

Compuestos de 1, 3, 4-tiadiazol y uso de los mismos para el tratamiento del cáncer

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención se refiere en forma general a compuestos sustituidos de 1,3,4-tiadiazol y a sales de ellos adecuadas para usos farmacéuticos. Dichos compuestos actúan sobre la enzima glutaminasa 1 ("GLS1"), y la presente invención por lo tanto también se refiere al uso de dichos compuestos y sales para tratar o prevenir las enfermedades mediadas por GLS1, incluido el cáncer. La presente invención se refiere asimismo a las formas cristalinas de dichos compuestos sustituidos de 1,3,4-tiadiazol y sales adecuadas para usos farmacéuticos; a las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos y sales; a kits que comprenden dichos compuestos y sales; un métodos de preparación de dichos compuestos y sales; a compuestos intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos y sales; y un métodos para tratar las enfermedades mediadas por la quinasa GLS1, incluido el cáncer, utilizando dichos compuestos y sales.

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

20

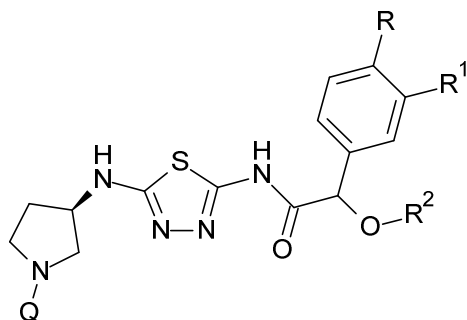
La glutamina es el aminoácido más abundante en plasma y está involucrada en muchas vías promotoras del crecimiento. En particular, la glutamina está involucrada en la oxidación en el ciclo TCA y en el mantenimiento del equilibrio redox en las células, así como también suministra nitrógeno para la síntesis de nucleótidos y aminoácidos (Curi *et al.*, *Front. Biosc.* **2007**, 12, 344-57; DeBardinis and Cheng, *Oncogene* **2009**, 313-324). Muchas células cancerosas dependen del metabolismo de la glutamina como consecuencia de cambios metabólicos en la célula, incluyendo el efecto Warburg, donde el piruvato glicolítico se convierte a ácido láctico en lugar de utilizarse para crear acetil CoA (Koppenol *et al.*, *Nature Reviews* **2011**, 11, 325-337). Como resultado de esta dependencia

del metabolismo de la glutamina, dichas células cancerosas son sensibles a los cambios en los niveles de glutamina exógena. Más aun, existe una cantidad de evidencia que sugiere que la glutaminólisis juega un rol esencial en ciertos tipos de cánceres (Hensley *et al.*, *J. Clin. Invest.* **2013**, 123, 3678- 3684), y que está asociada con promotores oncológicos conocidos, tales como Myc (Dang, *Cancer Res.* **2010**, 70, 859- 863).

El primer paso en el catabolismo de la glutamina a glutamato es catalizado por la glutaminasa, la cual existe como 2 isoformas, GLS1 y GLS2, cuya expresión se identificó originalmente en el Riñón y en el Hígado, respectivamente. Se sabe que la Glutaminasa de Riñón (GLS1) se expresa en muchas más ubicaciones que la Glutaminasa de Hígado (GLS2), y que posee 2 variantes de empalme, KGA y la isoforma de menor longitud GAC, ambas de las cuales están ubicadas en la mitocondria. (Elgadi *et al.*, *Physiol. Genomics* **1999**, 1, 51-62; Cassago *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2012**, 109, 1092-1097). La expresión de GLS1 está asociada con el crecimiento y la malignidad tumoral en varios tipos de enfermedades (Wang *et al.*, *Cancer Cell* **2010**, 18, 207-219; van der Heuvel *et al.*, *Cancer Bio. Ther.* **2012**, 13, 1185-1194). Asimismo, se espera que los inhibidores de GLS1, ya sea como moterapia o en combinación con otros agentes anticancerígenos, pueden ser de utilidad en el tratamiento del cáncer.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En forma breve, la presente memoria descriptiva da a conocer, en forma parcial, un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

5 **R²** es metilo o etilo.

La presente memoria descriptiva asimismo divulga, en forma parcial, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (**I**), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos.

10 La presente memoria descriptiva asimismo divulga, en forma parcial, un compuesto de la Fórmula (**I**), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia.

La presente memoria descriptiva asimismo divulga, en forma parcial, un compuesto de la Fórmula (**I**), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su
15 utilización en el tratamiento del cáncer.

La presente memoria descriptiva asimismo divulga, en forma parcial, el uso de un compuesto de la Fórmula (**I**), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20 La presente memoria descriptiva asimismo divulga, en forma parcial, un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula (**I**), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: Patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma D de (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

5

Figura 2: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo Xenograft en ratones inducida por (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

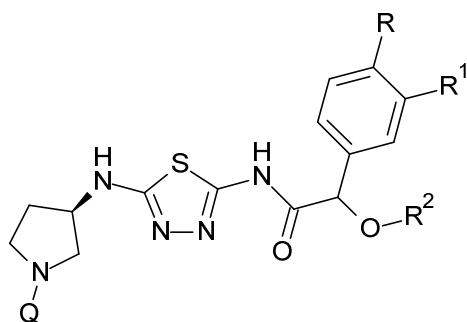
10 **Figura 3:** Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo Xenograft en ratones inducida por (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida en combinación con Taxotere®.

DESCRIPCIÓN DE FORMAS DE REALIZACIÓN ILUSTRATIVAS

15

A lo largo de la presente memoria descriptiva se detallan muchas formas de realización de la invención que cualquiera versado en la técnica comprenderá con facilidad. No ha de interpretarse que el alcance de la invención se ve limitado en forma alguna a ninguna o ningunas de sus formas de realización en particular.

20 En la primera forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula (I):



(I)

o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

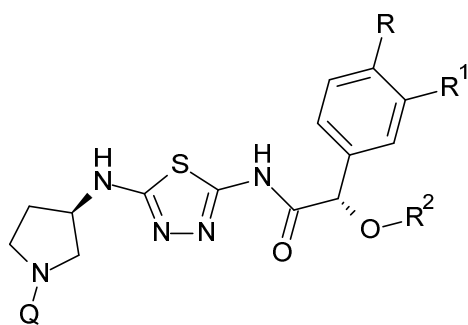
Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

En otra forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**:



(IA)

o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

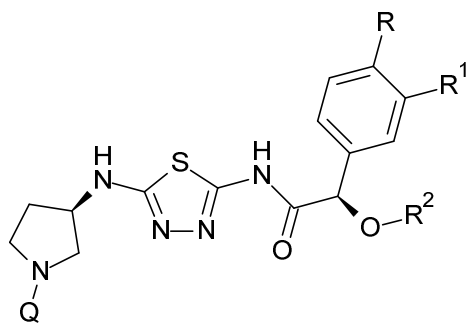
Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R² es metilo o etilo.

En otra forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**:



(IB)

o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo;

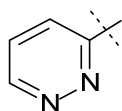
R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

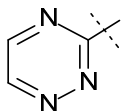
5 **R²** es metilo o etilo.

A fin de evitar posibles dudas, los compuestos de la Fórmula **(IA)** o **(IB)** también son compuestos de la Fórmula **(I)** dado que sus estructuras están comprendidas en la definición de la Fórmula **(I)**.

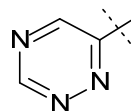
10 Los anillos piridazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, y 1,2,4-triazin-6-ilo poseen las siguientes estructuras:



Pyridazin-3-yl



1,2,4-Triazin-3-yl



1,2,4-Triazin-6-yl

En las estructuras anteriores, la línea cortada indica la posición de enlace del grupo relevante al nitrógeno de la pirrolidina en la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**.

El término “adecuado para usos farmacéuticos” se utiliza para especificar que un
 15 objeto (por ejemplo una sal, una forma de dosificación, un diluyente o un vehículo) es adecuado para su utilización en pacientes. Una lista de ejemplos de sales adecuadas para usos farmacéuticos puede encontrarse en el *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. Una sal aceptable para usos farmacéuticos de un compuesto de
 20 la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** es, por ejemplo, una sal de adición ácida. Una sal de adición ácida de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** puede formarse poniendo el compuesto en contacto con un ácido inorgánico u orgánico adecuado bajo condiciones conocidas por cualquiera versado en la técnica. Puede formarse una sal de adición ácida, por ejemplo, utilizando un ácido inorgánico a seleccionar del grupo que consiste en ácido
 25 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. También puede formarse

una sal de adición ácida, por ejemplo, utilizando un ácido orgánico a seleccionar del grupo que consiste en ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico y ácido bencensulfónico.

Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico o ácido bencensulfónico. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico o ácido bencensulfónico. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico o ácido bencensulfónico.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico o ácido bromhídrico.

Otra sal aceptable para usos farmacéuticos de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** es una sal de adición básica. Puede formarse una sal de adición básica de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** poniendo el compuesto en contacto con una base inorgánica u orgánica adecuada bajo condiciones conocidas por cualquiera versado en la técnica. Puede formarse una sal de adición básica, por ejemplo, utilizando una base inorgánica a seleccionar del grupo que consiste en un hidróxido de un metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, potasio o litio) o un hidróxido de un metal alcalino térreo (tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio). También puede formarse una sal de

adición básica utilizando una base orgánica a seleccionar del grupo que consiste en metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina y *tris*-(2-hidroxietil)amina.

Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico, ácido bencensulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico, ácido bencensulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde la sal adecuada para usos farmacéuticos es una sal de ácido clorhídrico, ácido

bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido metanfulfónico, ácido bencensulfónico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina.

5 Otra forma de realización da a conocer cualquiera de las formas de realización que se definen en la presente memoria descriptiva (por ejemplo la forma de realización de la reivindicación 1) con la salvedad de que uno o más Ejemplos específicos (por ejemplo uno, dos o tres Ejemplos específicos, o en forma alternativa dos Ejemplos específicos, o en forma alternativa un Ejemplo específico) a seleccionar del grupo que consiste en los
 10 Ejemplos 1(a), 1(b), 2(a), 2(b), 3, 4(a), 4(b), 5(a), 5(b), 6(a), 6(b), 7(a), 7(b), 8(a), 8(b), 9(a), 9(b), 10(a), 10(b), 11, 12(a), 12(b), 13(a), 13(b), 14(a), 14(b), 15(a), 15(b), 16(a), 16(b), 17(a), 17(b), 18(a), 18(b), 19(a), 19(b), 20(a), 20(b), 21(a), 21(b), 22(a), 22(b), 23(a), 23(b), 24, 25(a), 25(b), 26(a), 26(b), 27(a), 27(b), 28(a), 28(b), 29(a), 29(b), 30(a), 30(b), 31(a), 31(b), 32(a), 32(b), 33(a), 34(b), 34(a) and 35(b), en forma individual, puedan
 15 ser objetados.

Algunos valores de los grupos variables de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)**, así como de la Fórmula **(II)** o **(III)** (tales como se definen en la presente memoria descriptiva) se especifican a continuación. Dichos valores pueden utilizarse en combinación con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones (por ejemplo la reivindicación 1), o formas
 20 de realización que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva dando lugar a un mayor número de formas de realización.

- a) **Q** es 1,2,4-triazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-6-ilo.
- b) **Q** es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo.
- c) **Q** es 1,2,4-triazin-3-ilo.
- 25 d) **Q** es 1,2,4-triazin-6-ilo.
- e) **Q** es piridazin-3-ilo.
- f) **R** es hidroxilo o flúor.
- g) **R** es flúor o metoxi.
- h) **R** es hidroxilo.

- i) **R** es flúor.
- j) **R** es metoxi.
- k) **R**¹ es hidroxilo.
- l) **R**¹ es metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 5 m) **R**¹ es metoxi o difluorometoxi.
- n) **R**¹ es metoxi o trifluorometoxi.
- o) **R**¹ es difluorometoxi o trifluorometoxi.
- p) **R**¹ es metoxi.
- q) **R**¹ es difluorometoxi.
- 10 r) **R**¹ es trifluorometoxi.
- s) **R**² es metilo.
- t) **R**² es etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

- 15 **Q** es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;
- R** es hidroxilo;
- R**¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y
- R**² es metilo o etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

- 20 **Q** es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;
- R** es flúor o metoxi;
- R**¹ es hidroxilo; y
- R**² es metilo o etilo.

25 En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo;

R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo; y

R² es metilo o etilo.

5 En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es hidroxilo;

R¹ es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

10 **R**² es metilo o etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es flúor o metoxi;

15 **R**¹ es hidroxilo; y

R² es metilo o etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo;

20 **R** es hidroxilo, flúor o metoxi;

R¹ es hidroxilo; y

R² es metilo o etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

25 **Q** es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es hidroxilo;

R^1 es hidroxilo, metoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi; y

R^2 es metilo o etilo.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

5 **Q** es piridazin-3-ilo o 1,2,4-triazin-3-ilo;

R es flúor o metoxi;

R^1 es hidroxilo; y

R^2 es metilo o etilo.

10 En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde:

Q es piridazin-3-ilo;

R es hidroxilo, flúor o metoxi;

R^1 es hidroxilo; y

R^2 es metilo o etilo.

15 En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2*S*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2*R*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*S*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2*R*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*S*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

20 (2R)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

25 (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2S)-2-Etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

(2R)-2-Fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Deuterio-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

10 (2R)-2-Deuterio-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2S)-2-Metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

20 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2*R*)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2*R*)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

15 En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2S)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

20 (2S)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2*R*)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida; y

20 (2*R*)-2-Etoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

25 (2*R*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2*R*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida; y (2R)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

20 (2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

25 (2R)-2-Fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Deuterio-2-fenil-*N*-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

5 (2R)-2-Deuterio-2-fenil-*N*-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2R)-2-Metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

15 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2S)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

10 (2S)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2R)-2-Etoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoksi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoksi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-(4-Fluoro-3-metoksi-fenil)-2-metoksi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-(4-Fluoro-3-metoksi-fenil)-2-metoksi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoksi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluoro-3-metoksi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-fenil-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2R)-2-Etoxi-2-fenil-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y

(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o
10 una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

(2S)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

15 (2S)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

20 (2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

25 (2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-*N*-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-*N*-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-Metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida;

(2S)-2-Etoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida;

5 (2S)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida; y

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida. En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

5 En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

10 En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

15 En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-etoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

20 En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

25 En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer (2*S*)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer (2*S*)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-
5 [[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una sal adecuada para usos farmacéuticos de (2*S*)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

Los compuestos y las sales que se describen en esta especificación pueden existir
10 en formas solvatadas y en formas no solvatadas. Por ejemplo, una forma solvatada puede ser una forma hidratada, tal como un hemi-hidrato, un mono-hidrato, un di-hidrato, un tri-hidrato o una forma hidratada en una relación distinta de las anteriores. La presente invención abarca todas dichas formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o de las sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de
15 ellas.

Los átomos de los compuestos y las sales que se describen en esta especificación pueden existir en sus formas isotópicas. La presente invención abarca todos los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de dichos compuestos donde un átomo se reemplaza por uno o más de sus
20 isótopos (por ejemplo un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo donde uno o más átomos de carbono es un isótopo del carbono ¹¹C o ¹³C, o donde uno o más átomos de hidrógeno (sic) es un isótopo ¹⁸F, o donde uno o más átomos de hidrógeno es un isótopo ²H (deuterio) o ³H (tritio)).

Los compuestos y las sales que se describen en esta especificación pueden existir
25 como una mezcla de tautómeros. Los “tautómeros” son isómeros estructurales que existen en el equilibrio que resulta de la migración de un átomo de hidrógeno. La presente invención incluye a todos los tautómeros de los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o de las sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de ellos.

