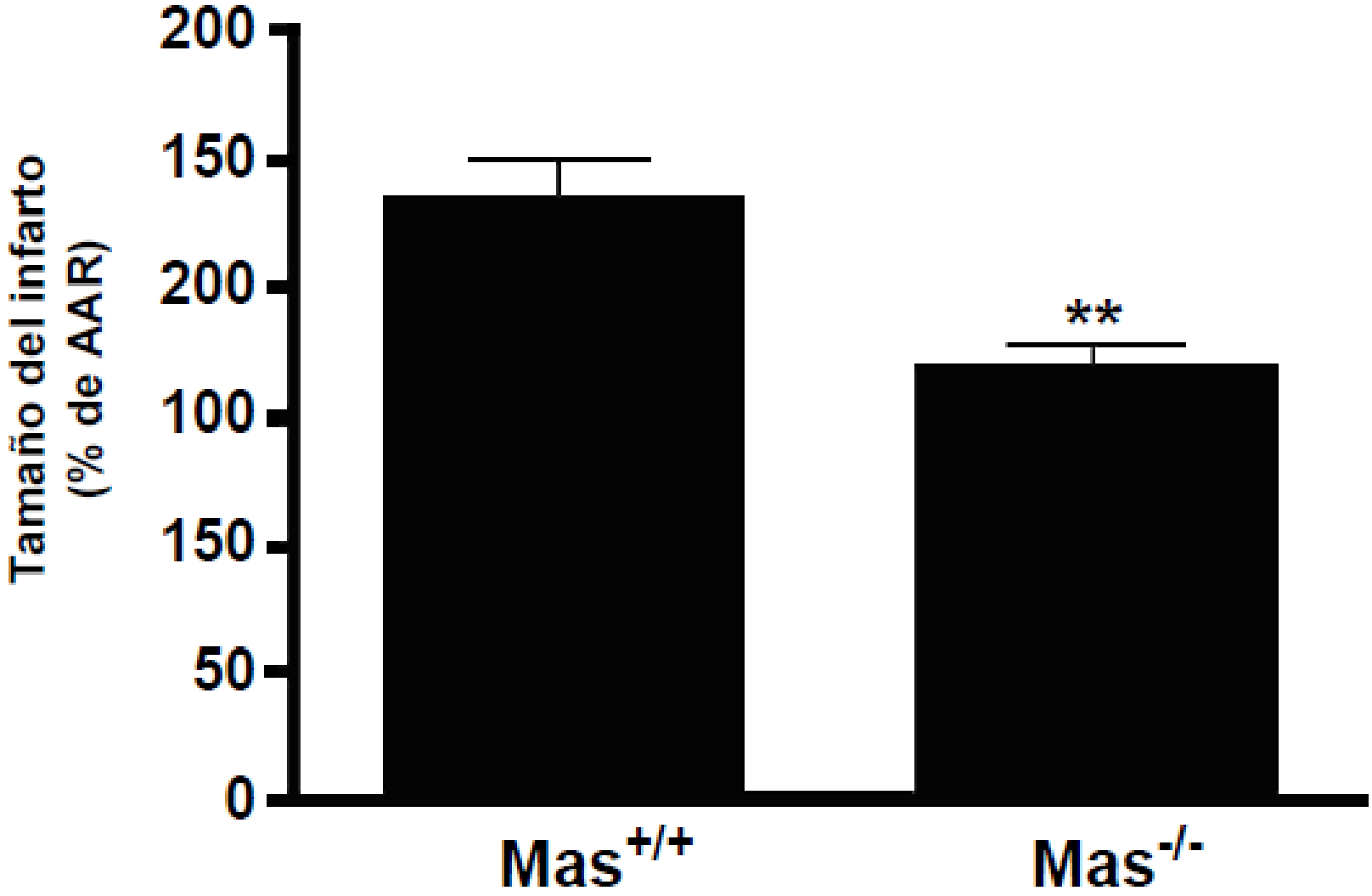



**Figura 37**

**El agonista inverso del receptor Mas (AR244555) fue cardioprotector en ratas cuando se administró antes de la isquemia o inmediatamente antes de la reperfusión**