Los compuestos de la Fórmula **(I)**, **(IA)** y **(IB)** y las sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de ellos existen en la forma de diastereómeros en virtud de sus átomos de carbono asimétricos.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una
5 sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, que está presente en un exceso diastereomérico (%de) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una forma de realización, el compuesto de Fórmula **(I)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos está presente en un exceso diastereomérico (%de) de $\geq 99\%$. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos
10 farmacéuticos, que está presente en un exceso diastereomérico (%de) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una forma de realización, el compuesto de Fórmula **(IA)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos está presente en un exceso diastereomérico (%de) de $\geq 99\%$. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, que está presente en un exceso
15 diastereomérico (%de) de $\geq 95\%$, $\geq 98\%$ o $\geq 99\%$. En una forma de realización, el compuesto de Fórmula **(IB)** o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos está presente en un exceso diastereomérico (%de) de $\geq 99\%$.

Los compuestos y las sales que se describen en esta especificación pueden encontrarse en forma cristalina, y pueden exhibir una o más formas cristalinas. La
20 invención incluye a cualquiera de dichas formas cristalinas de un compuesto de la Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o de las sales adecuadas para usos farmacéuticos del mismo. Es sabido que los materiales cristalinos pueden caracterizarse utilizando técnicas convencionales tales como difracción de rayos X de polvo (XRPD), calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja de reflectancia difusa por transformada de Fourier (DRIFT), espectroscopía del infrarrojo cercano (NIR),
25 espectroscopía de resonancia magnética nuclear de soluciones y/o sólidos El contenido de agua de dichos materiales cristalinos puede determinarse mediante el análisis de Karl Fischer.

Las formas sólidas específicas que se describen en la presente memoria descriptiva
30 poseen patrones de XRPD sustancialmente idénticos a los patrones de XRPD que se muestran en las Figuras, y poseen los mismos valores de 2-theta tal como se muestra las

Tablas que se incluyen en la presente memoria descriptiva. Cualquiera versado en la técnica comprenderá que puede obtenerse un patrón de XRPD o difractograma que posee uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de registro, tales como el equipo o máquina utilizada. En forma similar, se sabe que las intensidades en un patrón de XRPD pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición o la preparación de la muestra como resultado de una orientación preferida. La intensidad relativa de los picos también puede verse afectada por, por ejemplo, los granos de tamaño superior a $30\mu\text{m}$ y relaciones de aspecto no unitarias. Cualquiera versado en la técnica comprende que la posición de las reflexiones puede verse afectada por la altura precisa a la cual la muestra se encuentra en el difractómetro, y también la calibración del cero del difractómetro. La planitud de la superficie de la muestra también puede poseer un efecto en un grado pequeño.

Como resultado de estas consideraciones, los datos de los patrones de difracción que se presentan no han de interpretarse en términos de valores absolutos (Jenkins, R y Snyder, R.L. *'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry'* John Wiley & Sons 1996; Bunn, C.W. (1948), *'Chemical Crystallography'*, Clarendon Press, London; Klug, H. P. y Alexander, L. E. (1974), *'X-Ray Diffraction Procedures'*). En forma acorde, debe comprenderse que las formas sólidas de la presente invención no se limitan a los cristales que poseen patrones de XRPD que son idénticos al patrón de XRPD que se muestra en las Figuras, y que cualesquiera cristales que poseen patrones de XRPD que son sustancialmente idénticos a los que se muestran en las Figuras caen dentro del alcance de la presente invención. Cualquiera versado en la técnica de XRPD es capaz de discernir cuándo los patrones de XRPD son sustancialmente idénticos. En términos generales, un error de medición de un ángulo de difracción en un XRPD es aproximadamente más o menos 0.2° 2-theta, y el grado de dicho error de medición debe tenerse en cuenta al considerar el patrón de difracción de rayos X de polvo en las Figuras y al interpretar los datos contenidos en las Tablas que se incluyen en la presente memoria descriptiva.

El compuesto del Ejemplo 2 exhibe propiedades cristalinas, y en la presente memoria descriptiva se ha caracterizado una forma cristalina.

Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida.

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 7.9^\circ$.

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 19.3^\circ$.

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 7.9$ y 19.3° .

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a alrededor de $2\text{-}\theta = 7.9, 8.3, 14.6, 18.4, 18.9, 19.3, 21.2, 24.4, 24.6$ y 25.3° .

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-}\theta = 7.9^\circ$ más o menos $0.2^\circ 2\text{-}\theta$.

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-

il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos un pico específico a alrededor de $2\text{-theta} = 19.3^\circ$ más o menos 0.2° 2-theta .

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con al menos dos picos específicos a alrededor de $2\text{-theta} = 7.9$ y 19.3° más o menos 0.2° 2-theta .

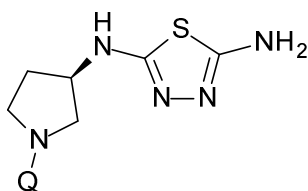
En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo con picos específicos a $2\text{-theta} = 7.9, 8.3, 14.6, 18.4, 18.9, 19.3, 21.2, 24.4, 24.6$ y 25.3° más o menos 0.2° 2-theta .

En una forma de realización se da a conocer una forma cristalina, la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, la cual posee un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente igual al patrón de difracción de rayos X de polvo que se muestra en la Figura 1.

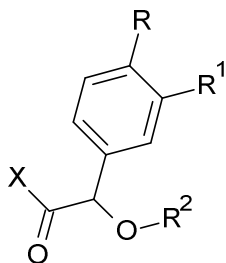
Debe comprenderse que dados los errores en los valores de 2-theta puede ocurrir que dos picos cercanos se fusionen para formar un solo pico bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, en los patrones de difracción de rayos X de polvo utilizados más arriba para la caracterización, los picos a 7.9 y 8.3° 2-theta y los picos a 18.9 y 19.3° 2-theta pueden superponerse bajo ciertas condiciones. Por lo tanto, la ausencia aparente de un pico no ha de interpretarse automáticamente como una falta sustancial de identidad.

Cuando se estipula que una forma de realización se refiere a una forma cristalina, el grado de cristalinidad puede ser mayor que alrededor de 60%. En algunas formas de realización el grado de cristalinidad es mayor que alrededor de 80%. En algunas formas de realización el grado de cristalinidad es mayor que alrededor de 90%. En algunas formas de realización el grado de cristalinidad es mayor que alrededor de 95%. En algunas formas de realización el grado de cristalinidad es mayor que alrededor de 98%.

Los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse por ejemplo mediante una reacción de un compuesto de la Fórmula (II):

**(II)**

donde **Q** es tal como se define en cualquiera de las formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva (por ejemplo tal como se define en cualquiera de las definiciones de **Q** que se enumeran en los puntos (a)-(s) más arriba en la presente memoria descriptiva), con un compuesto de la Fórmula **(III)**:

**(III)**

donde **R**, **R**¹ y **R**² son tales como se definen en cualquiera de las formas de realización que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva (por ejemplo tales como se definen en cualquiera de las definiciones de **R**, **R**¹, y **R**² que se enumeran en los puntos (a)-(s) más arriba en la presente memoria descriptiva) y **X** es un grupo saliente, tal como un átomo de un halógeno (por ejemplo un átomo de cloro) o un grupo hidroxilo. La reacción se lleva a cabo en forma conveniente en un solvente adecuado (por ejemplo *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida) y en la presencia de una base (por ejemplo *di*-isopropil etilamina) a una temperatura adecuada (por ejemplo a temperatura ambiente (entre alrededor de 20 y 30°C) o a una temperatura elevada, tal como entre 80 y 120°C, preferiblemente a 100°C. donde **X** es un grupo hidroxilo, se utiliza un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo HATU) se utiliza para formar el enlace amida.

Los compuestos de la Fórmula **(III)**, y sales de los mismos, son por tanto útiles como compuestos intermedios en la preparación de los compuestos de Fórmula **(I)** y constituyen una forma de realización adicional.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula (III), o una sal del mismo, donde:

R es hidroxilo;

R¹ es difluorometoxi o trifluorometoxi;

5 **R**² es metilo o etilo; y

X es un grupo saliente. En una forma de realización **X** es hidroxilo o cloro. En una forma de realización **X** es hidroxilo.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético, o una sal del mismo.

10 En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético, o una sal del mismo.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)acético, o una sal del mismo.

15 En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-acético, o una sal del mismo.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético, o una sal del mismo.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-Etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético, o una sal del mismo.

20 En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético.

25 En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)acético.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-acético.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético.

En una forma de realización se da a conocer el ácido 2-Etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético.

5 Los compuestos de la Fórmula **(II)** y la Fórmula **(III)** pueden prepararse utilizando métodos similares a los que se muestran en la sección de Ejemplos.

Puede formarse una sal adecuada de un compuesto de la Fórmula **(III)** es una sal de adición básica. Una sal de adición básica de un compuesto de la Fórmula **(III)** poniendo en contacto al compuesto con una base inorgánica y orgánica adecuada bajo condiciones
10 conocidas por cualquiera versado en la técnica. Dichas condiciones no necesitan generar sales adecuadas para usos farmacéuticos. Puede formarse una sal de adición básica por ejemplo utilizando una base inorgánica a seleccionar del grupo que consiste en un hidróxido de un metal alcalino (tal como hidróxido de sodio, potasio o litio) o un hidróxido de un metal alcalino térreo (tal como hidróxido de calcio o hidróxido de magnesio).
15 También puede formarse una sal de adición básica utilizando una base orgánica a seleccionar del grupo que consiste en metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina y *tris*-(2-hidroxietil)amina.

Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(III)** o una sal del mismo, donde la sal es una sal de hidróxido de sodio, hidróxido
20 de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o *tris*-(2-hidroxietil)amina.

Como resultado de su actividad inhibitoria sobre GLS1, es de esperar que los compuestos de Fórmula **(I)**, **(IA)** y **(IB)** y las sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de ellos sean útiles en la terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades
25 o condiciones médicas mediadas al menos en parte por GLS1, incluyendo el cáncer.

Donde “cáncer” se menciona, incluye tanto a cáncer no metastásico como a cáncer metastásico, de forma tal que el tratamiento del cáncer incluye al tratamiento de tanto tumores primarios como de metástasis de tumores.

En una forma de realización donde cáncer se menciona pueden aplicarse en sentido
30 general las siguientes formas de realización:

En una forma de realización el cáncer es cáncer de mama. En una forma de realización el cáncer es cáncer de mama triple negativo.

“Cáncer de mama triple negativo” es cualquier cáncer de mama que no expresa los genes que codifican para el receptor de estrógeno, el receptor de progesterona y Her2/neu.

5 En una forma de realización el cáncer es carcinoma de células hepáticas.

En una forma de realización el cáncer es cáncer de pulmón. En una forma de realización el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas. En una forma de realización el cáncer de pulmón es non-cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En una forma de realización el cáncer es cáncer de páncreas.

10 En una forma de realización el cáncer es cáncer de vejiga.

En una forma de realización el cáncer es cáncer metastásico.

En una forma de realización el cáncer es cáncer no metastásico.

“Actividad inhibitoria de GLS1” se refiere a una disminución en la actividad de GLS1 como una respuesta directa o indirecta a la presencia de un compuesto de la Fórmula
15 **(I), (IA) o (IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos de cualquiera de ellos, en relación a la actividad de GLS1 en la ausencia del compuesto de la Fórmula **(I), (IA) o (IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo. Dicha disminución en actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto de Fórmula **(I), (IA) o (IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo con GLS1, o debido a la interacción
20 del compuesto de Fórmula **(I), (IA) o (IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad de GLS1. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula **(I), (IA) o (IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo puede disminuir la actividad de GLS1 mediante la unión directa a GLS1, o dando lugar a (directa o indirectamente) otro factor que disminuya la actividad de
25 GLS1, o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de GLS1 que se encuentra presente en la célula o en el organismo.

El término “terapia” se entiende según su significado normal referente a tratar una enfermedad para aliviar en forma completa o parcial uno, algunos o todos sus síntomas, o corregir o compensar la patología que da lugar a la misma. El término "terapia" asimismo

incluye "profilaxis" a menos que existan específicamente indicaciones de lo contrario. Los términos "terapéutica" y "para fines terapéuticos" han de entenderse de forma correspondiente.

El término "profilaxis" se entiende según su significado normal referente a e
5 incluyendo profilaxis primara para prevenir el desarrollo de la enfermedad and profilaxis secundaria mediante la cual la enfermedad ya se haya desarrollado y el paciente se encuentra protegido en forma temporal o permanente contra la exacerbación o el empeoramiento de la enfermedad o el desarrollo de nuevos síntomas asociados con la enfermedad.

10 El término "tratamiento" se utiliza a modo de sinónimo de "terapia". De manera similar, el término "tratar" puede entenderse como la aplicación de una terapia donde "terapia" es tal como se define en la presente memoria descriptiva.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia. En una
15 forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia.

En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(I)**, o
20 una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento. En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento. En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación
25 de un medicamento.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del
30 grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo),

cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1.

5 En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el
10 tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas),
15 cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento
20 del cáncer. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una forma de
25 realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En
30 una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para

el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas),
5 cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por GLS1. En una forma de realización, dicha enfermedad mediada por GLS1 es cáncer. En una forma de realización, dicho cáncer se
10 selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas.

En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un
15 medicamento para el tratamiento del cáncer. En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. En una forma de realización se da a conocer el uso del compuesto de Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para la preparación de un medicamento para
20 el tratamiento del cáncer.

En una forma de realización se da a conocer un método para tratar una enfermedad en la cual la inhibición de GLS1 resulta beneficiosa para un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la
25 Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar una enfermedad en la cual la inhibición de GLS1 resulta beneficiosa para un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal
30 del mismo adecuada para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar una enfermedad en la cual la inhibición de GLS1 resulta beneficiosa

para un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula (IB), o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

5 El término "cantidad efectiva para fines terapéuticos" se refiere a una cantidad de un compuesto de la Fórmula (I), (IA) o (IB) o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo, tales como se describen en cualquiera de las formas de realización en la presente memoria descriptiva, la cual es efectiva para llevar a cabo una "terapia" en un individuo, o para "tratar" una enfermedad o trastorno en un individuo. En el caso del
10 cáncer, la cantidad efectiva para fines terapéuticos puede causar cualquiera de los cambios que se observan o medir en un individuo tal como se define para "terapia", "tratamiento" y "profilaxis" más arriba. Por ejemplo, la cantidad efectiva puede disminuir el número de células cancerosas o tumorales; disminuir el tamaño de los tumores en términos generales; inhibir o detener la infiltración de células en los órganos periféricos, incluyendo, por
15 ejemplo, el tejido blando y óseo; inhibir o detener las metástasis tumorales; inhibir y detener el crecimiento tumoral; aliviar en algún grado uno o más de los síntomas asociados con el cáncer; disminuir la morbilidad y la mortalidad; mejorar la calidad de vida; o una combinación de dichos efectos. Una cantidad efectiva puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responden a la inhibición de la
20 actividad de GLS1. Para la terapia del cáncer, la eficacia in vivo puede medirse, por ejemplo, evaluando la duración de supervivencia, el tiempo libre de progresión (TTP) de la enfermedad, las tasas de respuesta (RR), la duración de la respuesta, y/o la calidad de vida. Tal como lo entiende cualquiera versado en la técnica, las cantidades efectivas pueden variar dependiendo de la ruta de administración, el uso de excipientes, y el uso conjunto
25 con otros agentes. Por ejemplo, cuando se utiliza una terapia de combinación, la cantidad del compuesto de Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o sal aceptable para usos farmacéuticos del mismo que se describe en esta memoria descriptiva y la cantidad del o de los otros agentes terapéuticos, al combinarse, son efectivos en forma conjunta para tratar un trastorno particular en un paciente animal. En este contexto, las cantidades combinadas constituyen
30 una "cantidad efectiva para fines terapéuticos" si al encontrarse combinadas son suficientes para disminuir los síntomas de una enfermedad que responden a la inhibición de la actividad de GLS1 tal como se define más arriba. Típicamente, cualquiera versado en la

técnica puede determinar dichas cantidades, por ejemplo, comenzando con el rango de dosificación que se especifica para el compuesto de Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o sal aceptable para usos farmacéuticos de cualquiera de dichos compuestos y uno o más rangos de dosificación aprobados o publicados para otros uno o más compuestos activos.

5 “Animales de sangre caliente” incluye, por ejemplo, humanos.

En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos.

10 En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de
15 sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente una cantidad efectiva para lograr un efecto terapéutico de un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos. En una forma de realización, dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-
20 cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas.

El tratamiento anticancerígeno que se describe en la presente memoria descriptiva puede aplicarse como terapia única o puede involucrar, además de la administración del compuesto de Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo,
25 cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia; o una combinación de dichas terapias adicionales. Dicha cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia puede administrarse en forma simultánea, secuencial o separada respecto al tratamiento con el compuesto de Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo.

Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la
30 Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer. Por lo

tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional para su utilización en el tratamientos de cáncer, administrados en forma simultánea, separada o secuencial. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional para su utilización en el tratamientos de cáncer, administrados en forma simultánea, separada o secuencial. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos una sustancia antitumoral adicional para su utilización en el tratamientos de cáncer, administrados en forma simultánea, separada o secuencial.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)** se administra de manera simultánea, separada o secuencial con al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(IA)** se administra de manera simultánea, separada o secuencial con al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(IB)** se administra de manera simultánea, separada o secuencial con al menos una sustancia antitumoral adicional.

En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo

adecuada para usos farmacéuticos y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos y al menos una sustancia antitumoral adicional, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno.

En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y administrar de manera simultánea, separada o secuencial al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(I)**, o sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno. En una forma de realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y administrar de manera simultánea, separada o secuencial al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(IA)**, o sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno. En una forma de

realización se da a conocer un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente que necesita dicho tratamiento, el cual comprende administrar a dicho animal de sangre caliente un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y administrar de manera simultánea, separada o secuencial al menos una sustancia antitumoral adicional a dicho animal de sangre caliente, donde las cantidades del compuesto de Fórmula **(IB)**, o sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y la sustancia antitumoral adicional en forma conjunta son efectivos para producir un efecto anticancerígeno.

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una forma de realización el taxano es paclitaxel. En una forma de realización el taxano es docetaxel (por ejemplo Taxotere[®]).

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es una terapia con platino. En una forma de realización la terapia con platino es cisplatino, oxaliplatino, o carboplatino.

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es perimetrexed.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, se administra de manera combinada con cisplatino, perimetrexed o docetaxel.

En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, se administra de manera combinada con cisplatino. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, se administra de manera combinada con perimetrexed. En una forma de realización se da a conocer un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer, donde el compuesto de Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, se administra de manera combinada con docetaxel.

En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)** y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IA)** y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IB)** y al menos una sustancia antitumoral adicional. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos.

En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)** y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IA)** y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IB)** y al menos una sustancia antitumoral adicional, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización la composición farmacéutica asimismo comprende al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos.

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una forma de realización el taxano es paclitaxel. En una forma de realización el taxano es docetaxel.

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es una terapia con platino. En una forma de realización la terapia con platino es cisplatino, oxaliplatino, o carboplatino.

En otra forma de realización se da a conocer un kit que comprende:

- a) Un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) Otra sustancia antitumoral adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- 5 c) Un envase que contiene dichas formas de dosificación unitaria primaria y adicional; y opcionalmente
- d) Instrucciones de uso.

En otra forma de realización se da a conocer un kit que comprende:

- a) Un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, en una primera forma de dosificación unitaria;
- 10 b) Otra sustancia antitumoral adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- c) Un envase que contiene dichas formas de dosificación unitaria primaria y adicional; y opcionalmente
- d) Instrucciones de uso.

15 En otra forma de realización se da a conocer un kit que comprende:

- a) Un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, en una primera forma de dosificación unitaria;
- b) Otra sustancia antitumoral adicional en otra forma de dosificación unitaria;
- c) Un envase que contiene dichas formas de dosificación unitaria primaria y
- 20 adicional; y opcionalmente
- d) Instrucciones de uso.

En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es un taxano. En una forma de realización el taxano es paclitaxel. En una forma de realización el taxano es docetaxel.

25 En una forma de realización la sustancia antitumoral adicional es una terapia con platino. En una forma de realización la terapia con platino es cisplatino, oxaliplatino, o carboplatino.

Los compuestos de Fórmula **(I)**, **(IA)** y **(IB)** y las sales adecuadas para usos farmacéuticos de cualquiera de dichos compuestos pueden administrarse como composiciones farmacéuticas, incluyendo asimismo uno o más diluyentes o vehículos adecuados para usos farmacéuticos.

5 Por lo tanto, en una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos
10 farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos.

Las composiciones pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral (por
15 ejemplo en la forma de comprimidos, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos dispersables o gránulos, jarabes o bálsamos), para uso tópico (por ejemplo en la forma de cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para su administración mediante inhalación (por ejemplo en la forma de un polvo finamente dividido o aerosol de un líquido), para su
20 administración mediante insuflación (por ejemplo en la forma de un polvo finamente dividido) o para su administración parenteral (por ejemplo en la forma de un solución acuosa o aceitosa estéril para administración intravenosa, subcutánea, o intramuscular), o en la forma de supositorio para su administración por vía rectal. Las composiciones pueden obtenerse mediante los procedimientos convencionales utilizando excipientes
25 farmacéuticos convencionales, todo lo cual es bien conocido en la técnica. Por tanto, las composiciones que se destinan a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, endulzantes, saborizantes y/o conservantes.

En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos
30 farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia. En una forma de realización se da a conocer una composición

farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en terapia.

En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(I)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IA)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas. En una forma de realización se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula **(IB)**, o una sal del mismo adecuada para usos farmacéuticos, y al menos un diluyente o vehículo aceptable para usos farmacéuticos, para su utilización en el tratamiento del cáncer. En una forma de realización dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama (por ejemplo cáncer de mama triple negativo), cáncer de pulmón (por ejemplo non-cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de páncreas, cáncer de vejiga y carcinoma de células hepáticas.

El compuesto de Fórmula **(I)**, **(IA)** o **(IB)** o una sal adecuada para usos farmacéuticos del mismo normalmente se administrará a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del rango de 5-5000 mg/m² área corporal del animal, o aproximadamente 0.1-100 mg/kg, lo cual constituye una dosis efectiva para fines

terapéuticos. Una forma de dosificación unitaria tal como un comprimido o una cápsula comúnmente contendrá, por ejemplo 1-250 mg de ingrediente activo. La dosis diaria necesariamente variará dependiendo del individuo a tratar, la ruta de administración particular, cualesquiera terapias que se estén administrando en forma conjunta, y la
5 gravedad de la enfermedad que se está tratando. De manera acorde, el profesional que está tratando a un paciente particular puede determinar la dosis óptima.

EJEMPLOS

10 Las varias formas de realización se ilustran en los siguientes Ejemplos. No ha de interpretarse que el alcance de la invención se ve, en forma alguna, limitado a lo que se ilustra en los siguientes Ejemplos. Durante la preparación de los Ejemplos, en general:

- 15 i. Las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de alrededor de 17 a 30°C y en condiciones atmosféricas a menos que se indique lo contrario;
- ii. Las evaporaciones se llevaron a cabo mediante evaporación rotatoria o utilizando el equipo Genevac al vacío y el tratamiento final se llevó a cabo después de la eliminación de los residuos sólidos mediante filtración;
- 20 iii. Las purificaciones por cromatografía rápida (Flash) se llevaron a cabo en un equipo Isco Combiflash Companion utilizando columnas de silica pre-empacadas de Grace Resolve, y un equipo Isco Combiflash Rf (cromatografía rápida en fase inversa) utilizando columnas Redisep Gold C18;
- iv. Los rendimientos, donde sea pertinente, no son necesariamente los máximos obtenibles;
- 25 v. Las estructuras de los productos finales de la Fórmula **(I)** se confirmaron mediante espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR), midiendo los valores de desplazamiento químico de NMR en la escala delta. Los espectros de resonancia magnética de protones se determinaron utilizando un equipo Bruker Avance 700 (700MHz), Bruker Avance 500 (500 MHz), Bruker 400 (400 MHz) o Bruker 300

(300 MHz); los NMR de ^{19}F se determinaron a 282 MHz o 376 MHz; los NMR de ^{13}C se determinaron a 75 MHz o 100 MHz; las temperaturas se tomaron en el rango aproximado de 20-30°C a no ser que se especifique lo contrario; se utilizaron las siguientes abreviaturas: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes; ddd, doblete de doblete de doblete; dt, doblete de tripletes; dtd, doble triplete de dobletes; dddd, doble doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; dq, doblete de cuartetos; bs, señal ancha;

- vi. Los productos finales de la Fórmula **(I)** también se caracterizaron mediante cromatografía líquida seguida de espectroscopía de masas (LCMS), utilizando un sistema de HPLC basado en un sistema Waters 2790/95 LC con un 2996 PDA y un espectrómetro de masas con cuadrupolo único de 2000 amu ZQ. Los solventes utilizados fueron A= Agua, B= Acetonitrilo, C= 50:50 acetonitrilo:agua 0.1% ácido fórmico y D= 50:50 acetonitrilo:agua 0.1% hidróxido de amonio. A un caudal de 1.1 mL/min se inyectaron 5 μL de muestra en una columna 50 x 2.1 5 μm Phenomenex Gemini NX. El gradiente fue de 95% A a 95% B en el lapso de 4.0mins con una infusión de C constante de 5% (para el análisis de ácidos, D se utiliza para el análisis de bases). El caudal se mantuvo a 95% B durante 0.5mins antes de retornar a las condiciones iniciales. Los datos se obtuvieron de 150 a 850amu tanto en el modo positivo como en el negativo en el espectrómetro de masas y 220 -320nm en el PDA. también se llevó a cabo LCMS en un sistema UPLC que utilizaba una bomba Waters Aquity Binary con manipulador de la muestra, Aquity PDA y un espectrómetro de masas SQD. Los solventes utilizados fueron A1= 0.1% ácido fórmico (acuoso), B1 0.1% ácido fórmico en acetonitrilo, A2 = 0.1% hidróxido de amonio (acuoso) y B2 0.1% hidróxido de amonio en acetonitrilo. A un caudal de 1mL/min se inyectó 1 μL de muestra en una columna 50 x 2.1 1.7 μm Waters BEH (a 40°C). El gradiente fue de 97% A1 a 97% B1 en el lapso de 1.30mins y luego se mantuvo en ese punto durante 0.2 min antes de retornar a las condiciones iniciales (reemplazar A2 y B2 por A1 y B1 para el análisis de bases). Los datos se adquirieron a 150 – 1000 amu en modo de iones positivos y negativos en el espectrómetro de masas y a 245 -320 amu (sic) en el PDA;

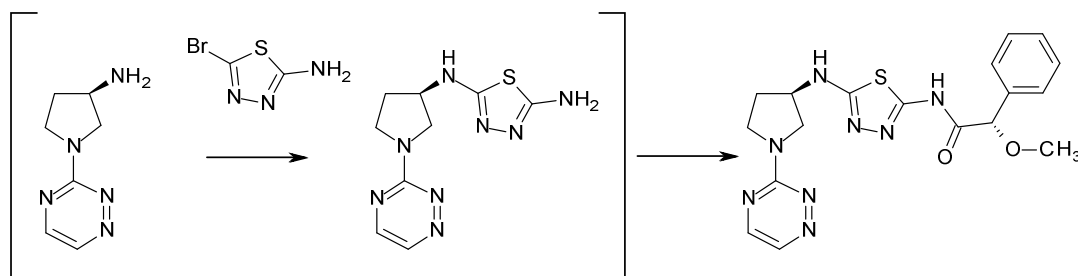
- vii. Los compuestos intermedios en general no se caracterizaron en forma completa y la pureza se evaluó mediante el análisis por cromatografía en capa fina, espectrometría de masas, HPLC y/o NMR;
- viii. Los espectros de difracción de rayos X de polvo se determinaron utilizando un difractómetro PANalytical CubiX PRO montando la muestra del material cristalino en una célula confeccionada con láminas finas cortadas de un solo cristal de silicio que expulsan la muestra en una lámina fina. La muestra se centrifugó a 30 revoluciones por minuto (a fin de facilitar las estadísticas de conteo) y se irradió con rayos X generados a partir de un tubo de cobre de foco largo y fino funcionando a 45kV y 40mA con una longitud de onda de 1.5418 angstroms;
- ix. Se recolectaron los datos de rayos X de cristal único en un goniómetro Rigaku AFC12 equipado con un detector de sensibilidad mejorada (HG) Saturn724+ montado en la ventana de un generador de ánodo rotatorio de molibdeno FR-E+ SuperBright con óptica HF Varimax (foco de 100 μm). Las determinaciones en células, la recolección de datos, la reducción de datos y la corrección por refinamiento y absorción celular se llevaron a cabo utilizando CrystalClear-SM Expert 2.0 r7 (Rigaku, 2011). La estructura solución se desarrolló usando SHELXS97 (Sheldrick, G.M., *Acta. Cryst.* **2008**, A64, 112-122), realizando el refinamiento de la estructura con SHELXL2012 (G. M. Sheldrick (2012), Universidad de Göttingen, Germany). Los gráficos se visualizaron utilizando CrystalMaker: un programa para estructuras cristalinas y moleculares desarrollada para Macintosh y para Windows (CrystalMaker Software Ltd, Oxford, England, www.crystallmaker.com). Los datos se recolectaron a 100K;
- x. Se han utilizado las siguientes abreviaturas: h = hora(s); temperatura ambiente = r.t. (~17-30°C); conc. = concentrado; FCC = cromatografía en columna rápida utilizando silica gel; AIBN = azobisisobutironitrilo; DCM = diclorometano; DIPEA = *di*-isopropil etilamina; DMA = *N,N*-dimetilacetamida; DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et₂O = dietil éter; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; HATU = 1-[*bis*(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato; HOBT = hidrobenzotriazol; K₂CO₃ =

carbonato de potasio; MeOH = metanol; MeCN = acetonitrilo; MgSO₄ = sulfato de magnesio anhidro; Na₂SO₄ = sulfato de sodio anhidro; NBS = *N*-bromo succinimida; NMP = *N*-metil pirrolidina; TFA = ácido trifluoroacético; THF = tetrahidrofurano; sat. = solución acuosa saturada; y

- xi. La nomenclatura IUPAC se generó utilizando 'SmiToSd', un programa de propiedad privada construido en el entorno de la herramienta OpenEye Lexichem (<http://www.eyesopen.com/lexichem-tk>).

Ejemplo 1(a)

- (2S)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

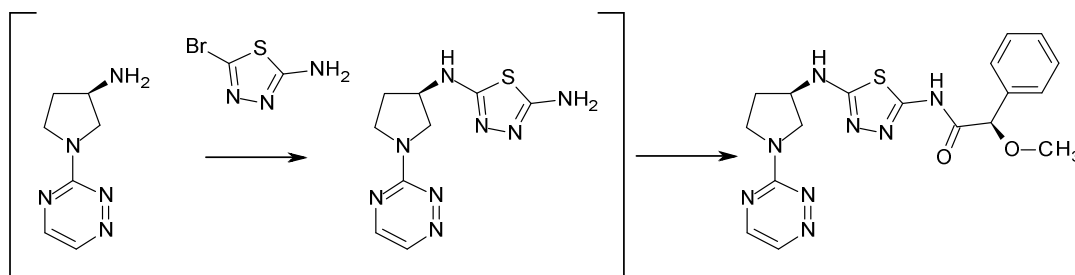


- 5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (229 mg, 1.27 mmol), (3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 1**, 200 mg, 1.21 mmol) y DIPEA (0.253 mL, 1.45 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL) y la solución se selló en un tubo apto para microondas. La reacción se calentó a 100°C durante 90 minutos en un reactor de microondas para dar el producto crudo *N*'-[3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina. La completitud de la reacción se indicó mediante LCMS. Este material crudo se utilizó posteriormente en solución, suponiendo una conversión del 100%, y se utilizó en el paso siguiente. Se agregó HATU (276 mg, 0.73 mmol) a ácido (2*S*)-2-metoxi-2-fenilacético (106 mg, 0.64 mmol), *N*'-[3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (preparado como se indica más arriba, 160 mg, 0.61 mmol), y DIPEA (0.316 mL, 1.82 mmol) en DMF (3 mL) a 0°C. La solución resultante luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se particionó entre 2-metiltetrahidrofurano y salmuera acuosa. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC

preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m silica, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando en forma decreciente mezclas de agua (conteniendo 1% de amoníaco) y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para dar (2S)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (118 mg, 47%) en la forma de un sólido. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.03-2.14 (1H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.65 (3H, s), 3.81 (1H, s), 4.33-4.41 (1H, m), 4.98 (1H, s), 7.32-7.4 (3H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.69 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.60 (1H, d); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.9.