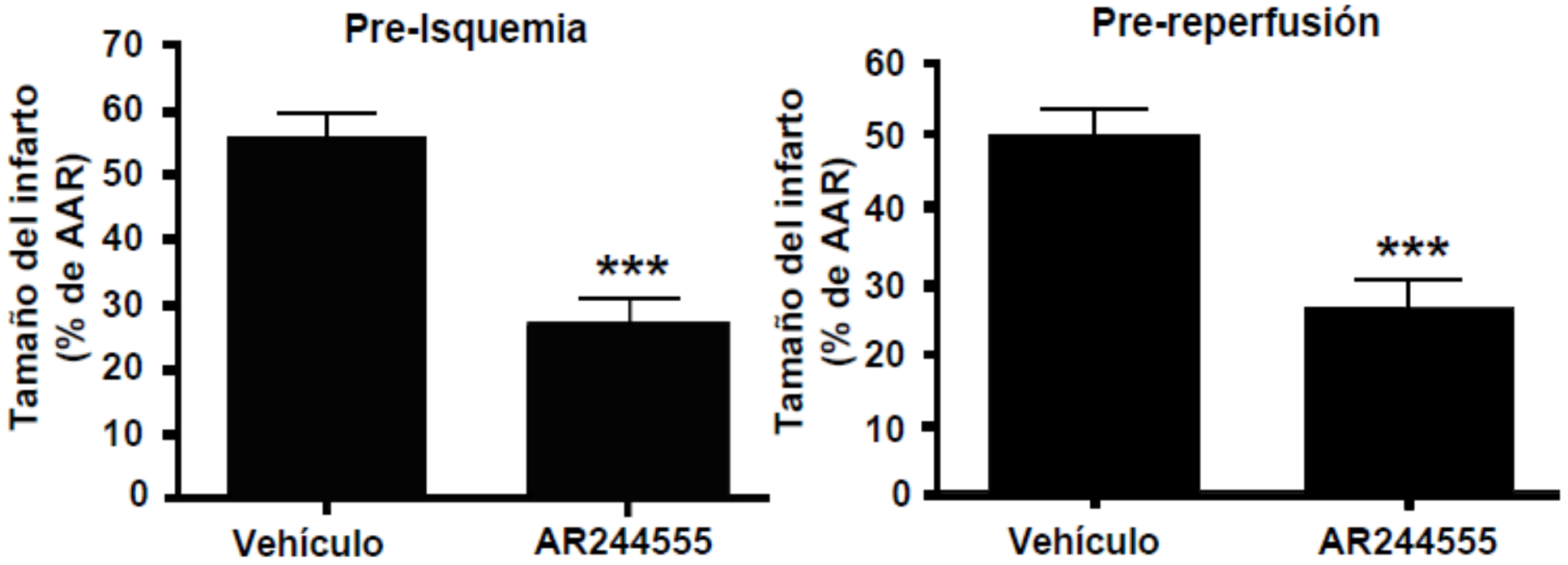



**Figura 38**

**Expresión del receptor Mas luego de la estimulación con lipopolisacárido (LPS)**

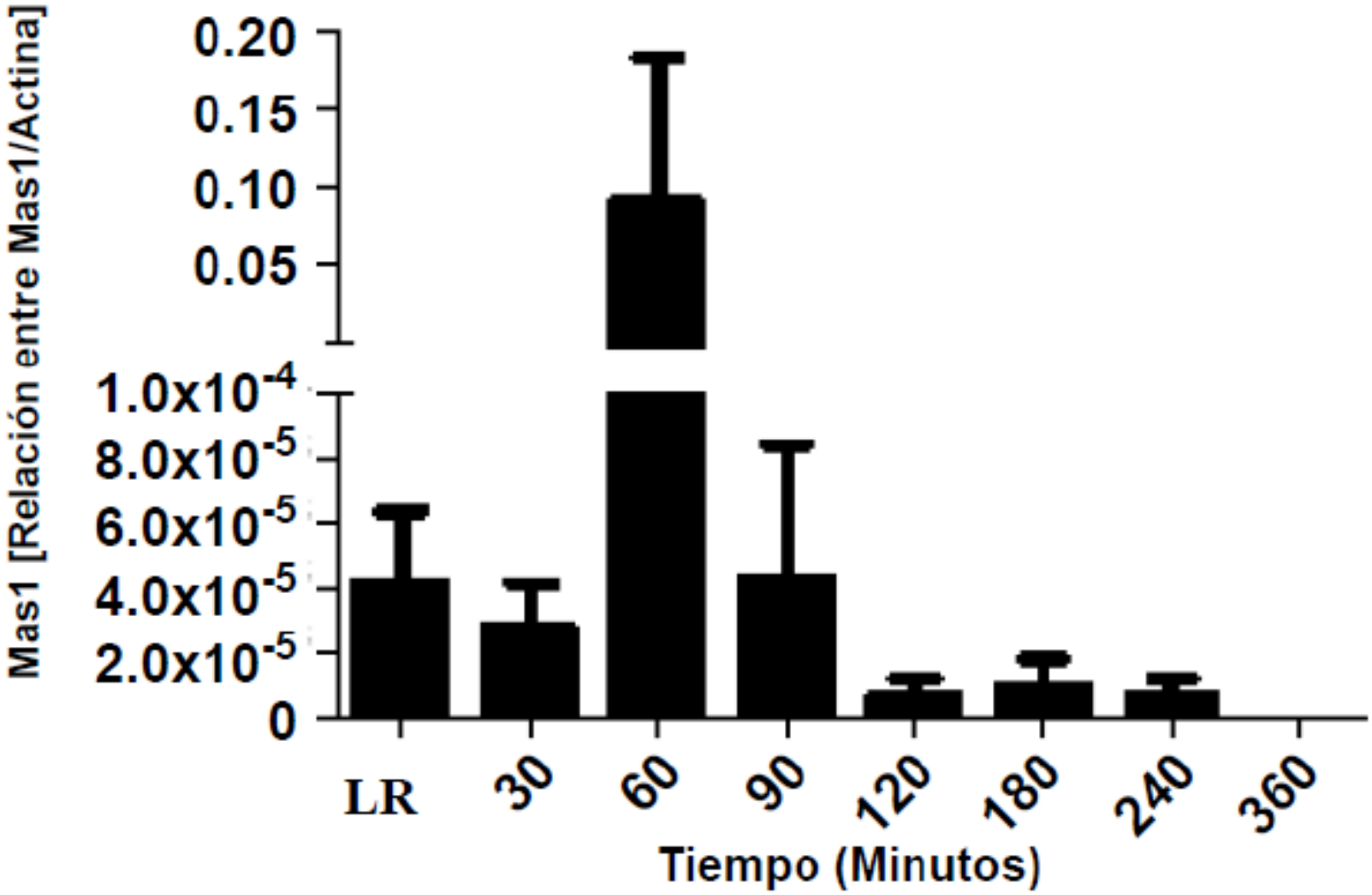



**Figura 39**

**Expresión de mTNFα luego de la estimulación con LPS**

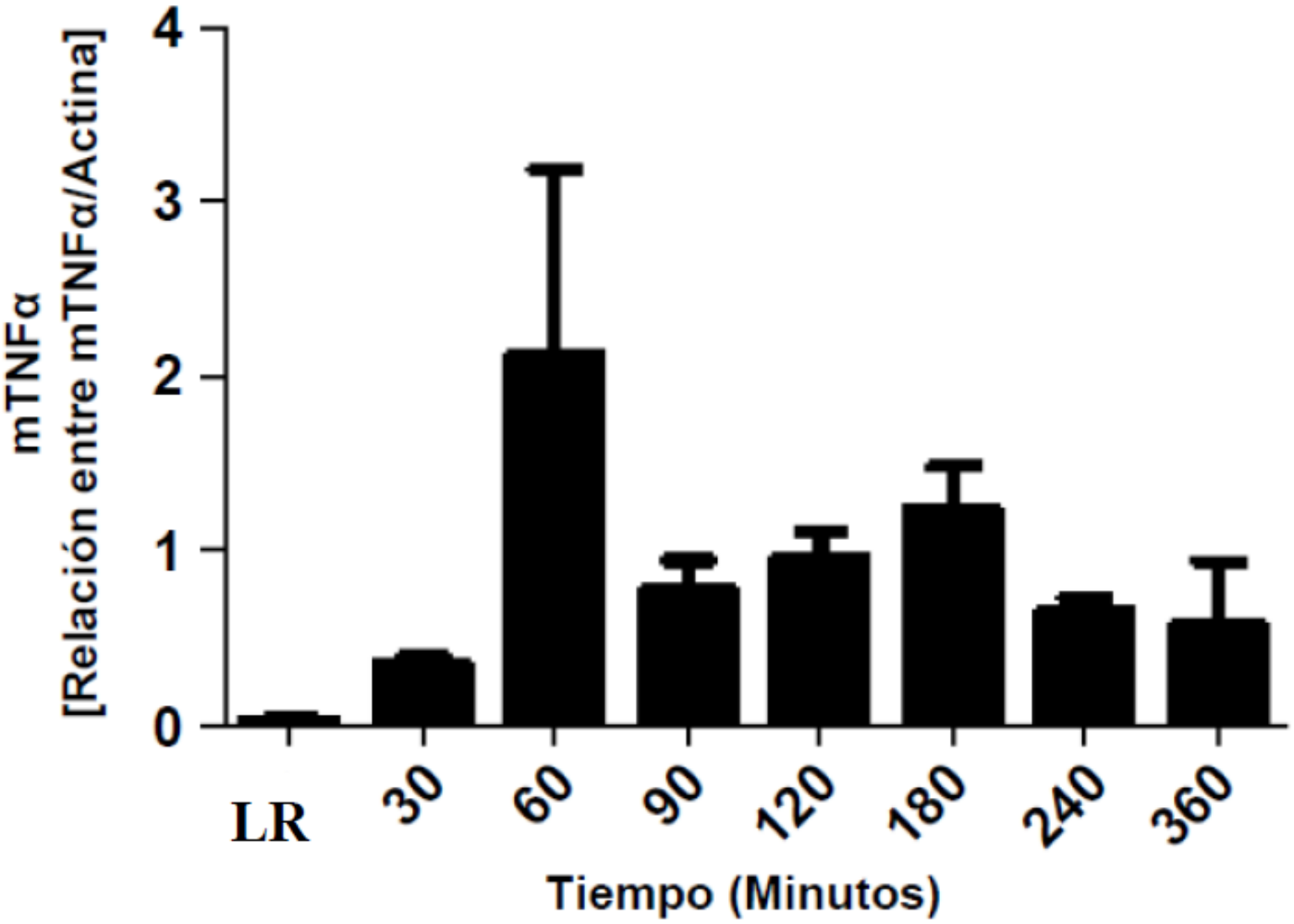



**Figura 40**

**Supresión de la inducción de TNFα con un agonista inverso del Receptor Mas (Compuesto 170)**

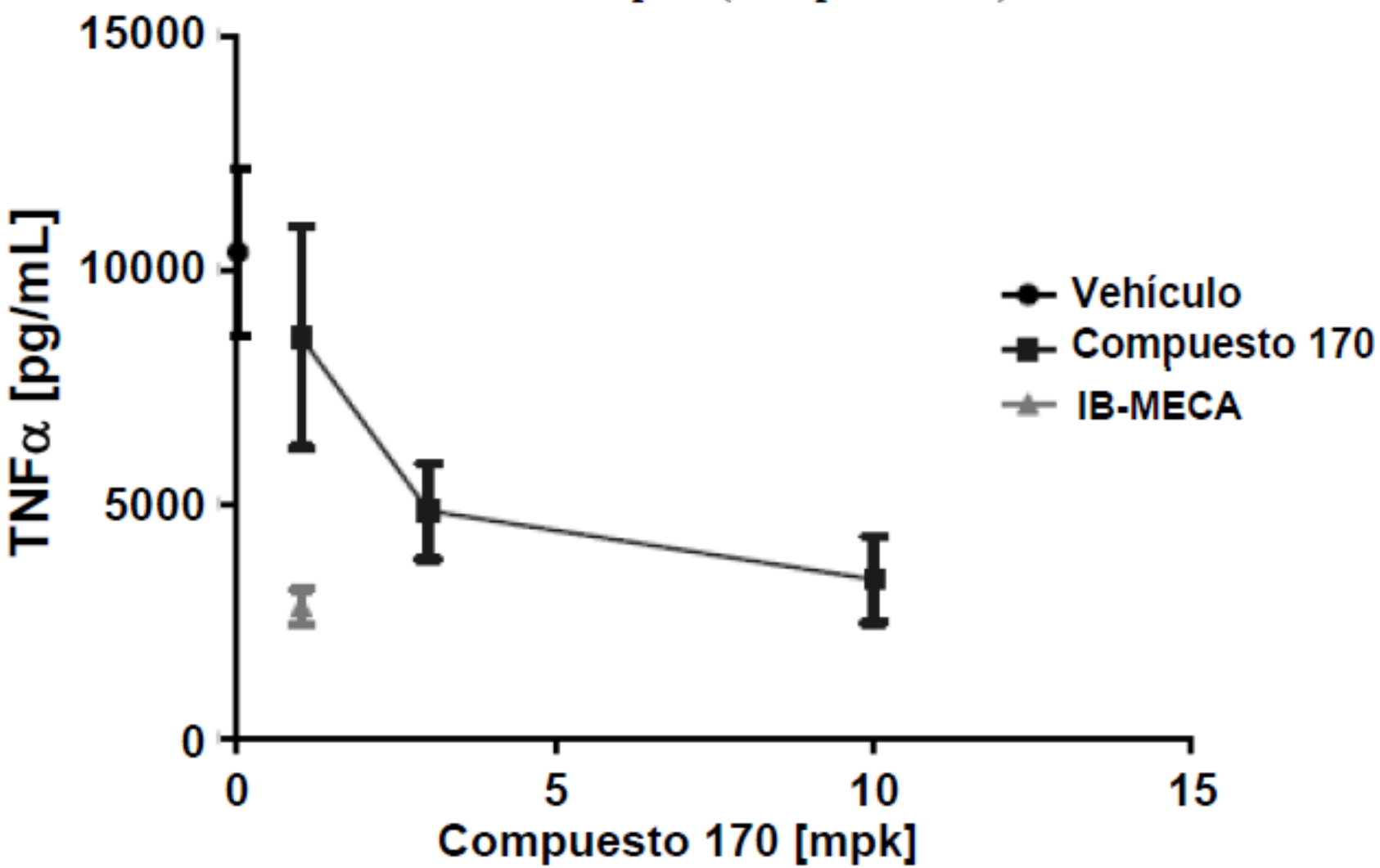