10 Ejemplo 1(b)

(2R)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

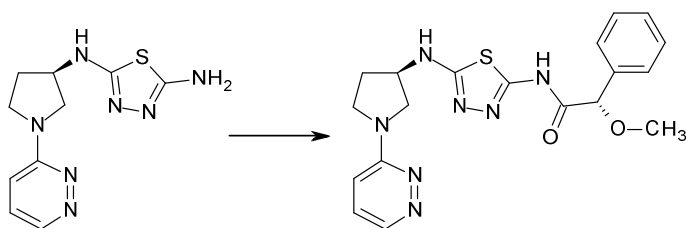


Se agregó DIPEA (3.17 mL, 18.16 mmol) a (*3R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 1**, 1.500 g, 9.08 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (1.635 g, 9.08 mmol) en DMF (10 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 60 minutos para dar el producto crudo *N'*-[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina. La reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se utilizó posteriormente en solución. Se agregó HATU (4.14 g, 10.90 mmol) a ácido (2S)-2-metoxi-2-fenilacético (1.509 g, 9.08 mmol), *N'*-[*(3R)*-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (2.4 g, 9.08 mmol) y DIPEA (4.74 mL, 27.24 mmol) en DMF (1.5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se disolvió en MeOH (20 mL). La solución se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico utilizando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 7M amoníaco/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta

sequedad para dar el producto crudo en la forma de una goma marrón (3.68g). El producto
 crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 5% MeOH en EtOAc. Las
 fracciones puras se evaporaron hasta sequedad luego se trituraron y se prepararon
 azeótropos con mezclas de Et₂O/heptano para dar el producto (2.80 g, 75%) en la forma de
 5 una espuma amarilla. El análisis de HPLC quirál reveló una mezcla 95:5 de
 diastereoisómeros. Esto luego se disolvió en Heptano/EtOH/MeOH 50/25/25 y el producto
 crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Chiralpak IA, 20µm silica, 100mm
 de diámetro, 330 mm de longitud, eluyente heptano/EtOH/MeOH 50/25/25 a 400 ml/min)
 para dar (2*R*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-
 10 1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida, siendo el isómero que eluye primero (sólido amarillo, 0.100
 g, 4 %). ¹H NMR (500 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.09 (1H, dd), 2.30 (1H, dd), 3.32 (3H, s),
 3.53-3.89 (4H, m), 4.38 (1H, s), 4.99 (1H, s), 7.38 (3H, dt), 7.47 (2H, d), 7.70 (1H, d), 8.32
 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.22 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 413. También se aisló a partir de la
 reacción (2*S*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-
 15 1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (Ejemplo 1(a), 1.850 g, 66 %), siendo el isómero que eluye
 en segundo lugar (datos analíticos tal como se indica más arriba).

Ejemplo 2(a)

(2*S*)-2-Metoxi-2-fenil-*N*-[5-[[*(3R)*]-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-
 20 2-il]acetamida



Se agitó una mezcla de *N'*-[(3*R*)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina
 (Compuesto intermedio 5, 150 mg, 0.57 mmol), ácido (2*S*)-2-metoxi-2-fenilacético
 (174.4 mg, 0.57 mmol), HATU (325 mg, 0.86 mmol) y DIPEA (147 mg, 1.14 mmol) en
 25 DMF (3 mL) durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda luego se
 purificó mediante HPLC preparativa (columna SunFire Prep C18 OBD, 5µm, 19mm
 x150mm; fase móvil: MeOH y agua con 0.1% TFA, elución con 25.0% agua con 0.1%

TFA hasta 50.0% agua con 0.1% TFA en el lapso de un período de 8 minutos; detector, UV 220, 254nm). Ello dio lugar a un producto (43 mg, 18%) en la forma de un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 26°C) δ 2.00-2.10 (1H, m), 2.23-2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.45-3.57 (3H, m), 3.71-3.76 (1H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 4.97 (1H, s), 6.87 (1H, d), 7.30-7.47 (6H, m), 7.69 (1H, d), 8.46 (1H, d), 12.22 (1H, br); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 412.

El material preparado utilizando el método anterior se analizó mediante XRPD y se encontró que el mismo era amorfo, con un punto de fusión de 82.1°C (inicio). Se llevaron a cabo experimentos de resuspensión utilizando el material amorfo colocando 20 mg en un vial con una barra de agitación magnética, y luego se agregaron aproximadamente 2 mL de un solvente dado. El vial luego se selló herméticamente con una tapa y la mezcla se dejó bajo agitación sobre el plato de un agitador magnético. Después de aproximadamente 3 días, se retiró la muestra de la placa, se retiró la tapa y se dejó evaporar el solvente bajo condiciones ambiente antes del análisis de XRPD del sólido resultante.

Se distinguieron tres formas (tipos A, B y C) y se determinó que su estructura era parcialmente cristalina. El material de la Forma A se produjo mediante resuspensión utilizando como solvente alcohol isopropílico a 25°C. El material de la Forma B se produjo mediante resuspensión utilizando como solvente EtOAc a 25°C. El material de la Forma C se produjo mediante resuspensión utilizando como solvente MeCN a 25°C.

El material de la Forma D se produjo mediante calentamiento del material de la Forma B o la Forma C a 200°C y luego enfriando hasta temperatura ambiente. Se determinó mediante XRPD que esta forma era cristalina, con los siguientes picos de difracción característicos.

Tabla 1: Picos característicos de difracción de rayos X de polvo durante la forma D de (2S)-2-metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

Ángulo 2-Theta (2θ)	Intensidad (%)
19.3	100
7.9	69.8
18.9	36.3
21.2	32.1
8.3	24.5
14.6	23.8
24.4	22.2
18.4	21.8
25.3	20.8
24.6	19.3

Se llevó a cabo el análisis de rayos X de un solo cristal del material de la Forma D, y se confirmó que el compuesto era un único diastereómero de la estequiometría que se indica más arriba.

5

Ejemplo 2(a) también se preparó a gran escala utilizando el siguiente procedimiento alternativo.

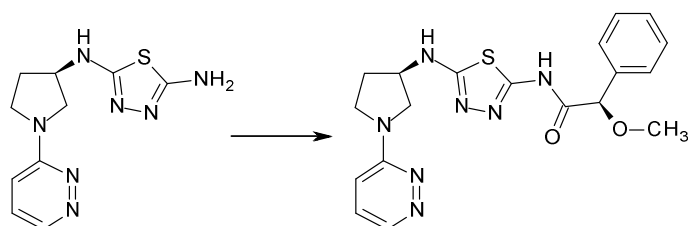
N'-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (Compuesto

10 **intermedio 5**, 32.8 g, 124.56 mmol) y ácido (2*S*)-2-metoxi-2-fenilacético (21.73 g, 130.79 mmol) se resuspendieron en DMF (135 mL) con DIPEA (43.4 mL, 249.12 mmol). Se agregó en gotas anhídrido cíclico de ácido 1-Propanofosfónico (50% p/p en DMF, 91 mL, 155.70 mmol) manteniendo la temperatura de los contenidos de la reacción < 20°C. El sólido disuelto y el análisis de la solución mostraron que la reacción era completa. Se purificó mediante columnas SCX 13 x 50 g dando lugar a una solución de MeOH que se
15 concentró mediante evaporación rotatoria para dar un barro. El barro se diluyó con 300 ml

MTBE y el producto sólido se aisló mediante filtración al vacío (los datos analíticos fueron consistentes con los informados más arriba).

Ejemplo 2(b)

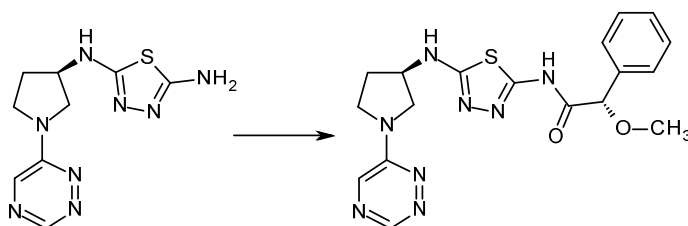
5 (2R)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Una solución de *N'*-[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 150 mg, 0.57 mmol), (2R)-2-metoxi-2-fenilacético (94 mg, 0.57 mmol), HATU (325 mg, 0.86 mmol) y DIEA (147 mg, 1.14 mmol) en DMF (3 mL) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna SunFire Prep C18 OBD, 5µm, 19x150mm; fase móvil = metanol y agua conteniendo 0.1%TFA (25.0% agua con 0.1%TFA hasta 50.0% en 8 min); detector = UV 220,254nm. Estas condiciones dieron lugar a 43 mg (19%) de (2R)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (Ejemplo 2(b)) en la forma de un sólido blanco; *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 412.

Ejemplo 3

20 (2S)-2-Metoxi-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



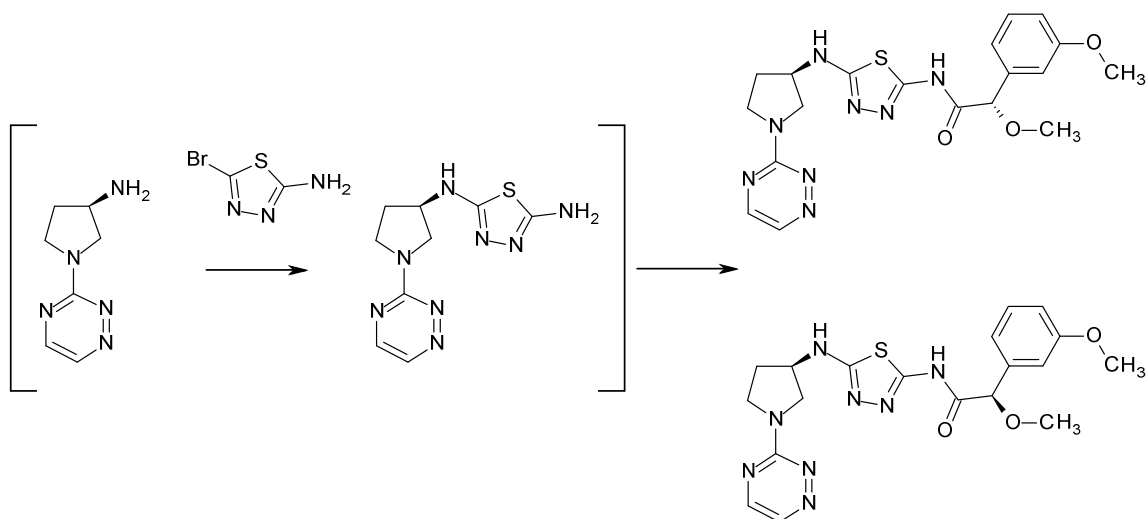
Se agregó HATU (319 mg, 0.84 mmol) a *N'*-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 9**, 185 mg, 0.70 mmol), ácido (2*S*)-2-metoxi-2-fenilacético (116 mg, 0.70 mmol) y DIPEA (0.122 mL, 0.70 mmol) en DMF (5 mL) a 0°C. La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (5 mL) y se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX de 20 g. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 3M amoníaco en MeOH, y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 8% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar (2*S*)-2-metoxi-2-fenil-*N*-[5-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (200 mg, 69%) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 2.02-2.13 (1H, m), 2.21-2.34 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.54 (1H, dd), 3.61 (2H, dd), 3.78 (1H, dd), 4.34-4.44 (1H, m), 4.97 (1H, s), 7.30-7.40 (3H, m), 7.45 (2H, dd), 7.68 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.94 (1H, s), 12.21 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 413.

15

20

25 Ejemplos 4(a) y 4(b)

(2*S*)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2*R*)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Se agregó DIPEA (0.917 mL, 5.27 mmol) a (3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 1**, 290 mg, 1.76 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (316 mg, 1.76 mmol) en DMF (8 mL) a 21°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente.

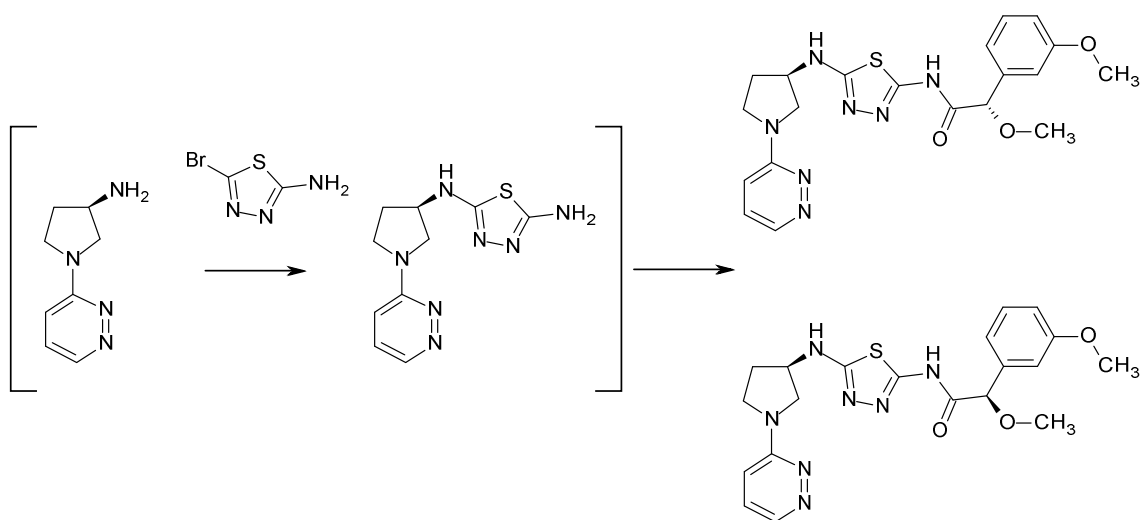
Se agregó a la solución anterior ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético (**Compuesto intermedio 15**, 180 mg, 0.92 mmol), seguido de HATU (380 mg, 1.00 mmol), y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 1M amoníaco/MeOH y las fracciones se adsorbieron en sílice. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 15% MeOH (con 5% 1M amoníaco/MeOH) en EtOAc, y las fracciones se evaporaron para dar el producto crudo. Se logró la separación de diastereómeros en una columna AD utilizando 50/50 EtOH/MeOH como eluyentes. La muestra se disolvió en EtOH (5 mL). Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

Ejemplo 4(a), siendo el isómero que eluye primero, (62 mg, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.24-2.4 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.38 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.83-6.98 (1H, dd), 7.00-7.10 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.11 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 443.

Ejemplo 4(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (48 mg, 6%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.24-2.4 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.62 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.38 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.83-6.98 (1H, dd), 7-7.1 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.66 (1H, d), 8.31 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.11 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 443.

Ejemplos 5(a) y 5(b)

(2S)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y **(2R)-2-Metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



Se agregó DIPEA (0.994 mL, 5.69 mmol) a (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro (**Compuesto intermedio 6**, 300 mg, 1.27 mmol), y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (228 mg, 1.27 mmol) en DMF (4 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 60 minutos para dar el producto crudo *N*-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina. A la solución de *N*-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (333 mg, 1.26 mmol) en DMF (4 mL), la cual ya contenía DIPEA (0.994 mL, 5.69 mmol), se agregó el ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético (**Compuesto intermedio 15**, 248 mg, 1.26 mmol) seguido de HATU (481 mg, 1.26 mmol). La reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche y luego se determinó su completitud mediante LCMS. La mezcla de reacción cruda se cargó en un

cartucho SCX2 (20g). El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 1M amoníaco/MeOH y las fracciones se evaporaron hasta sequedad para dar el producto crudo en la forma de un sólido marrón (500 mg). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 μ m silica, 50 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas de agua (conteniendo 1% amoníaco) de polaridad decreciente y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para dar 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-*N*-[5-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (161 mg). El producto crudo se purificó mediante HPLC quiral preparativa (columna Phenomenex Lux C2, 20 μ m silica, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), eluyendo con MeOH a 100 mL/min. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

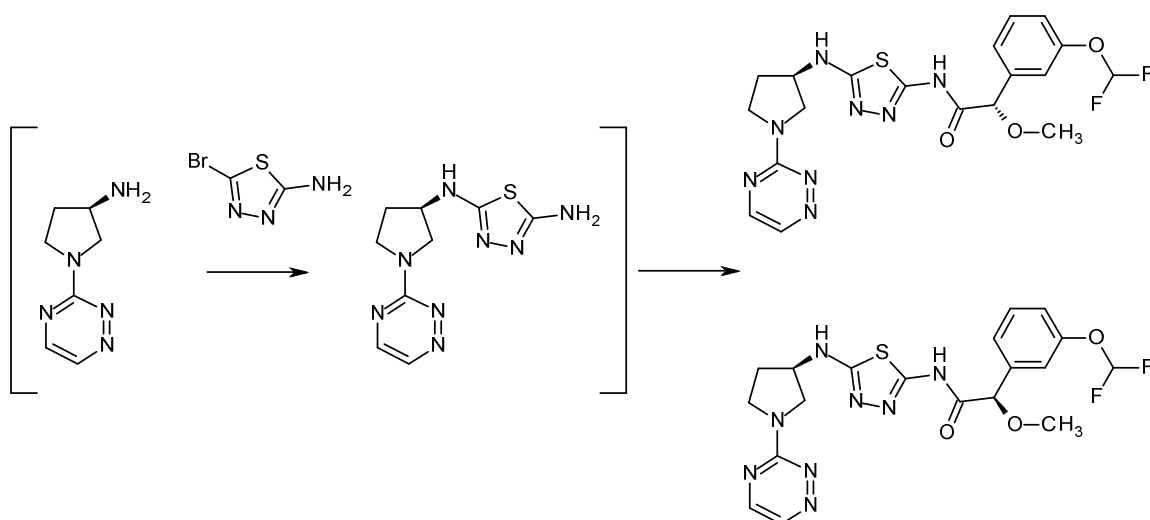
Ejemplo 5(a), siendo el isómero que eluye primero, (57 mg, 0.129 mmol, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.03-2.13 (1H, m), 2.23-2.33 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.46-3.63 (3H, m), 3.76 (4H, s), 4.33-4.45 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91 (1H, ddd), 7.00-7.08 (2H, m), 7.26-7.37 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.13 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.55.

Ejemplo 5(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (58 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.02-2.12 (1H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.43-3.62 (3H, m), 3.76 (4H, s), 4.33-4.45 (1H, m), 4.93 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 6.91 (1H, ddd), 7.00-7.08 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 7.62 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.14 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442.55.

5

Ejemplos 6(a) y 6(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



10

Se agregó DIPEA (917 μ L, 5.27 mmol) a (3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 1**, 290 mg, 1.76 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (316 mg, 1.76 mmol) en DMF (8 mL) a 21°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h, luego se enfrió hasta temperatura ambiente ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (**Compuesto intermedio 16**, 213 mg, 0.92 mmol), seguido de HATU (380 mg, 1.00 mmol) se agregó a la solución y la reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 1M amoníaco/MeOH y las fracciones se evaporaron hasta dar una goma (200 mg). El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con

15

20

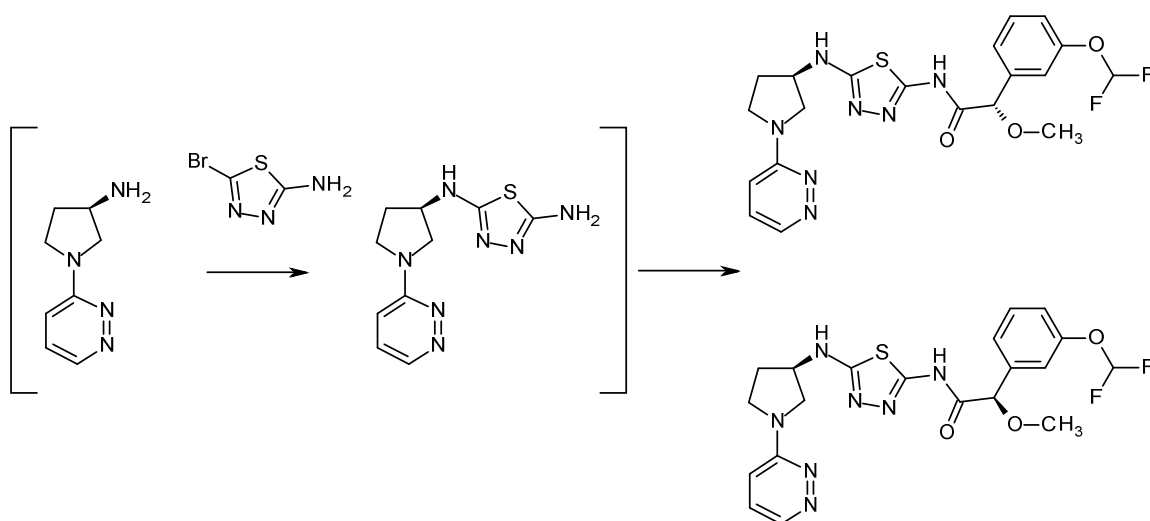
gradiente de 0 a 15% MeOH (con 5% 1M amoníaco/MeOH) en EtOAc. Las fracciones luego se evaporaron para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC quiral preparativa (columna C2, 3 μ m silica, 4.6mm de diámetro, 50mm de longitud) utilizando EtOH como eluyente. Las fracciones que contenían los compuestos
5 deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

Ejemplo 6(b), siendo el isómero que eluye primero, (65 mg, 16%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.66 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.02 (1H, s), 7.05-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, dd),
10 7.70 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.25 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.

Ejemplo 6(a), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (69 mg, 17%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.09 (1H, m), 2.30 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.66 (3H, m), 3.81 (1H, m), 4.38 (1H, m), 5.02 (1H, s), 7.05-7.26 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.45 (1H, dd),
15 7.70 (1H, d), 8.32 (1H, d), 8.61 (1H, d), 12.25 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479.

Ejemplos 7(a) y 7(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[3-(R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida
20



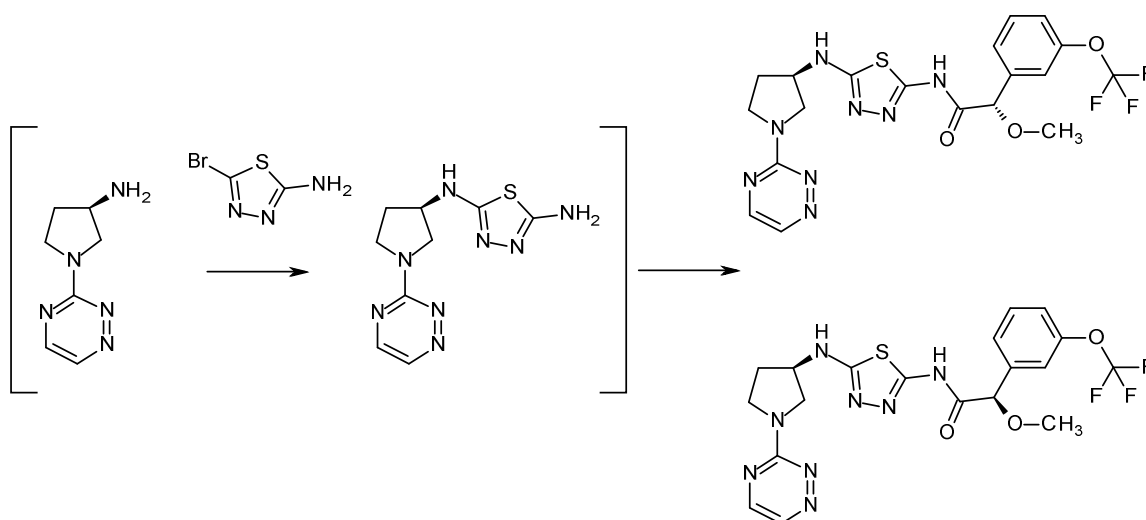
Una mezcla de (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro (**Compuesto intermedio 6**, 200 mg, 0.84 mmol), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (182 mg, 1.01 mmol), DIPEA (1, 5.73 mmol) y DMF (3 mL) se agitó a 100°C (temperatura del bloque exterior). durante 30 min y se enfrió hasta temperatura ambiente ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (**Compuesto intermedio 16**, 255 mg, 1.10 mmol) se agregó seguido de HATU (481 mg, 1.27 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL), y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón. El producto crudo se purificó mediante FCC (elución en gradiente de 0 a 15% MeOH en EtOAc). Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (233 mg, 55%) en la forma de un sólido beige que contenía una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla se separó mediante HPLC quiral para dar:

Ejemplo 7(a), siendo el isómero que eluye primero, (sólido, 80 mg, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.28 (1H, dd), 3.34 (3H, s), 3.49 (1H, dd), 3.53-3.62 (2H, m), 3.75 (1H, dd), 4.29-4.48 (1H, m), 5.02 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.28 (1H, s), 7.23 (1H, t), 7.30-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.67 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.21 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 478.

Ejemplo 7(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (77 mg, 19%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.28 (1H, dt), 3.33 (3H, s), 3.50 (1H, dd), 3.53-3.63 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.35-4.43 (1H, m), 5.01 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.28 (1H, s), 7.30-7.36 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.22 (1H, s); m/z : ES $^+$ [M+H] $^+$ 478.

Ejemplos 8(a) y 8(b)

(2S)-2-Metoxi-N-[5-[[**(3R)**-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y (**(2R)**)-2-Metoxi-N-[5-[[**(3R)**-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



DIPEA (423 μL , 2.42 mmol) se agregó a (**(3R)**)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 1**, 200 mg, 1.21 mmol), y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (218 mg, 1.21 mmol) en DMF (3 mL). La solución resultante se agitó a 100°C durante 1 h para dar el producto crudo *N*'-[**(3R)**]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina.

La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mitad de la solución se utilizó de la siguiente manera.

HATU (0.274 g, 0.72 mmol) se agregó a 2-metoxi-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (**Compuesto intermedio 17**, 150 mg, 0.60 mmol), *N*'-[**(3R)**]-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (159 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (314 μL , 1.80 mmol) en

DMF (1.5 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se disolvió en MeOH (20 mL). La solución se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX2. El producto deseado se eluyó de la
5 columna utilizando 7M amoníaco/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto crudo as una goma marrón (196 mg). El material luego se purificó mediante HPLC quirál. La optimización de la columna Agilent 1100, IA (20 μ m silica, 4.6 mm de diámetro, 250 mm de longitud) mostró que heptano/IPA, 75/25 dio lugar a la mejor separación. Este método se utilizó durante el trabajo preparativo. Las fracciones
10 que contenían los compuestos deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

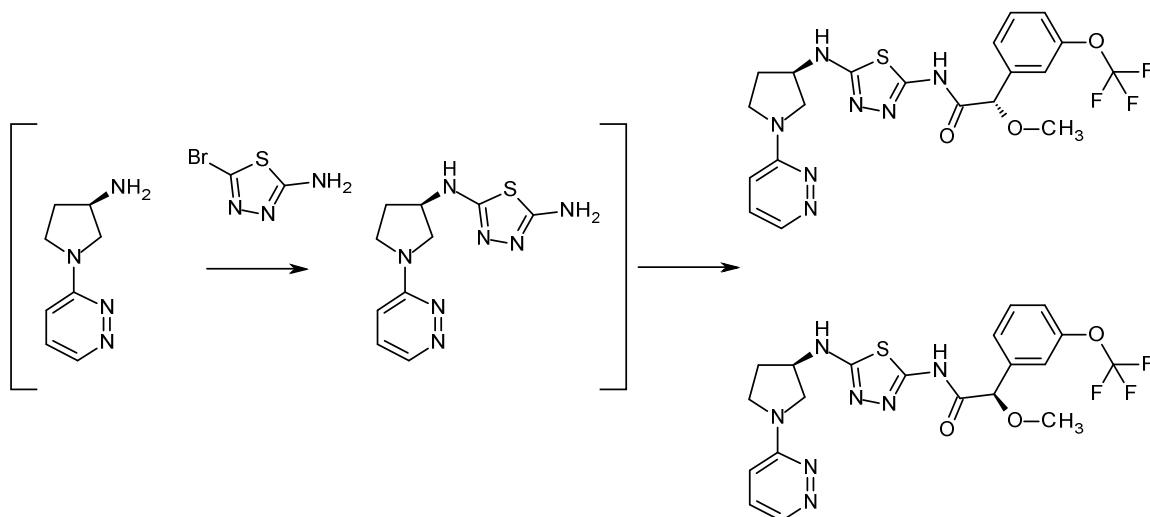
Ejemplo 8(b), siendo el isómero que eluye primero, se volvió a purificar mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 5% MeOH en EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto en la forma de una espuma amarillo claro (34 mg,
15 11%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 2.17-2.29 (1H, m), 2.40 (1H, dtd), 3.49 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.96 (1H, s), 4.41-4.49 (1H, m), 4.92 (1H, s), 6.06 (1H, s), 7.21 (1H, dddd), 7.35 (1H, s), 7.38-7.46 (2H, m), 8.10 (1H, d), 8.49 (1H, d), 10.33 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.41.

20 Ejemplo 8(a), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (78 mg, 26%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 30°C) δ 2.22 (1H, dq), 2.43 (1H, td), 3.49 (3H, s), 3.65-3.92 (3H, m), 3.99 (1H, s), 4.49 (1H, s), 4.87 (1H, s), 5.27 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.41 (2H, dt), 8.12 (1H, d), 8.52 (1H, d), 9.88 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.55.