**Figura 41**

**El agonista inverso del receptor Mas suprime la hinchazón de la pata en el modelo de hinchazón de pata inflamatoria inducida por la carragenina**

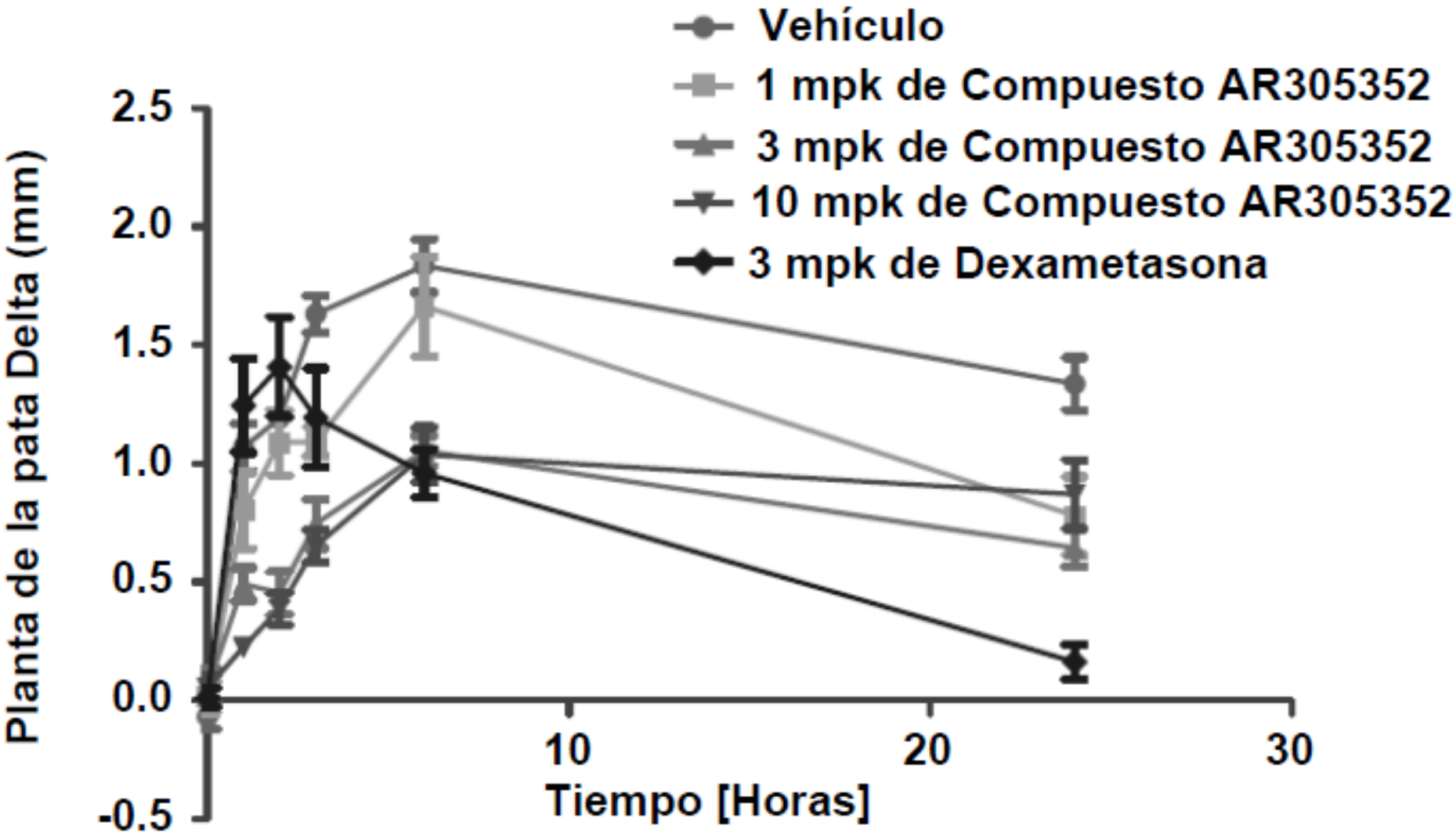



**Figura 42**

**Protocolo para el modelo de lesión por isquemia-reperfusión de arteria renal izquierda**

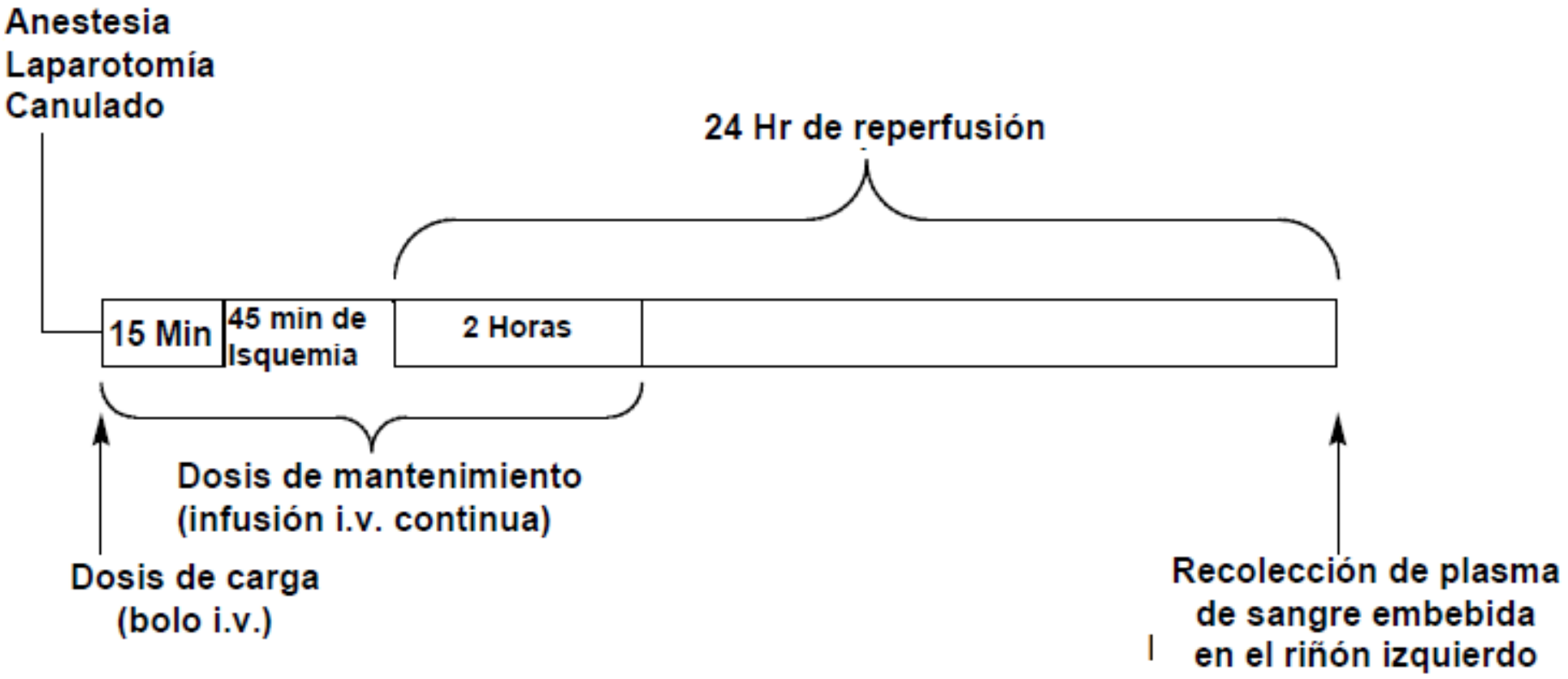



**Figura 43**

**El Compuesto 170 mejora la función renal en comparación con el tratamiento con vehículo**
**según medición de la creatinina en sangre**