25

Ejemplos 9(a) y 9(b)

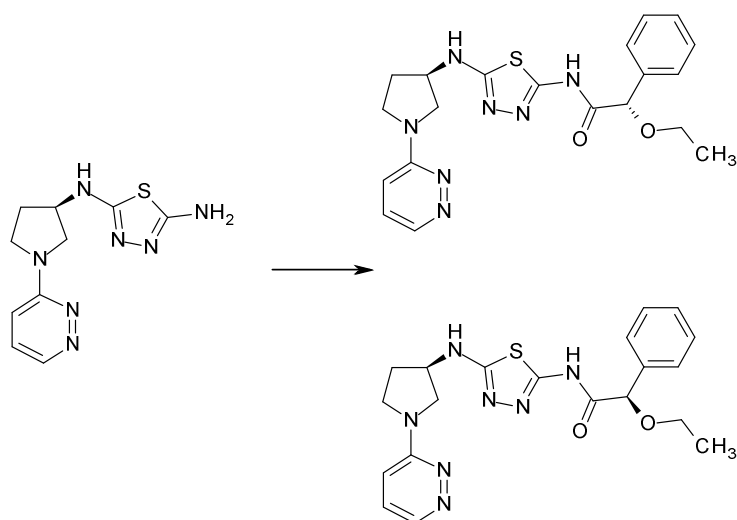
(2S)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y (2R)-2-Metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



- 5 A una mezcla de 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (330 mg, 1.83 mmol) y (3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro (**Compuesto intermedio 6**, 435 mg, 1.83 mmol) en DMF (4 mL) se agregó DIPEA (1.181 mL, 6.78 mmol) y la suspensión agitada se calentó hasta 100°C durante 1 h. Luego se agregó una solución de 2-metoxi-2-(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (**Compuesto intermedio 17**, 504 mg, 2.02 mmol) en DMF
- 10 (1mL) seguido de HATU (767 mg, 2.02 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda luego se cargó directamente en una columna SCX y el producto deseado se eluyó de la columna utilizando 1M amoníaco/MeOH y las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar producto en la forma de una goma marrón. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa
- 15 (columna Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 µm silica, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas de agua (conteniendo 1% amoníaco) de polaridad decreciente y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para dar el producto en la forma de una mezcla de diastereoisómeros, (222 mg) que se purificó en mayor grado mediante HPLC quiral preparativa de la siguiente manera. La determinación de alcoholes orgánicos polares
- 20 mostró una posible separación en la columna C2 (3 µm silica, 4.6 mm de diámetro, 50 mm de longitud) utilizando una mezcla de EtOH y MeOH como eluyentes (50/50). Este método

se utilizó durante el trabajo preparativo en una columna OD (20 μ m silica, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud). Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

- 5 Ejemplo 9(a), siendo el isómero que eluye primero, (90 mg, 10%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 2.02-2.13 (1H, m), 2.24-2.36 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.45 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.28-7.40 (2H, m), 7.43-7.59 (3H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.26 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.5.
- 10 Ejemplo 9(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (84 mg, 9%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 1.99-2.13 (1H, m), 2.23-2.38 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.45-3.64 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.46 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.29-7.39 (2H, m), 7.42-7.59 (3H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496.5.
- 15 Ejemplos 10(a) y 10(b)
- (2S)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-Etoxi-2-fenil-N-[5-[[*(3R)*-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



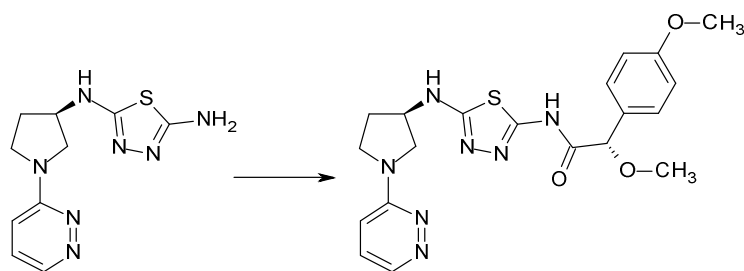
HATU (6.24 g, 16.41 mmol) se agregó a *N*'-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 3.6 g, 13.67 mmol), ácido 2-Etoxi-2-fenilacético (**Compuesto intermedio 18**, 2.464 g, 13.67 mmol) y DIPEA (2.381 mL, 13.67 mmol) en DMF (40 mL) a 21°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a 21°C durante 1.5 h. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 1M amoníaco/MeOH y las fracciones puras se adsorbieron en sílice. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 8% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto en la forma de una mezcla de diastereómeros. La separación de diastereómeros se logró utilizando una columna AD utilizando 75/25 isopropanol/MeOH como eluyentes. la muestra se disolvió en 30 mL de IPA/MeOH. Las fracciones que contenían los compuestos deseados se evaporaron hasta sequedad para dar:

Ejemplo 10(b), siendo el isómero que eluye primero, (1.4 g, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.31-4.50 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.25-7.41 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.67 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 426.

Ejemplo 10(a), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (1.6 g, 27%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.22-2.35 (1H, m), 3.38-3.60 (5H, m), 3.73 (1H, m), 4.31-4.50 (1H, m), 5.07 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.25-7.41 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.67 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 426.

Ejemplo 11

(2*S*)-2-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida

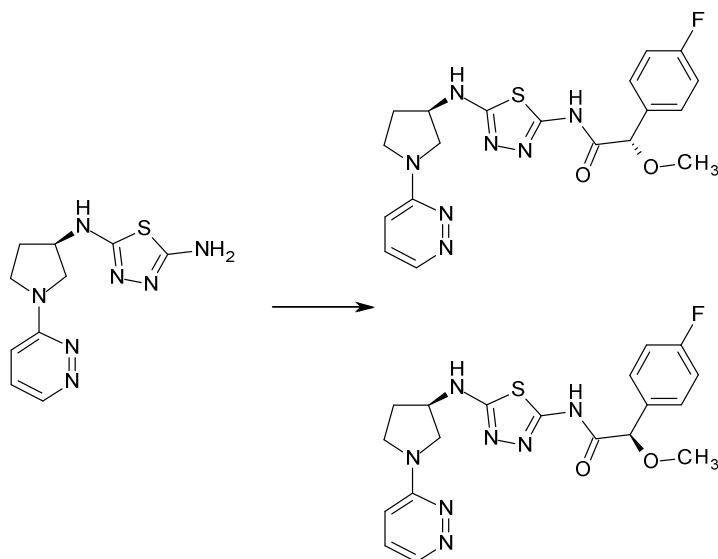


Se agregó ácido (2S)-2-Metoxi- 2-(4-metoxifenil)acético (**Compuesto intermedio 19**, 0.224 g, 1.14 mmol) a *N'*-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 0.3 g, 1.14 mmol), EDC (0.328 g, 1.71 mmol) y HOBT (0.174 g, 1.14 mmol) en DMF (5mL). La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 16 h.

El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Gemini-NX axia Prep C18 OBD, 5 µm silica, 19 mm de diámetro, 100 mm de longitud), utilizando mezclas de agua (conteniendo 1% NH₄HCO₃) de polaridad decreciente y MeCN como eluyentes. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se evaporaron hasta sequedad para dar (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)-*N*-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (50 mg, 10 %) en la forma de un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 26°C) δ2.06 (1H, td), 2.19-2.37 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.41-3.61 (3H, m), 3.73 (4H, s), 4.37 (1H, q), 4.88 (1H, s), 6.80-6.98 (3H, m), 7.26-7.42 (3H, m), 7.64 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.15 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 442.

Ejemplos 12(a) y 12(b)

(2S)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y **(2R)-2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-*N*-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



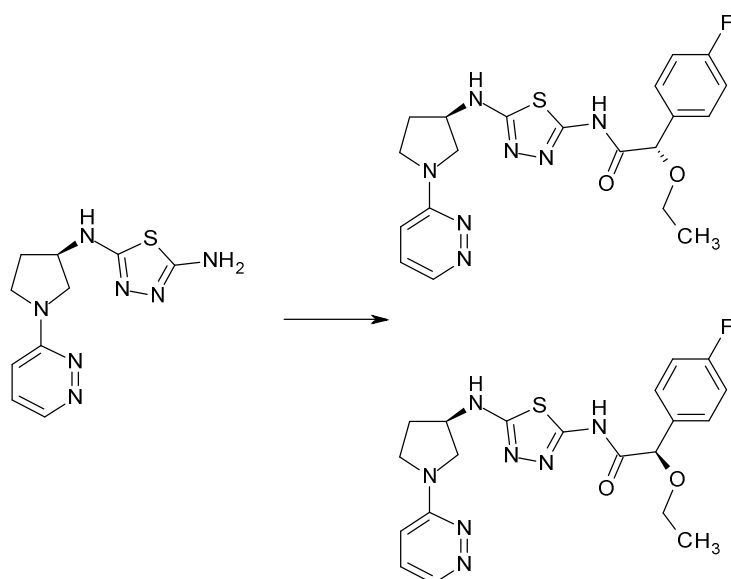
Se suspendió 2-(4-Fluorofenil)-2-metoxi-acético (**Compuesto intermedio 23**, 0.11 g, 0.57 mmol) en DMF (5 mL) y se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. DIPEA (0.3 mL, 1.71 mmol) se agregó, seguido de HATU (0.22 g, 0.57 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos (con enfriamiento en baño de hielo) antes del agregado de *N'*-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 0.15 g, 0.57 mmol). La reacción se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. Luego se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía de intercambio iónico, utilizando una columna SCX. El producto deseado se eluyó de la columna utilizando 2N amoníaco/MeOH. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyente 7% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar el producto en la forma de una mezcla de diastereoisómeros. La mezcla de diastereoisómeros se separó mediante HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak IA, 20 μ m silica, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud), Heptano/EtOH-MeOH 60/40 para dar:

Ejemplo 12(b), siendo el isómero que eluye primero, (47 mg, 35%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 26°C) δ 2.08 (1H, dt), 2.29 (1H, dtd), 3.47-3.63 (3H, m), 3.76 (1H, dd), 4.33-4.49 (1H, m), 5.00 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.23 (2H, t), 7.33 (1H, dd), 7.46-7.55 (2H, m), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.22 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.

Ejemplo 12(a), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (49 mg, 36%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 26°C) δ 2.08 (1H, dd), 2.30 (1H, dd), 3.18 (2H, d), 3.45-3.62 (3H, m), 3.75 (1H, dd), 4.08 (1H, q), 4.33-4.44 (1H, m), 5.00 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.22 (2H, t), 7.33 (1H, dd), 7.50 (2H, dd), 7.69 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.21 (1H, s); m/z : ES^+ [M+H] $^+$ 430.

Ejemplos 13(a) y 13(b)

(2S)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y **(2R)-2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida**



HATU (0.29 g, 0.76 mmol) se agregó a *N*'-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 0.2 g, 0.76 mmol), ácido 2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)acético (**Compuesto intermedio 25**, 0.15 g, 0.76 mmol) y DIPEA (0.4 mL, 2.279 mmol) en DMF (2mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1mL) y se pasó a través de un cartucho SCX 5g, lavando con MeOH y luego los productos básicos se eluyeron con 2N amoníaco en MeOH. La fracción básica se evaporó y se purificó en mayor grado mediante HPLC preparativa (columna SunFire C18, 5 μm de tamaño de poro, columna de dimensiones 50x19 mm, caudal 25 mL/min y fases

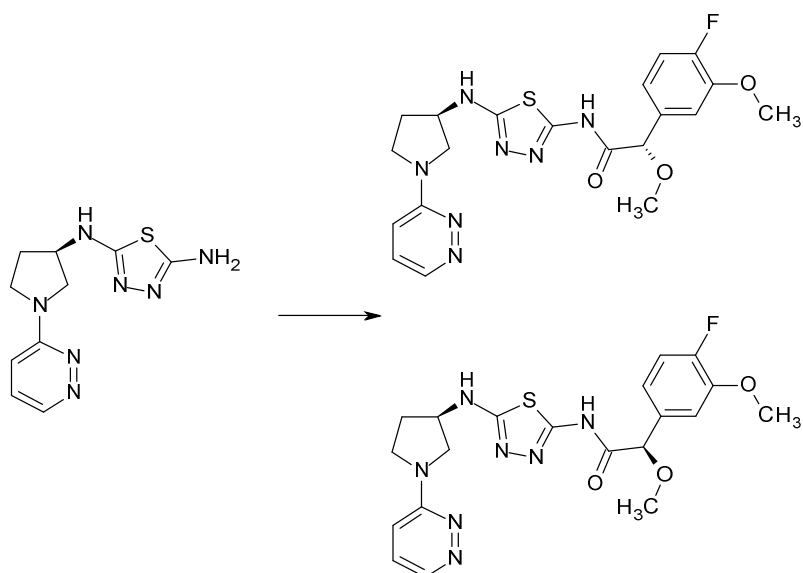
móviles de agua y MeCN conteniendo 0.1% ácido fórmico. La elución se inició a 95% agua:5% MeCN y se mantuvo a este valor durante 0.3 minutos antes de aumentarse a 5% agua:95% MeCN hasta los 5.8 mins antes de volver a las condiciones de partida en el lapso de 0.1 minutos). Las fracciones puras se evaporaron y se pasaron a través de un cartucho SCX 5g, lavando con MeOH y luego eluyendo con 2N amoníaco en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó durante la noche al vacío para dar el producto crudo as una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se separaron mediante HPLC preparativa (columna Phenomenex Lux C2, 20 μ m silica, 50 mm de diámetro, 250 mm de longitud, EtOH 100%, 120 ml/min) para dar:

Ejemplo 13(a), siendo el isómero que eluye primero, (30 mg, 34%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.17 (3H, t), 2.01-2.11 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 3.37-3.59 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.34-4.41 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.46-7.53 (2H, m), 7.66 (1H, d), 8.46 (1H, dd), 12.16 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.

Ejemplo 13(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (34 mg, 37%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO, 27°C) δ 1.17 (3H, t), 2-2.1 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.38-3.58 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.41 (1H, m), 5.08 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.16-7.24 (2H, m), 7.31 (1H, dd), 7.46-7.53 (2H, m), 7.65 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.19 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.

Ejemplos 14(a) y 14(b)

(2S)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



- 5 HATU (0.71 g, 1.868 mmol) se agregó a *N*'-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 0.25 g, 0.934 mmol) ácido 2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-acético (**Compuesto intermedio 26**, 0.2 g, 0.934 mmol) y DIPEA (0.49 mL, 2.801 mmol) en DMF (5mL) enfriado en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el solvente al vacío y el residuo se resuspendió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX 5g lavando con MeOH y luego eluyendo con 2N amoníaco en MeOH. La fracción básica se evaporó y se purificó mediante FCC (0-8% MeOH en DCM) seguido de HPLC preparativa (columna SunFire C18, 5 μ m de tamaño de poro, dimensiones 50x19 mm, caudal 25 mL/min y fases móviles de agua y MeCN conteniendo 0.1% ácido fórmico).
- 10 La elución se inició a 95% agua:5% MeCN y se mantuvo a este valor durante 0.3 minutos antes de aumentarse a 5% agua:95% MeCN hasta los 5.8 mins antes de volver a las condiciones de partida en el lapso de 0.1 minutos). Las fracciones puras se evaporaron y se pasaron a través de un cartucho SCX 5g lavando con MeOH y luego eluyendo con 2N amoníaco en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó durante la noche al vacío para dar el producto crudo as una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros se
- 15
- 20

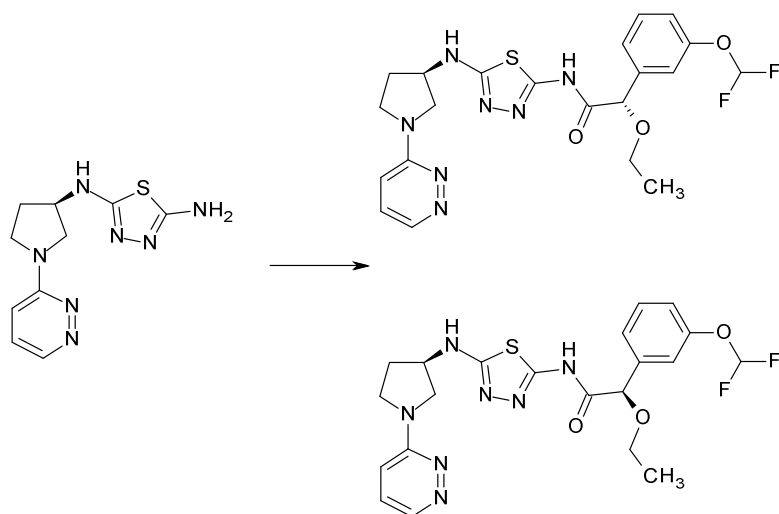
separaron mediante HPLC preparativa (columna C2 prep, 50 x 250 mm, 20µm silica, eluyendo con una mezcla 50/50 de EtOH/MeOH a 110 ml/min) para dar:

Ejemplo 14(a), siendo el isómero que eluye primero, (42 mg, 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.02-2.11 (1H, m), 2.23-2.32 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.48 (1H, dd), 3.52-3.59 (2H, m), 3.74 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 4.33-4.42 (1H, m), 4.95 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, ddd), 7.20 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.31 (1H, dd), 7.67 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.15 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 460.

Ejemplo 14(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (46 mg, 36%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 2.01-2.11 (1H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.46-3.59 (3H, m), 3.74 (1H, dd), 3.83 (3H, s), 4.32-4.42 (1H, m), 4.94 (1H, s), 6.85 (1H, dd), 7.01 (1H, ddd), 7.20 (1H, dd), 7.25 (1H, dd), 7.32 (1H, dd), 7.65 (1H, d), 8.47 (1H, dd), 12.17 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 460.