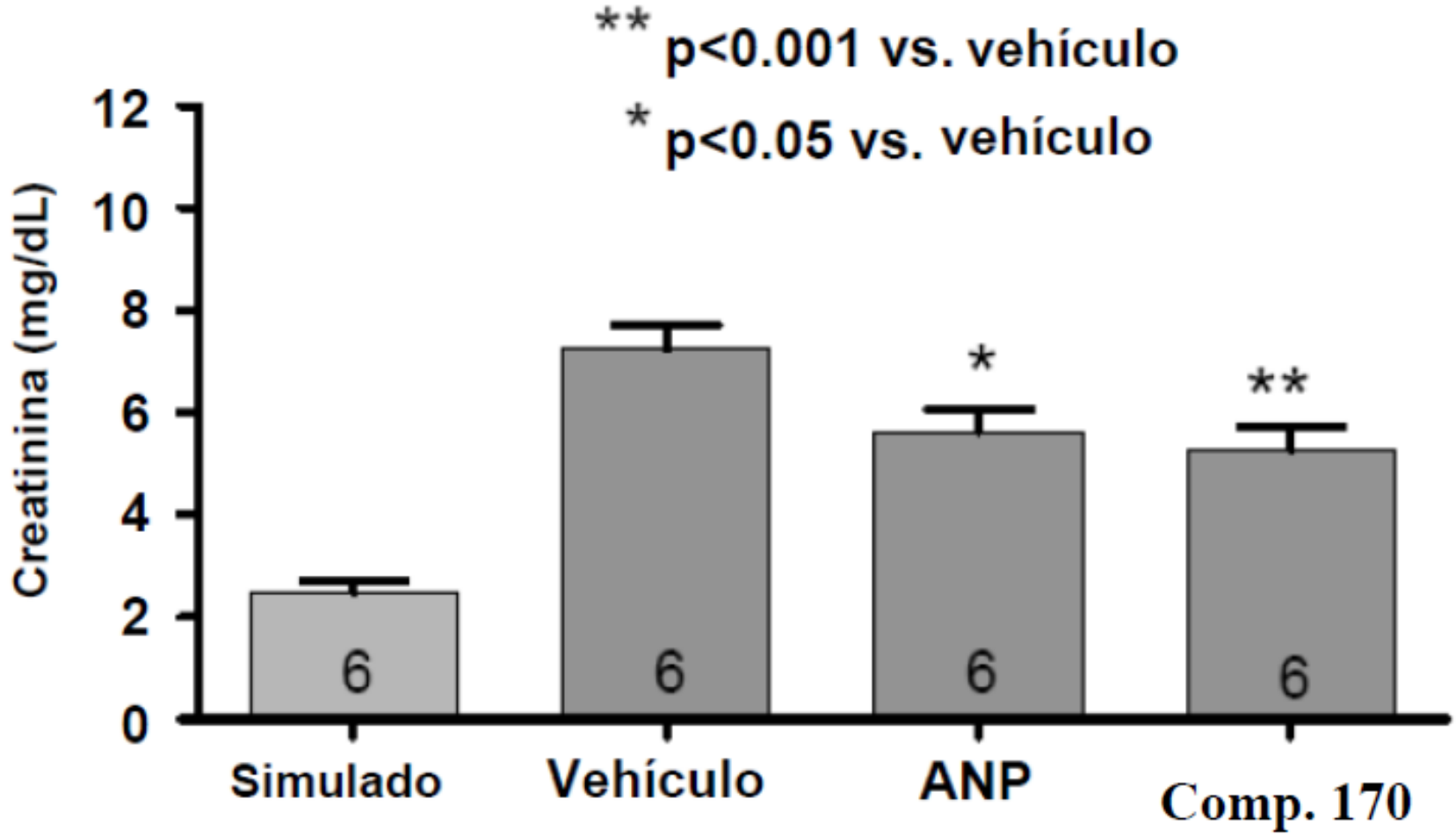



**Figura 44**

**El Compuesto 170 mejora la función renal en comparación con el tratamiento con vehículo**
**según medición del nitrógeno ureico en sangre (NUS)**

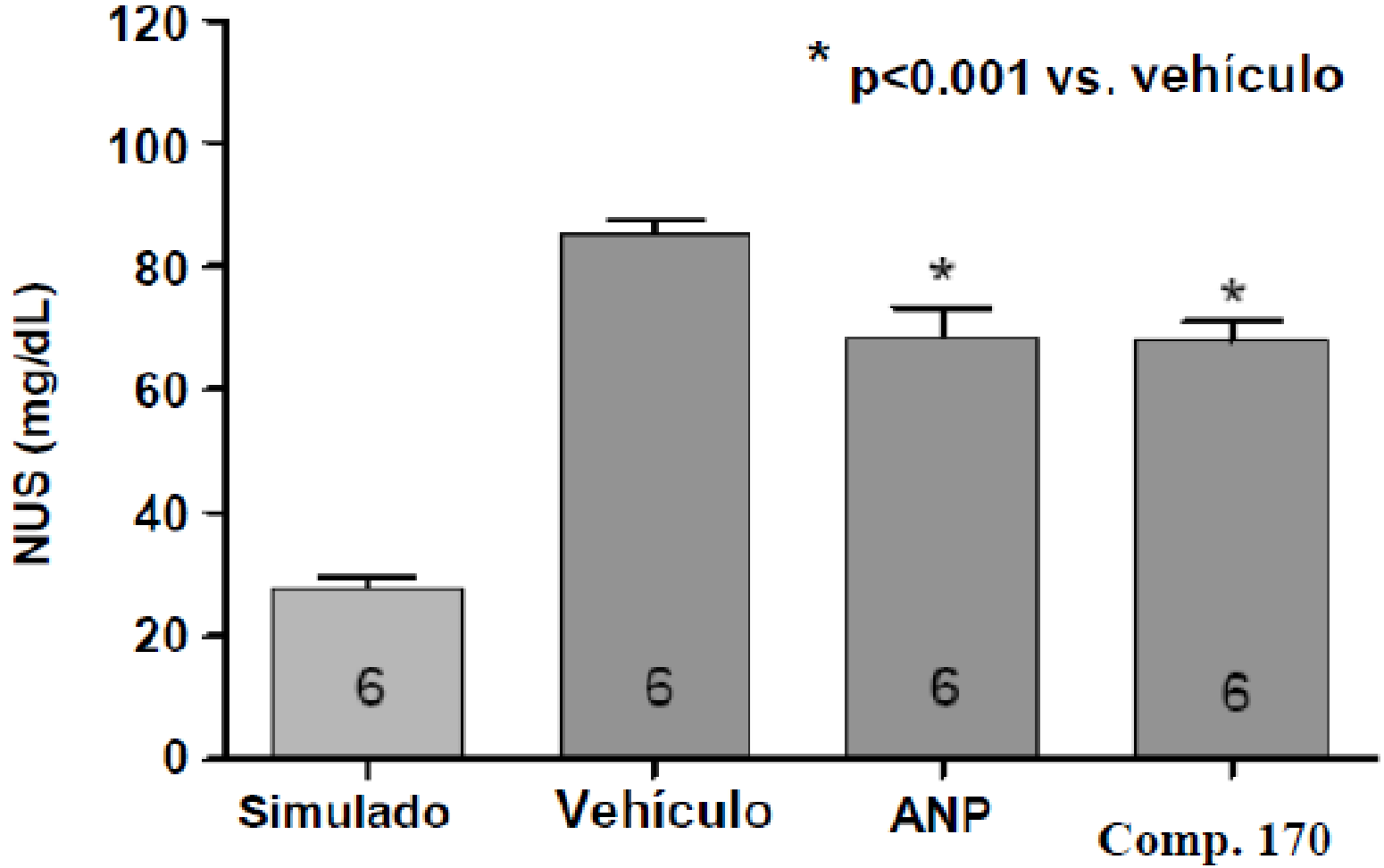



**Figura 45**

**Protocolo para el modelo de isquemia cerebral/accidente cerebrovascular transitorio en ratas**

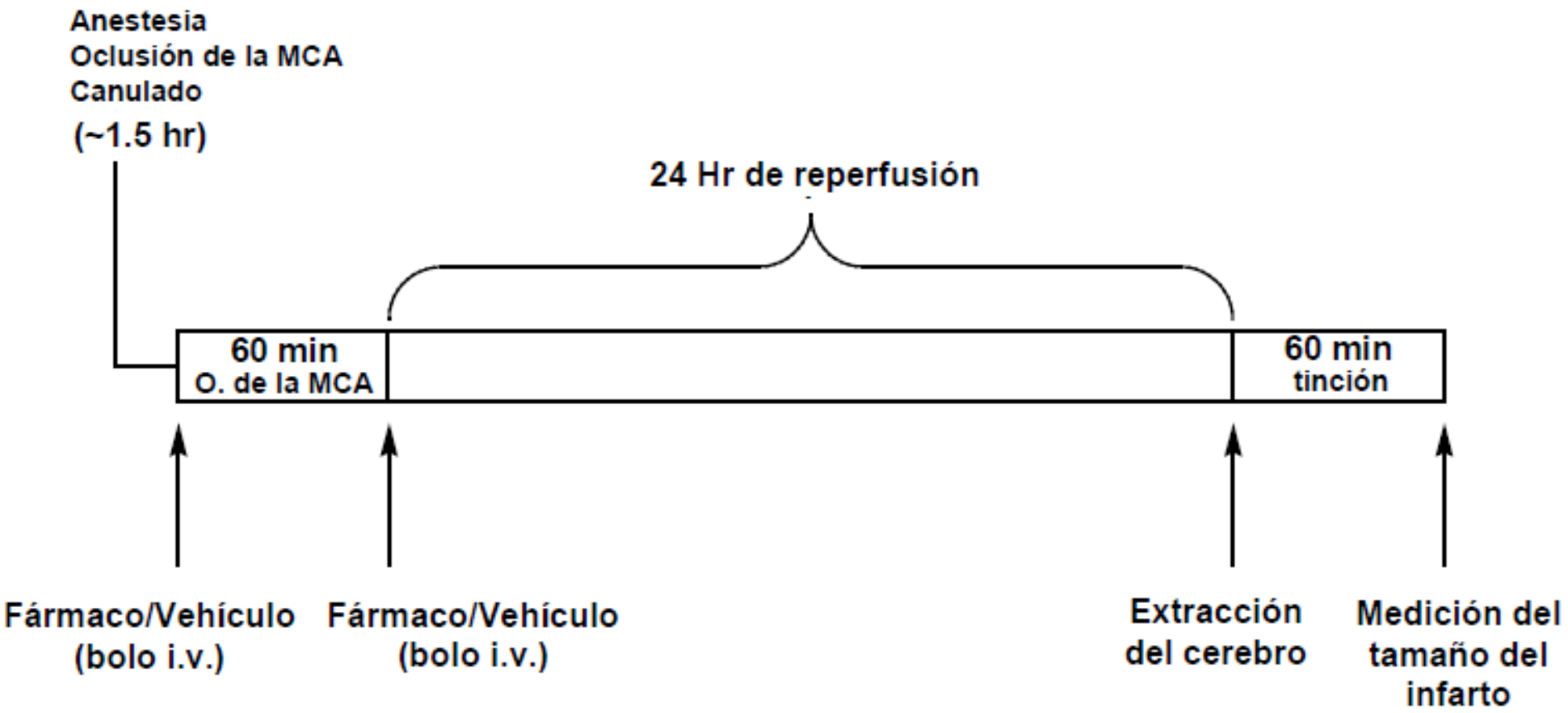



**Figura 46**

**El Compuesto 170 redujo el daño cerebral asociado con lesión isquémica transitoria en la rata**

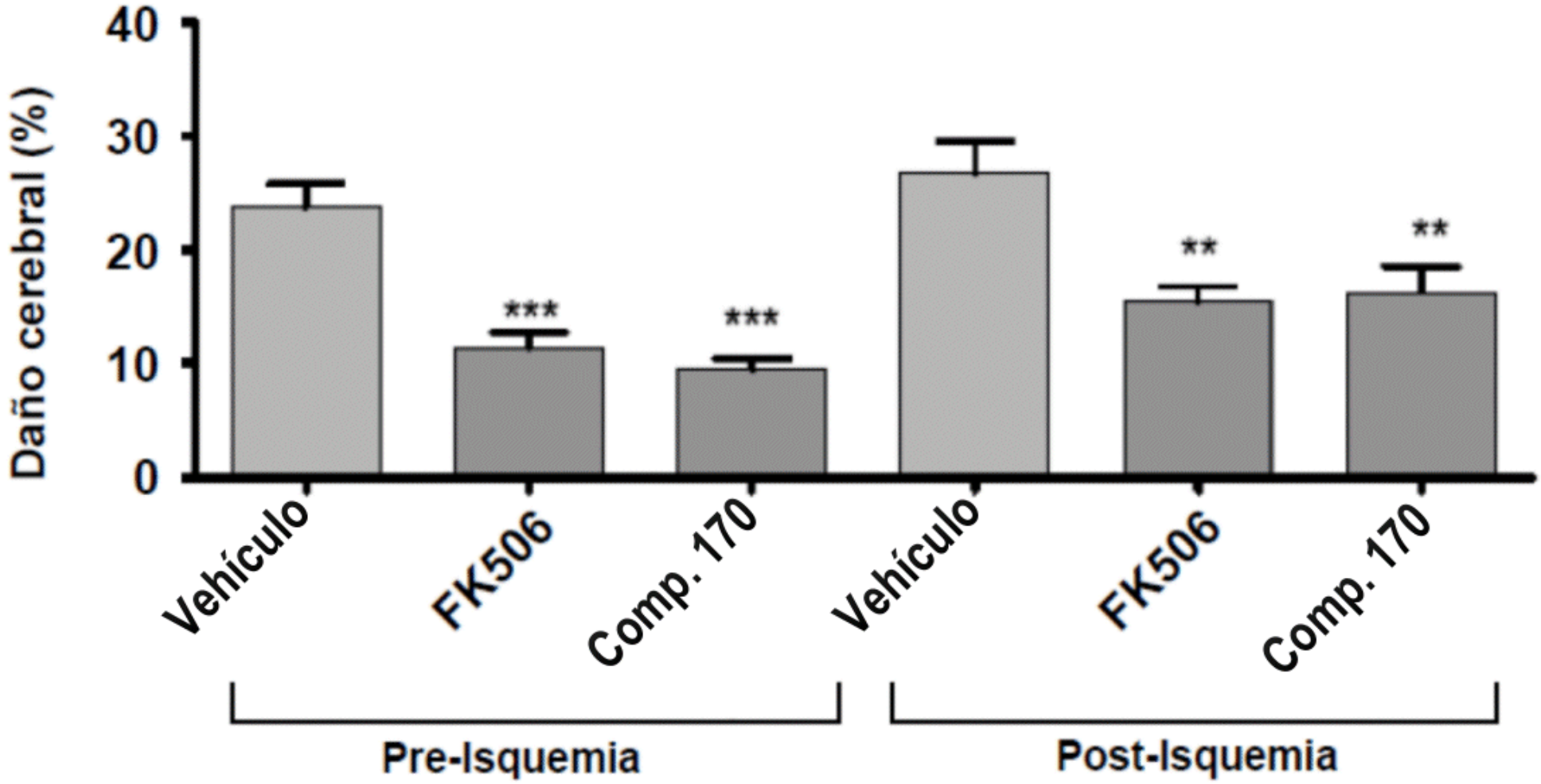



**Figura 47**

# ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-22-617
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

---

**PODER**

Legalización de un Poder de Representación, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Individual), (en blanco) documento también escrito en inglés y en español.

**RECONOCIMIENTO PARA TODOS LOS FINES DEL ESTADO DE CALIFORNIA.**

Estado de California )
) ss.
Condado de San Diego )

El 9 de septiembre de 2004, ante mí, Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público compareció personalmente Steven W. Spector

☒ a quien conozco personalmente – **O** – ☐ me demostró con base en evidencia satisfactoria ser la persona cuyo nombre está suscrito en el instrumento y reconoció ante mí que él ejecutó el mismo como persona autorizada, y que por medio de su firma en el instrumento la persona o entidad en nombre de quien la persona actúo, ejecutó el instrumento.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, coloco mi firma y sello oficial.

Cynthia Marie Mc Clure
Comisión # 1474399
Notario Público – California
Condado de San Diego
Mi Comisión Expira el 4 de marzo de 2006

(firma: ilegible)
Firma del Notario Público

----------SECCION OPCIONAL ----------

ESTE CERTIFICADO DEBE ADJUNTARSE AL DOCUMENTO DESCRITO A LA DERECHA:

_____

Aunque la información que se solicita acá no se requiere por ley, podría evitar la adhesión fraudulenta de esta forma.

TITULO O TIPO DE DOCUMENTO
Poder NUMERO DE PAGINAS 2
FECHA DEL DOCUMENTO
9 de septiembre de 2004
SIGNATARIOS FUERA DE LOS NOMBRADOS ninguno

----------SECCION OPCIONAL ----------

**COMPETENCIA REIVINDICADA POR EL SIGNATARIO**

Aunque los estatutos no exigen que el Notario llene la información que aparece a continuación, hacerlo puede ser valioso para las personas que dependen del documento.