Ejemplos 15(a) y 15(b)

(2S)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida y (2R)-2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-N-[5-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida



Ácido 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético (**Compuesto intermedio 27**, 0.14 g, 0.57 mmol) y *N'*-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 0.15 g, 0.57 mmol) se pesaron en un matraz de fondo redondo. DMF (3 mL) y DIPEA (0.18 g, 1.424 mmol) se agregaron seguido de HATU (0.22 g, 0.57 mmol) y la solución resultante se dejó bajo agitación a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El solvente se retiró bajo presión reducida y la goma residual se disolvió en DCM, se adsorbió en sílice y se purificó mediante FCC (elución en gradiente de 1-8% MeOH en DCM). La evaporación de las fracciones puras bajo presión reducida dio lugar a una goma. Los diastereoisómeros se separaron a partir de esta goma mediante HPLC preparativa (columna Amy-C, 5µm de tamaño de poro, 20mm de diámetro, 250mm de longitud, eluyendo con MeOH/CO₂ 40% conteniendo modificador de amoníaco) para dar:

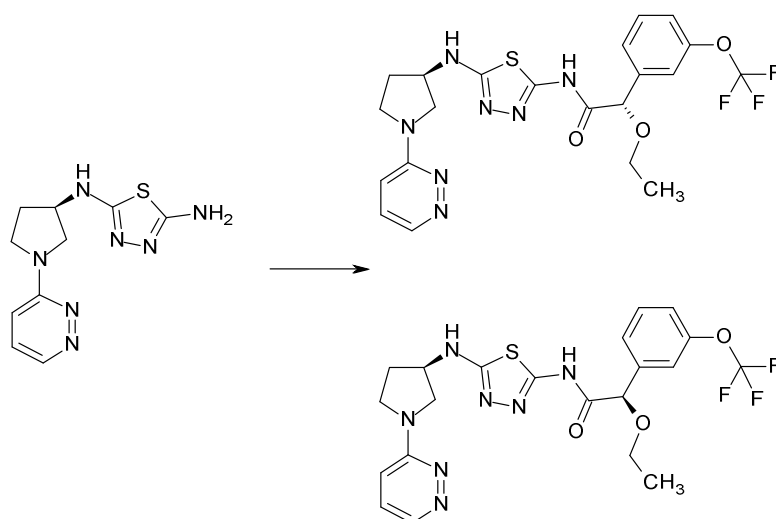
Ejemplo 15(a), siendo el isómero que eluye primero, (25 mg, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.01-2.14 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 3.62-3.38 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 6.86 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.24 (1H, t), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s). *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 492.

Ejemplo 15(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (23 mg, 8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.01-2.14 (1H, m), 2.22-2.36 (1H, m), 3.62-3.38 (5H, m), 3.74 (1H, dd), 4.33-4.44 (1H, m), 5.12 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.16 (1H, dd), 7.25 (1H, t), 7.26-7.30 (1H, m), 7.30-7.48 (3H, m), 7.72 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.27 (1H, s). *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 492.

5

Ejemplos 16(a) y 16(b)

(2S)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida y (2R)-2-Etoxi-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida



DIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol), HATU (260 mg, 0.68 mmol) y ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético (**Compuesto intermedio 28**, 180 mg, 0.68 mmol) se agregaron a una solución de *N'*-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (**Compuesto intermedio 5**, 150 mg, 0.57 mmol) en DMF (4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Esto luego se diluyó con agua (5 mL) y luego se extrajo en DCM (10 mL), se evaporó y se purificó mediante HPLC preparativa (columna XBridge C18, 5 µm de tamaño de poro, 50mm de longitud x19 mm de diámetro, caudal 25 mL/min, fase móvil agua conteniendo 0.1% hidróxido de amonio y MeCN. La elución se inició a 95% agua:5% MeCN y se mantuvo a este valor durante 1.5 minutos y se

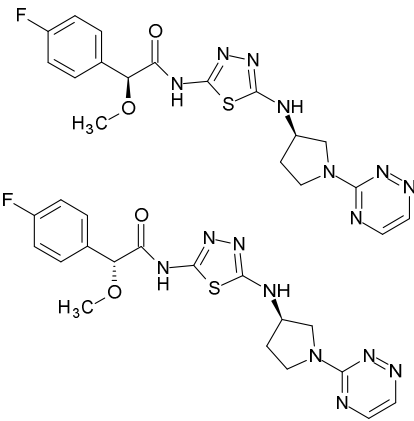
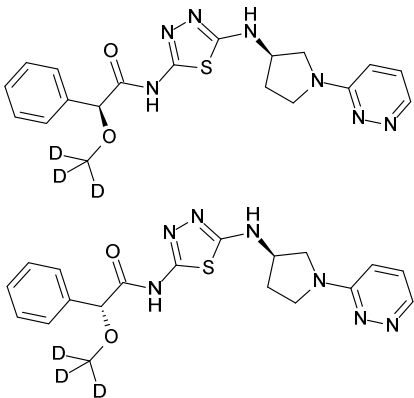
incrementó hasta 5% agua:95% MeCN en el lapso de 8 minutos. El eluyente se mantuvo a 95% MeCN hasta los 12 minutos). Las fracciones puras se evaporaron y se pasaron a través de un cartucho SCX lavando con MeOH y luego eluyendo con 2M amoníaco en MeOH. La fracción básica se evaporó y se secó al vacío para dar el producto en la forma de una mezcla de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros luego se separaron mediante HPLC (columna Lux C4, 5 μ m (20mm de diámetro, 250mm de longitud, MeOH conteniendo modificador de amoníaco, 21 mL/min) para dar:

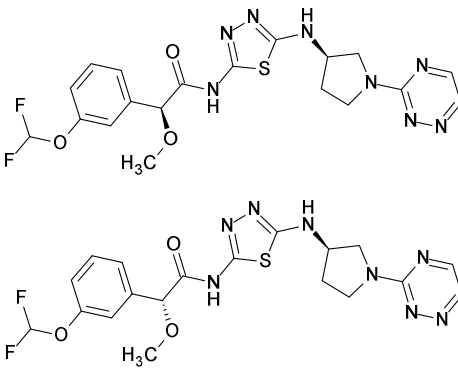
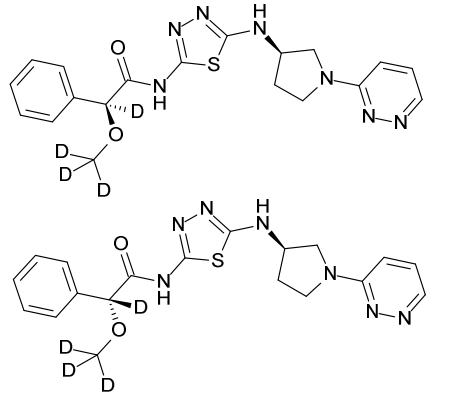
Ejemplo 16(a), siendo el isómero que eluye primero, (46 mg, 16%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 21°C) δ 1.19 (3H, t), 1.97-2.15 (1H, m), 2.18-2.36 (1H, m), 3.40-3.65 (5H, m), 3.65-3.81 (1H, m), 4.32-4.46 (1H, m), 5.17 (1H, s), 6.87 (1H, dd), 7.28-7.40 (2H, m), 7.40-7.59 (3H, m), 7.74 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 12.32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

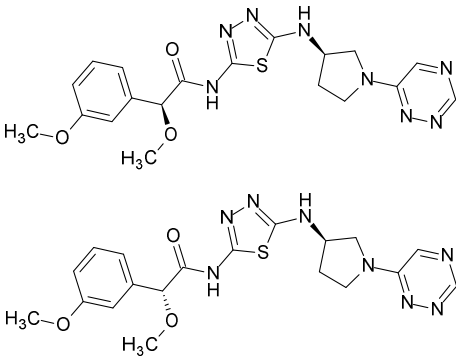
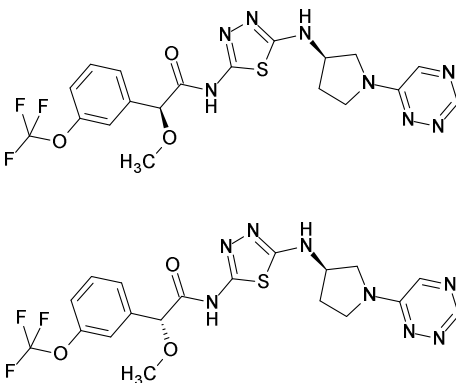
Ejemplo 16(b), siendo el isómero que eluye en segundo lugar, (39 mg, 14%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 21°C) δ 1.19 (3H, t), 2.06 (1H, m), 2.20-2.35 (1H, m), 3.39-3.63 (5H, m), 3.74 (1H, m), 4.34-4.44 (1H, m), 5.17 (1H, s), 6.88 (1H, dd), 7.28-7.41 (2H, m), 7.42-7.58 (3H, m), 7.73 (1H, d), 8.48 (1H, d), 12.32 (1H, s); m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$ 510.

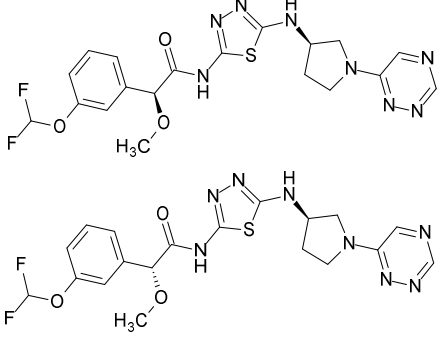
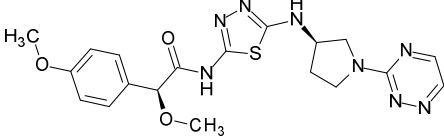
Los siguientes ejemplos se prepararon en forma análoga a los Ejemplos 1-16 utilizando métodos y reactivos conocidos por cualquiera versado en la técnica y un conocimiento general de química orgánica:

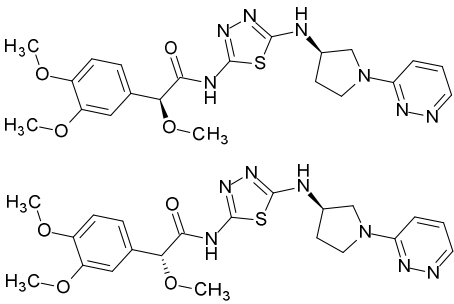
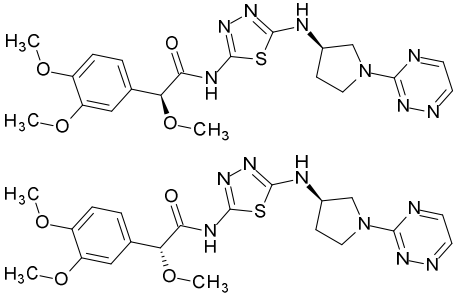
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : $\text{ES}^+[\text{M}+\text{H}]^+$
-------------	------------	--------	---

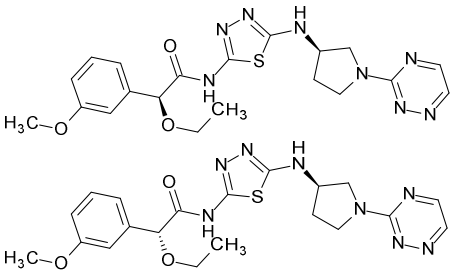
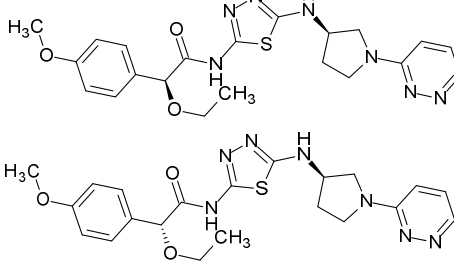
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
17(a) y 17(b)		(2S)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-(4-fluorofenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	431/431
18(a) y 18(b)		(2S)-2-fenil- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida ; (2R)-2-fenil- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida	415/415

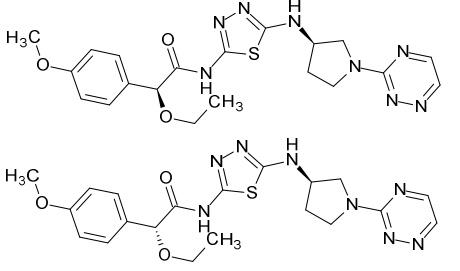
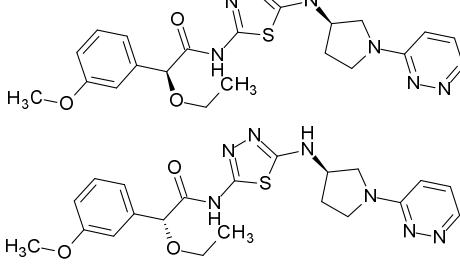
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
19(a) y 19(b)		(2S)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	479/479
20(a) y 20(b)		(2S)-2-deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida (2R)-2-deuterio-2-fenil-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-(trideuteriometoxi)acetamida	416/416

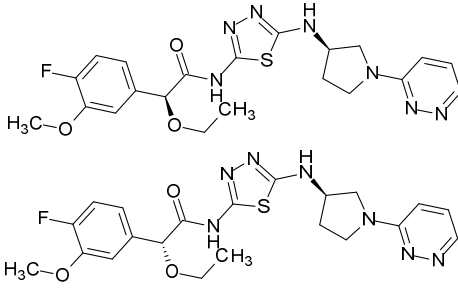
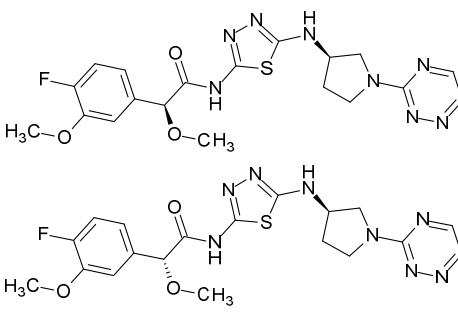
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
21(a) y 21(b)		(2S)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-metoxi-2-(3-metoxifenil)-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	443/443
22(a) y 22(b)		(2S)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida (2R)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acetamida	497/497

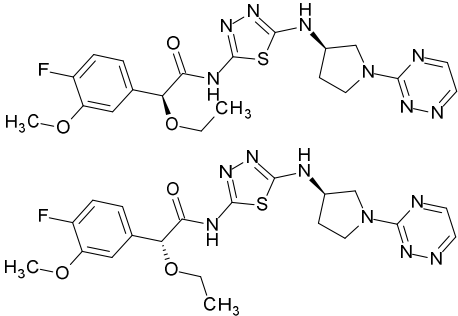
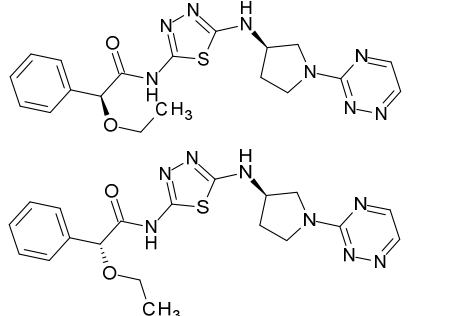
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
23(a) y 23(b)		(2S)-2-[3-(difluoromethoxy)fenil]-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-[3-(difluoromethoxy)fenil]-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	479/479
24		(2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	

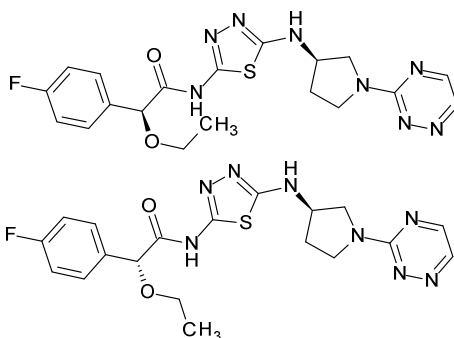
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
25(a) y 25(b)		(2S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-il]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	472/472
26(a) y 26(b)		(2S)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-metoxi- <i>N</i> -[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)]pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	473/473