☐ Individuo
☒ Funcionario(s) Corporativo
Vicepresidente Asesor General & Secretario
Cargo(s):
☐ Socio(s) ☐ Limitado
☐ General
☐ Apoderado
☐ Fiduciario
☐ Guardián/Conservador
☐ Otro: _____

El Signatario es Representante de:

Nombre de la Persona(s) o Entidad(es)

Arena Pharmaceuticals, Inc.

Anita Escobar
64000
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Estado de California

Secretario de Estado

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

2004 NOV 23 P 12:34
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Cynthia Marie Mc Clure
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Cynthia Marie Mc Clure, Notario Público, Estado de California

**CERTIFICADO**

5. en Sacramento, California
6. el día 24 de septiembre de 2004
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 210029
9. Sello/Estampilla
   El Gran Sello del Estado de California
10. Firma: (ilegible)
    Kevin Shelley
    Secretario de Estado
    POR: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

**APOSTILLA**

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor
3. actuando como Secretario de Estado de Delaware
4. lleva el sello/estampilla de la Oficina del Secretario de Estado
5. en Dover, Delaware 6. el día 10 de noviembre, A.D. de 2004
7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de Delaware
8. No. 0239565
9. Sello/Estampilla 10. Firma: (ilegible)
   Sello de la Oficina del Secretario de Estado
   Secretario de Estado

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
288119
Anita Escobar
LA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2004 NOV 23 P 12:44
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

Delaware

El Primer Estado Página 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO QUE LA COPIA ADJUNTA ES UNA COPIA FIEL Y CORRECTA DEL CERTIFICADO EXPRESADO DE NUEVO DE "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", REGISTRADO EN ESTA OFICINA EL DIA ONCE DE JUNIO, A.D. DE 2002, A LAS 4:30 P.M.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor, Secretario de Estado

| | | |
|---|---|---|
| 2742268 | AUTENTICACION: | 3468490 |
| 040811183 | FECHA: | 11-10-04 |

ESTADO DE DELAWARE
SECRETARIO DE ESTADO
DIVISION DE CORPORACIONES
REGISTRADO 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

# QUINTO CERTIFICADO DE INCORPORACION ENMENDADO Y EXPRESADO DE NUEVO DE ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., una corporación organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, mediante el presente certifica lo siguiente:

1. El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. fue incorporada originalmente bajo el mismo nombre y el Certificado de Incorporación original de la corporación fue presentado ante el Secretario de Estado del Estado de Delaware el 14 de abril de 1997. El Certificado de Incorporación fue enmendado y expresado de nuevo el 26 de junio de 1997, el 26 de noviembre de 1999 y el 1 de agosto de 2000.

2. Según las Secciones 242 Y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo expresa de nuevo e integra y además enmienda las disposiciones del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo de esta corporación.

3. El texto del Cuarto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo según se enmienda o complementa por el presente y además se enmienda para que lea en su totalidad así:

## ARTICULO I.

El nombre de la corporación es Arena Pharmaceuticals, Inc. (la "Corporación").

ARTICULO II.

La dirección de la oficina registrada de la Corporación en el Estado de Delaware es:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
Condado de New Castle

El nombre del agente registrado de la Corporación en dicha dirección es Corporation Service Company.

ARTICULO III.

El objetivo de la Corporación es comprometerse en cualquier acto o actividad legal para lo cual una corporación se pueda organizar bajo la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

ARTICULO IV.

A. Esta Corporación está autorizada para emitir dos clases de acciones para ser designadas, respectivamente, "Acciones Comunes" y "Acciones Privilegiadas". El número total de acciones que la Corporación está autorizada para emitir es Setenta y Cinco Millones (75.000.000) de acciones, Sesenta y Siete Millones Quinientos Mil (67.500.000) acciones las cuales serán Acciones

Comunes (las "Acciones Comunes") y Siete Millones QuinientAs Mil (7.500.000) acciones que serán Acciones Privilegiadas (las "Acciones Privilegiadas"). Las Acciones Privilegiadas tendrán un valor a la par de $.0001 por acción y las Acciones Comunes tendrán un valor a la par de $0.001 por acción.

B. El número de acciones autorizadas de las Acciones Comunes puede aumentar o disminuir (pero no por debajo del número de acciones de las Acciones Comunes entonces en manos del público) por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría de las acciones de la Corporación.

C. Las Acciones Privilegiadas pueden ser emitidas de tiempo en tiempo en una o más series. La Junta Directiva por el presente está autorizada, dentro de las limitaciones y restricciones expresadas en este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo, para fijar o alterar los derechos de los dividendos, la tasa de dividendos, los derechos de conversión, los derechos de votación, los derechos y términos de redención (incluyendo las provisiones del fondo de amortización), el precio o precios de redención, las preferencias de liquidación de cualquier serie no emitida completamente de las Acciones Privilegiada y el número de acciones que constituyen cualquiera de dichas series y la designación de las mismas; o de cualquiera de ellas; y aumentar o reducir el número de acciones de cualquier serie subsiguiente a la emisión de acciones de esa serie, pero no inferior al número de acciones de dicha serie entonces en manos del público. En caso de que el número de acciones de cualquier serie sea así reducido, las acciones que constituyen dicha reducción recuperarán el estado que tuvieron antes de la adopción de la resolución que originalmente fijaba el número de acciones de dicha serie.

ARTICULO V.

La Compañía indemnizará, hasta donde sea permitido por la Sección 145 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, según la misma sea enmendada y complementada, a cualquiera y todas las personas que tenga el poder de indemnizar bajo dicha Sección de y contra cualquiera y todos los gastos, responsabilidades u otros asuntos a que hace referencia o cubiertos por dicha Sección. Dicha indemnización será obligatoria y no discriminatoria.

La Compañía anticipará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware todos los costos y gastos (incluyendo, sin limitación, los honorarios y gastos de apoderado) incurridos por cualquier director o funcionario dentro de los 15 días de presentación de los mismos a la Compañía, respecto de una o más acciones, pleitos o procedimientos, ya sea civiles, criminales, administrativos o investigativos, mientras la Compañía reciba del director o funcionario una garantía no asegurada para pagar de nuevo dichos gastos si fuese determinado finalmente que dicho director o funcionario no tiene derecho a ser indemnizado por la Compañía bajo la Ley General de Corporaciones de Delaware. Dicha obligación de anticipar costos y gastos será obligatoria y no discriminatoria e incluirá, sin limitación, costos y gastos incurridos para afirmar defensas afirmativas y contrareivindicaciones. Dicha garantía para pagar de nuevo puede, si fuese primero solicitado por escrito por parte del director o funcionario que aplique, estar en nombre de (en lugar de por) dicho director o funcionario, siempre y cuando que en dicho caso la Compañía tenga el derecho de aprobar a la parte que hace dicha garantía.

La indemnización y anticipo de gastos proporcionados por el presente no se considerará exclusivo de cualquier otro derecho al cual aquellos indemnizados o con derecho de anticipar gastos tengan derecho bajo cualquier estatuto, acuerdo, voto de accionistas o directores desinteresados o de otro modo, tanto en cuanto a acción de su carácter oficial y en cuanto a acción en otra capacidad mientras tiene

ese cargo y continuará en cuanto a la persona que ha dejado de ser un director, funcionario, empleado o agente y entrará en vigencia para el beneficio de los herederos, ejecutores y administradores de dicha persona.

ARTICULO VI.

A. Un director de la Corporación no será responsable personalmente ante la Corporación o sus accionistas por daños monetarios por incumplimiento de deber fiduciario como director, excepto por responsabilidad (i) por cualquier incumplimiento del deber de lealtad como director para con la Corporación o sus accionistas, (ii) por actos u omisiones no de buena fe o que comprendan mala conducta intencional o una violación conocida de la ley, (iii) bajo la Sección 174 de la Ley General de Corporaciones de Delaware, o (iv) por cualquier transacción de la cual el director derivó un beneficio personal inadecuado. Si la Ley General de Corporaciones de Delaware se enmienda después de su aprobación por los accionistas de este Artículo para autorizar acción corporativa que además elimine o limite la obligación personal de los directores, entonces la obligación de un director se eliminará o limitará hasta donde sea permitido por la Ley General de Corporaciones de Delaware, según se enmiende.

B. Cualquier revocación o modificación de este Artículo VI únicamente será esperado y no afectará los derechos bajo este Artículo VI vigente en el momento de la supuesta ocurrencia de una acción u omisión para actuar que dé origen a la responsabilidad.

ARTICULO VII.

Para el manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación y en definición, limitación y regulación adicional de los poderes de la

Corporación, de sus directores y de sus accionistas o una clase de ellos, según sea el caso, se dispone además que:

A. El manejo del negocio y la conducción de los asuntos de la Corporación será fijado en su Junta Directiva. El número de directores que constituirá toda la Junta Directiva será fijado por la Junta Directiva de la manera provista por los Estatutos.

B. La Junta Directiva hará, enmendará, complementará o revocará los Estatutos; siempre y cuando, sin embargo, que los accionistas cambien o revoquen cualquier Estatuto adoptado por la Junta Directiva por el voto afirmativo de los tenedores de una mayoría del poder de votación de todas las acciones entonces en manos del público del capital social de la Corporación; y siempre y cuando además que ninguna enmienda o complemento a los Estatutos adoptados por la Junta Directiva variará o entrará en conflicto con ninguna enmienda o complemento así adoptado por los accionistas.

C. Los directores de la Corporación no tienen que ser elegidos por balota escrita a menos que los Estatutos así lo dispongan.

ARTICULO VIII.

Ninguna acción que haya que tomar o que pueda ser tomada en una asamblea anual o especial de accionistas de la Corporación puede ser tomada sin una asamblea, y el poder de los accionistas para consentir por escrito, sin una asamblea, en cuanto a la toma de una acción se niega específicamente.

4. Este Certificado de Incorporación Expresado de Nuevo ha sido debidamente aprobado por la Junta Directiva de esta Corporación y se adopta

debidamente de acuerdo con la Sección 242 y 245 de la Ley General de Corporaciones del Estado de Delaware.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, este Quinto Certificado de Incorporación Enmendado y Expresado de Nuevo ha sido firmado por el Presidente, su funcionario autorizado, este día 11 de junio de 2002.

ARENA PHARMACEUTICALS, INC.
Por: (firma: ilegible)
Nombre: Jack Lief
Cargo: Presidente y Funcionario Ejecutivo Principal

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 22 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Los abajo firmados,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
Organizada y existente bajo las leyes del estado de Delaware, Estados Unidos de America.

con domicilio en
6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado
8/9/04

The undersigned,

Arena Pharmaceuticals, Inc.
A Corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United State of America.

domiciled at

6166 Nancy Ridge Drive
San Diego, California 92121
U.S.A.

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

SEV. 5

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

# State of California

## SECRETARY OF STATE

# *APOSTILLE*

*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. *Country: United States of America*
   *This public document*
2. *has been signed by CYNTHIA MARIE MC CLURE*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of CYNTHIA MARIE MC CLURE, Notary Public, State of California*

## *CERTIFIED*

5. *At Sacramento, California*
6. *the 24th day of September 2004*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 210029*
9. *Seal/Stamp:*

10. *Signature*

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____



OSP 03 74700

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy de de 200 , compareció , a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es de la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de , Condado de , Estado de , Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de , Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en , Estado de , con fecha , y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this day of , 200 , personally came , to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the of , the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of ,United States of America, domiciled at the City of , County of , State of , United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of , United States of America; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.
The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at , State of , under date of , and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

## CALIFORNIA ALL-PURPOSE ACKNOWLEDGMENT

No. 5193

State of CALIFORNIA
County of SAN DIEGO

On Sept. 9, 2004 (DATE) before me, Cynthia Marie McClure Notary Public, (NAME, TITLE OF OFFICER - E.G., "JANE DOE, NOTARY PUBLIC")

personally appeared Steven W. Speator, (NAME(S) OF SIGNER(S))

☒ personally known to me - **OR** - ☐ proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person(s) whose name(s) is/are subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

Cynthia Marie McClure
SIGNATURE OF NOTARY

CYNTHIA MARIE MC CLURE
Commission # 1474399
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Mar 4, 2008

**OPTIONAL SECTION**

**CAPACITY CLAIMED BY SIGNER**

Though statute does not require the Notary to fill in the data below, doing so may prove invaluable to persons relying on the document.

☐ INDIVIDUAL
☒ CORPORATE OFFICER(S) Vice President General Counsel & Secretary (TITLE(S))
☐ PARTNER(S) ☐ LIMITED ☐ GENERAL
☐ ATTORNEY-IN-FACT
☐ TRUSTEE(S)
☐ GUARDIAN/CONSERVATOR
☐ OTHER: _____

**SIGNER IS REPRESENTING:**
NAME OF PERSON(S) OR ENTITY(IES)
Arena Pharmaceuticals, Inc.

**OPTIONAL SECTION**

THIS CERTIFICATE MUST BE ATTACHED TO THE DOCUMENT DESCRIBED AT RIGHT:

Though the data requested here is not required by law, it could prevent fraudulent reattachment of this form.

TITLE OR TYPE OF DOCUMENT Power of Attorney
NUMBER OF PAGES 2 DATE OF DOCUMENT September 9, 2004
SIGNER(S) OTHER THAN NAMED ABOVE none

©1992 NATIONAL NOTARY ASSOCIATION • 8236 Remmet Ave., P.O. Box 7184 • Canoga Park, CA 91309-7184

# Apostille

*(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)*

1. *Country: United States of America*

*This public document:*

2. *has been signed by Harriet Smith Windsor*

3. *acting in the capacity of Secretary of State of Delaware*

4. *bears the seal/stamp of Office of Secretary of State*

## Certified

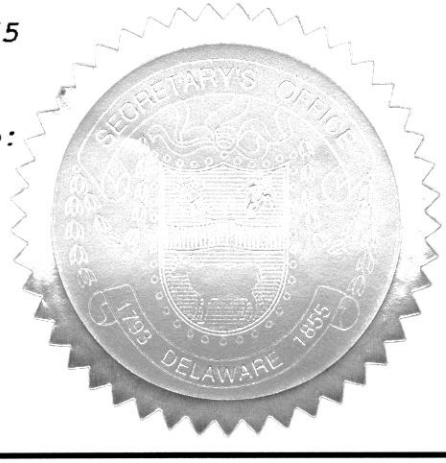
5. *at Dover, Delaware*

6. *the tenth day of November, A.D. 2004*

7. *by Secretary of State, Delaware Department of State*

8. *No. 0239565*

9. *Seal/Stamp:*




10. *Signature:*

Harriet Smith Windsor

**Secretary of State**

# Delaware



*The First State*

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE ATTACHED IS A TRUE AND CORRECT COPY OF THE RESTATED CERTIFICATE OF "ARENA PHARMACEUTICALS, INC.", FILED IN THIS OFFICE ON THE ELEVENTH DAY OF JUNE, A.D. 2002, AT 4:30 O'CLOCK P.M.




Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

2742268

AUTHENTICATION: 3468490

040811183

DATE: 11-10-04

STATE OF DELAWARE
SECRETARY OF STATE
DIVISION OF CORPORATIONS
FILED 04:30 PM 06/11/2002
020375475 - 2742268

# FIFTH AMENDED AND RESTATED CERTIFICATE OF INCORPORATION OF ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

Arena Pharmaceuticals, Inc., a corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, hereby certifies as follows:

1. The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. Arena Pharmaceuticals, Inc. was originally incorporated under the same name, and the original Certificate of Incorporation of the corporation was filed with the Secretary of State of the State of Delaware on April 14, 1997. The Certificate of Incorporation was amended and restated on June 26, 1997, November 26, 1997, January 29, 1999, and August 1, 2000.

2. Pursuant to Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation restates and integrates and further amends the provisions of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation of this corporation.

3. The text of the Fourth Amended and Restated Certificate of Incorporation as heretofore amended or supplemented is hereby restated and further amended to read in its entirety as follows:

## ARTICLE I.

The name of the corporation is Arena Pharmaceuticals, Inc. (the "Corporation").

## ARTICLE II.

The address of the registered office of the Corporation in the State of Delaware is:

Corporation Service Company
2711 Centerville Road
Wilmington, DE 19808
County of New Castle

The name of the Corporation's registered agent at said address is the Corporation Service Company.

## ARTICLE III.

The purpose of the Corporation is to engage in any lawful act or activity for which a corporation may be organized under the General Corporation Law of the State of

Delaware.

ARTICLE IV.

A. This Corporation is authorized to issue two classes of stock to be designated, respectively, "Common Stock" and "Preferred Stock." The total number of shares which the Corporation is authorized to issue is Seventy Five Million (75,000,000) shares, Sixty-Seven Million Five Hundred Thousand (67,500,000) shares of which shall be Common Stock (the "Common Stock") and Seven Million, Five Hundred Thousand (7,500,000) shares of which shall be Preferred Stock (the "Preferred Stock"). The Preferred Stock shall have a par value of $.0001 per share and the Common Stock shall have a par value of $.0001 per share.

B. The number of authorized shares of Common Stock may be increased or decreased (but not below the number of shares of Common Stock then outstanding) by the affirmative vote of the holders of a majority of the stock of the Corporation.

C. The Preferred Stock may be issued from time to time in one or more series. The Board of Directors is hereby authorized, within the limitations and restrictions stated in this Restated Certificate of Incorporation, to fix or alter the dividend rights, dividend rate, conversion rights, voting rights, rights and terms of redemption (including sinking fund provisions), the redemption price or prices, the liquidation preferences of any wholly unissued series of Preferred Stock, and the number of shares constituting any such series and the designation thereof, or any of them; and to increase or decrease the number of shares of any series subsequent to the issue of shares of that series, but not below the number of shares of such series then outstanding. In case the number of shares of any series shall be so decreased, the shares constituting such decrease shall resume the status which they had prior to the adoption of the resolution originally fixing the number of shares of such series.

ARTICLE V.

The Company shall, to the fullest extent permitted by Section 145 of the Delaware General Corporation Law, as the same may be amended and supplemented, indemnify any and all persons whom it shall have power to indemnify under said Section from and against any and all of the expenses, liabilities or other matters referred to in or covered by said Section. Such indemnification shall be mandatory and not discretionary.

The Company shall to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law advance all costs and expenses (including, without limitation, attorneys' fees and expenses) incurred by any director or officer within 15 days of the presentation of same to the Company, with respect to any one or more actions, suits or proceedings, whether civil, criminal, administrative or investigative, so long as the Company receives from the director or officer an unsecured undertaking to repay such expenses if it shall ultimately be determined that such director or officer is not entitled to be indemnified by the Company under the Delaware General Corporation Law. Such obligation to advance

costs and expenses shall be mandatory, and not discretionary, and shall include, without limitation, costs and expenses incurred in asserting affirmative defenses, counterclaims and crossclaims. Such undertaking to repay may, if first requested in writing by the applicable director or officer, be on behalf of (rather than by) such director or officer, provided that in such case the Company shall have the right to approve the party making such undertaking.

The indemnification and advancement of expenses provided for herein shall not be deemed exclusive of any other rights to which those indemnified or entitled to advancement of expenses may be entitled under any by-law, agreement, vote of stockholders or disinterested directors or otherwise, both as to action in his or her official capacity and as to action in another capacity while holding such office, and shall continue as to a person who has ceased to be a director, officer, employee or agent and shall inure to the benefit of the heirs, executors and administrators of such a person.

ARTICLE VI.

A. A director of the corporation shall not be personally liable to the Corporation or its stockholders for monetary damages for any breach of fiduciary duty as a director, except for liability (i) for any breach of the director's duty of loyalty to the Corporation or its stockholders, (ii) for acts or omissions not in good faith or which involve intentional misconduct or a knowing violation of law, (iii) under Section 174 of the Delaware General Corporation Law, or (iv) for any transaction from which the director derived an improper personal benefit. If the Delaware General Corporation Law is amended after approval by the stockholders of this Article to authorize corporate action further eliminating or limiting the personal liability of directors, then the liability of a director shall be eliminated or limited to the fullest extent permitted by the Delaware General Corporation Law, as so amended.

B. Any repeal or modification of this Article VI shall only be prospective and shall not effect the rights under this Article VI in effect at the time of the alleged occurrence of any action or omission to act giving rise to liability.

ARTICLE VII.

For the management of the business and for the conduct of the affairs of the Corporation, and in further definition, limitation and regulation of the powers of the Corporation, of its directors and of its stockholders or any class thereof, as the case may be, it is further provided that:

A. The management of the business and the conduct of the affairs of the Corporation shall be vested in its Board of Directors. The number of directors which shall constitute the whole Board of Directors shall be fixed by the Board of Directors in the manner provided in the Bylaws.

B. The Board of Directors may from time to time make, amend, supplement or repeal the Bylaws; provided, however, that the stockholders may change or repeal any Bylaw adopted by the Board of Directors by the affirmative vote of the holders of a majority of the voting power of all of the then outstanding shares of the capital stock of the Corporation; and, provided further, that no amendment or supplement to the Bylaws adopted by the Board of Directors shall vary or conflict with any amendment or supplement thus adopted by the stockholders.

C. The directors of the Corporation need not be elected by written ballot unless the Bylaws so provide.

ARTICLE VIII.

No action required to be taken or which may be taken at any annual or special meeting of stockholders of the Corporation may be taken without a meeting, and the power of stockholders to consent in writing, without a meeting, to the taking of any action is specifically denied.

4. This Restated Certificate of Incorporation has been duly approved by the Board of Directors of this Corporation and duly adopted in accordance with Sections 242 and 245 of the General Corporation Law of the State of Delaware.

IN WITNESS WHEREOF, this Fifth Amended and Restated Certificate of Incorporation has been signed by the President, its authorized officer, on this 11th day of June, 2002.

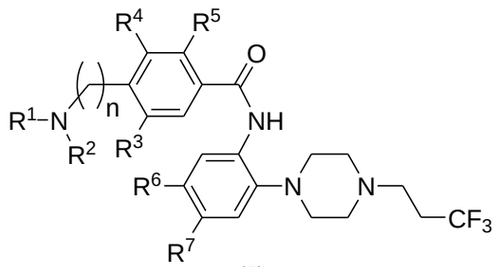
ARENA PHARMACEUTICALS, INC.

By: _____
Name: Jack Lief
Title: President and Chief Executive Officer

# MODULADORES DEL RECEPTOR MAS ACOPLADO A LA PROTEÍNA G Y EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL MISMO

## RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION


La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)

que son útiles en métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo que resultan de isquemia o reperfusión posterior a isquemia y cualquier complicación o complicaciones posteriores relacionadas con los mismos. La presente invención se refiere, además, a métodos para tratar y aliviar enfermedades y trastornos de la vasculatura que resultan de vasoconstricción o hipertensión y cualquier complicación o complicaciones posteriores que resultan de presión arterial elevada y/o perfusión tisular reducida.

**SECTOR** Sector farmacéutico. Compuestos que modulan la actividad del receptor Mas y son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos del corazón, cerebro, riñón, sistema inmune y reproductivo.

**Esquema sintético general para la preparación de compuestos de Fórmula (I) en donde X está ausente**

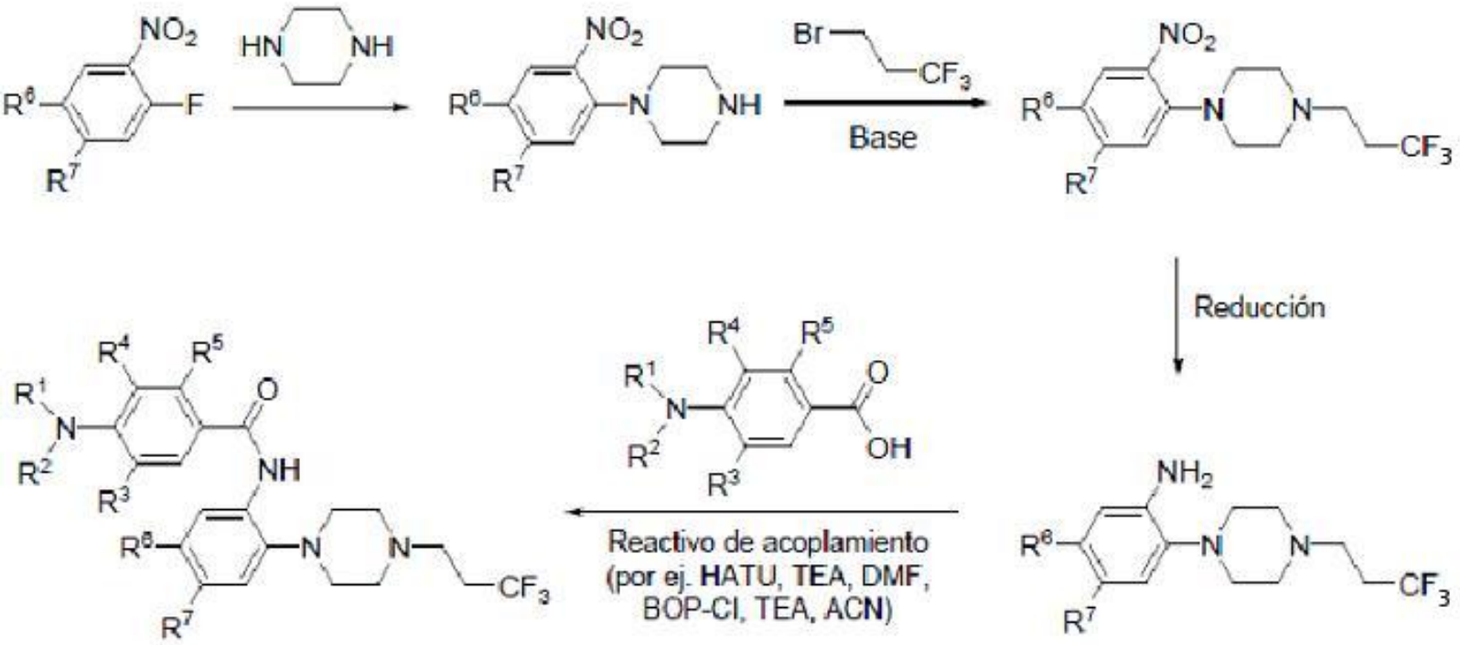



**Figura 1**