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
27(a) y 27(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	457/457
28(a) y 28(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	456/456

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
29(a) y 29(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-(4-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	457/457
30(a) y 30(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-(3-metoxifenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	456/456

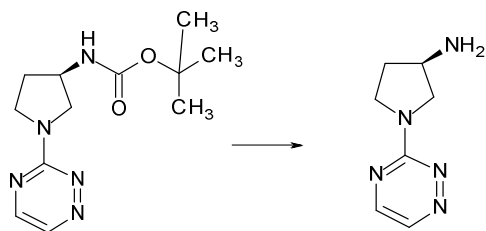
Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
31(a) y 31(b)		(2S)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-N-[5-[[[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	474/474
32(a) y 32(b)		(2S)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-N-[5-[[[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	461/461

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
33(a) y 33(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-(4-fluoro-3-metoxi-fenil)- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	475/475
34(a) y 34(b)		(2 <i>S</i>)-2-etoxi-2-fenil- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2 <i>R</i>)-2-etoxi-2-fenil- <i>N</i> -[5-[[[(3 <i>R</i>)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	427/427

Ejemplo No.	Estructura	Nombre	Datos de MS m/z : ES^+ $[M+H]^+$
35(a) y 35(b)		(2S)-2-etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida (2R)-2-etoxi-2-(4-fluorofenil)-N-[5-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]amino]-1,3,4-tiadiazol-2-il]acetamida	445/445

Compuesto intermedio 1

(3R)-1-(1,2,4-Triazin-3-il)pirrolidin-3-amina



5

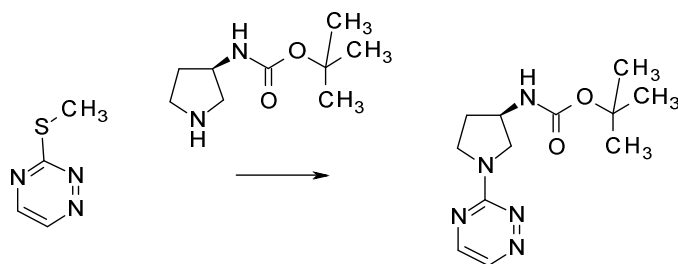
ter-butil *N*-[(3R)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 2**, 2.39 g, 9.01 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (20 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución se dejó reposar durante 1 h a temperatura ambiente antes de evaporarse bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX 20g enjuagando con MeOH seguido de 3N amoníaco en MeOH para dar lugar al

10

producto. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar (3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-amina (1.460 g, 98%) en la forma de un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 1.8-1.92 (1H, m), 2.18-2.29 (1H, m), 3.45 (1H, s), 3.6-4.01 (4H, m), 8.13 (1H, d), 8.50 (1H, d); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 166.

5

10 Compuesto intermedio 2

ter-butil *N*-[(3*R*)-1-(1,2,4-Triazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato

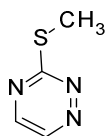
3-Metilsulfanil-1,2,4-triazina (**Compuesto intermedio 3**, 1.5 g, 11.80 mmol), y ter-butil *N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]carbamato (2.64 g, 14.15 mmol) se disolvieron en EtOH (12 mL) y la solución se selló en un tubo apto para microondas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 24 h en el reactor de microondas y se enfrió hasta temperatura ambiente. LC/MS mostró 61% producto y 34% triazina sin reaccionar. Se agregó más ter-butil *N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]carbamato (0.52 g) y el calentamiento a 100°C en el microondas se continuó durante 15 h. LC/MS mostró 76% producto y 18% triazina sin reaccionar. El solvente se retiró bajo presión reducida y se particionó el residuo entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se volvió a extraer con más EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 80% EtOAc en heptano. Las fracciones de interés se evaporaron para dar ter-butil *N*-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato (2.390 g, 76%) en la forma de un sólido amarillo. ^1H NMR

25

(400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 1.46 (9H, s), 1.96-2.07 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 3.55 (1H, s), 3.75 (2H, s), 3.90 (1H, s), 4.39 (1H, s), 4.69 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.53 (1H, d); m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 264.

5 Compuesto intermedio 3

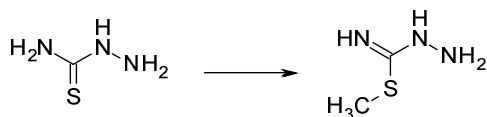
3-Metilsulfanil-1,2,4-triazina



Una solución de yodhidrato de metil hidrazinacarbimidotioato (**Compuesto intermedio 4**, 7.5 g, 32.18 mmol) en ice/agua (400 mL) se agregó a una solución agitada de 40% oxalaldehído (14.70 mL, 128.71 mmol), y bicarbonato de sodio (6.76 g, 80.45 mmol) en ice/agua (400 mL) enfriado hasta 0°C . La solución resultante se agitó a 0°C durante 5 h, luego se extrajo con DCM (2 x 150 mL). Los extractos combinados lavados con ácido cítrico 1M (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se redujo para dar 3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (3.60 g, 88%) en la forma de un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 27°C) δ 2.68 (3H, s), 8.38 (1H, d), 8.94 (1H, d).

Compuesto intermedio 4

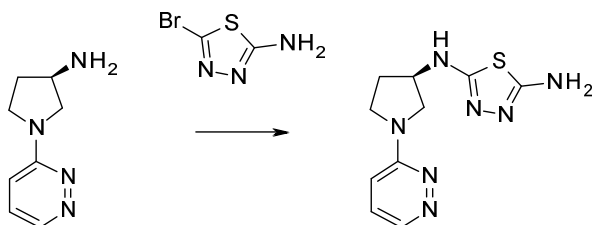
Yodhidrato de metil hidrazinacarbimidotioato



Yodometano (0.623 mL, 10.00 mmol) se agregó a hidrazinacarbonylthioamida (0.911 g, 10 mmol), en EtOH (10 mL). La mezcla resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un vaso de filtración de Nilon. El sólido resultante luego se lavó con Et_2O y se secó bajo vacío durante la noche para dar yodhidrato de metil hidrazinacarbimidotioato (1.810 g, 78%) en la forma de un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

Compuesto intermedio 5

N'-[(3*R*)-1-Piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina

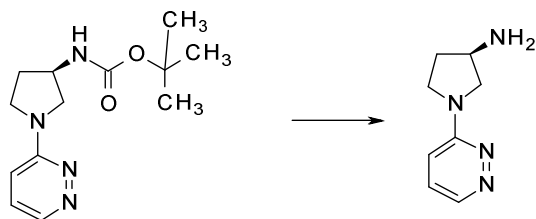


- 5 En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se colocó una solución de (3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro (**Compuesto intermedio 6**, 10.5 g, 44.29 mmol) en DMF (400 mL), 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (7.94 g, 44.10 mmol) y DIPEA (17.07 g, 132.08 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 80°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante recristalización a partir de
- 10 EtOH/EtOAc. Esto dio lugar a *N'*-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina as a light sólido amarillo (11g, 94%). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 30°C) δ 2.04 (1H, td), 2.22-2.31 (1H, m), 3.43-3.62 (3H, m), 3.72 (1H, dd), 4.28 (1H, dq), 6.27 (2H, s), 6.86 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 7.33 (1H, dd), 8.48 (1H, dd); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 264.28.
- 15 También se preparó el Compuesto intermedio 5 a gran escala conforme al siguiente procedimiento alternativo.

- (*R*)-1-(Piridazin-3-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 6**, forma de base libre, 25.5 g, 150.63 mmol) y 5-bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (29.8 g, 165.70 mmol) con
- 20 DIPEA (39.4 mL, 225.95 mmol) se agitó en la forma de barro en MeOH (200 mL) a 45°C. El barro se enfrió hasta 20°C y se aisló el sólido mediante filtración al vacío. 50 ml MeOH se utilizó como lavado por desplazamiento de la torta de filtración y luego se secó durante la noche en horno de vacío a 40°C. Se obtuvo el Compuesto intermedio 5 (32.9 g, 83 %) en la forma de un polvo beige con la capacidad de fluir libremente.

Compuesto intermedio 6

(3R)-1-Piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro



En un 1000 mL matraz de fondo redondo se colocó una solución de ter-butil *N*-[(3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 7**, 20 g, 75.66 mmol) en dioxano (200 mL) y HCl conc. (100 mL). La solución resultante se agitó durante 30 mins a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se recristalizó a partir de MeOH/EtOAc en relación de 1:2. Esto dio lugar a (3*R*)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina dihidrocloruro as un sólido blancuzco (13.4g, 75%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 26°C) δ 2.25-2.43 (2H, m), 3.66-3.74 (1H, m), 3.78-3.90 (3H, m), 4.02-4.10 (1H, m), 7.75 (1H, d), 7.94 (1H, dd), 8.66 (1H, d), 8.77-8.98 (3H, br); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 165.

Compuesto intermedio 6 (en la forma de base libre) también se preparó utilizando el siguiente procedimiento.

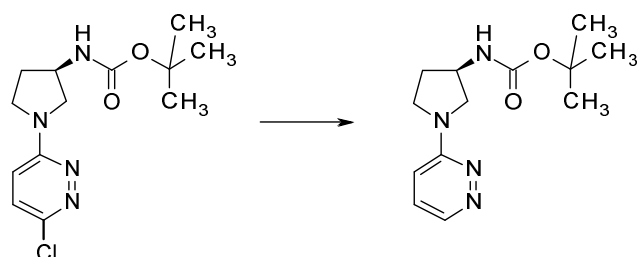
ter-butil *N*-[(3*R*)-1-(6-Cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 8**, 20 g, 107.38 mmol) en piridina (400 mL) se mezcló con hidróxido de paladio en carbono (Pearlman's Catalyst, 27.5 g, 25.84 mmol) y 1-Metil-1,4-ciclohexadieno (31.0 ml, 276.13 mmol) en MeOH (1375 mL). La mezcla de reacción luego se calentó hasta 65°C durante 90 minutos. Una vez que se observó conversión completa, la reacción se enfrió hasta volver a alcanzar la temperatura ambiente y se retiró el catalizador mediante filtración. Luego se alimentó a la mezcla de reacción ácido clorhídrico 3M en MeOH (184 ml, 552.27 mmol), y la solución se calentó hasta 65°C durante 1 h. Una vez que se observó conversión completa, la solución de reacción se enfrió nuevamente hasta temperatura ambiente y se pasó a través de una columna SCX 10 x 50 g que previamente

había sido eluída con MeOH. El compuesto se liberó de la columna SCX usando amoníaco 1M en MeOH. La solución resultante se diluyó con tolueno (1000 mL) y se concentró hasta sequedad mediante evaporación rotatoria para dar un sólido capaz de fluir. Se aisló (3R)-1-Piridazin-3-ilpirrolidin-3-amina a una fuerza de 97% p/p como la base libre.

5

Compuesto intermedio 7

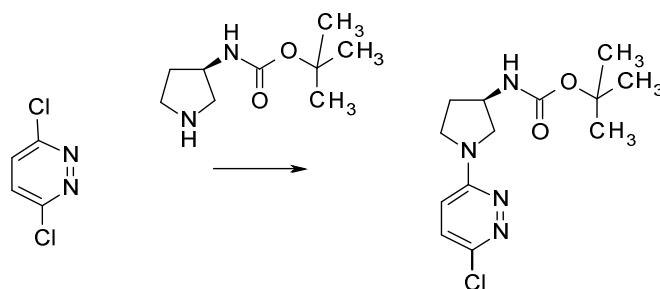
ter-butil N-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbamato



En un matraz de fondo redondo de 2000 mL se colocó una solución de ter-butil N-[(3R)-1-
 10 (6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 8**, 23 g, 76.98 mmol) en MeOH (800 mL) y paladio en carbono (2 g). El sistema se purgó y se mantuvo con gas hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto dio
 15 lugar a ter-butil N-[(3R)-1-piridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbamato (20g, 84%) en la forma de un sólido amarillo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 24°C): δ 1.44 (9H, s), 2.25-2.35 (2H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.70-4.10 (3H, m), 4.35-4.42 (1H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.70-7.75 (1H, m), 8.53-8.55 (1H, m); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.

20 Compuesto intermedio 8

ter-butil N-[(3R)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato



En un matraz de fondo redondo de 1000 mL se colocó una solución ter-butil *N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]carbamato (20 g, 107.38 mmol) en piridina (400 mL) y 3,6-dicloropiridazina (16 g, 107.40 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante

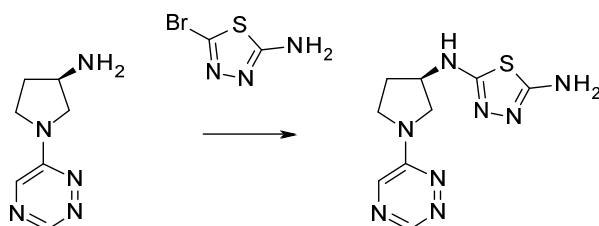
5 recristalización a partir de EtOH/Et₂O en relación de 1:3. Esto dio lugar a ter-butil *N*-[(3*R*)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbamato (23g, 72%) en la forma de un sólido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 1.45 (9H, s), 2.02 (1H, dq), 2.31 (1H, td), 3.41 (1H, dd), 3.54-3.70 (2H, m), 3.78 (1H, dd), 4.37 (1H, s), 4.76 (1H, s), 6.61 (1H, d), 7.17 (1H, d);

10 *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 299.

Compuesto intermedio 9

N'-[(3*R*)-1-(1,2,4-Triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina



5-Bromo-1,3,4-tiadiazol-2-amina (177 mg, 0.99 mmol), (3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-amina (**Compuesto intermedio 10**, 155 mg, 0.94 mmol) y DIPEA (0.196 mL, 1.13 mmol) se disolvieron en DMF (4 mL) y la solución se selló en un tubo apto para microondas. La reacción se calentó hasta 100°C durante 90 minutos en el reactor de

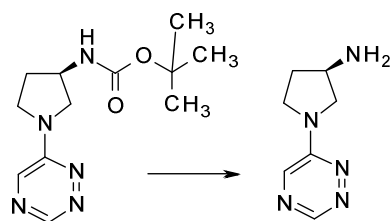
15 microondas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MeOH (4 mL) antes de pasarse a través de un cartucho SCX 10g, enjuagando con MeOH seguido de

20

amoníaco metanólico 3N para dar lugar al producto. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se trituró con MeCN (10 mL) para dar *N*'-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]-1,3,4-tiadiazol-2,5-diamina (198 mg, 80%) en la forma de un sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 1.99-2.10 (1H, m), 2.19-2.3 (1H, m), 3.51 (1H, dd), 3.59 (2H, t), 3.74 (1H, dd), 4.24-4.33 (1H, m), 6.28 (2H, s), 7.07 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.94 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 265.

Compuesto intermedio 10

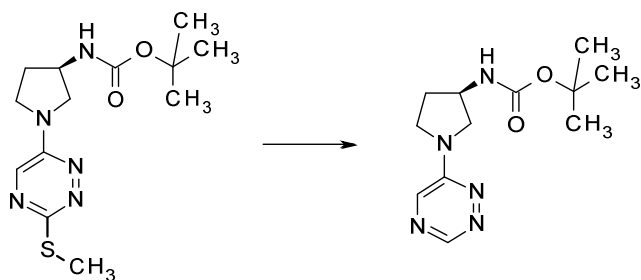
(3*R*)-1-(1,2,4-Triazin-6-il)pirrolidin-3-amina



Se disolvió ter-butil *N*'-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 11**, 280 mg, 1.06 mmol) en una mezcla de DCM (4 mL) y TFA (1 mL) y la solución se dejó bajo agitación durante 1 h a temperatura ambiente antes de evaporarse bajo presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH y se pasó a través de un cartucho SCX de 10g enjuagando con MeOH seguido de 3N amoníaco en MeOH para dar lugar al producto. El solvente se evaporó bajo presión reducida para dar (3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-amina (155 mg, 89%) en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 1.69-1.79 (1H, m), 1.88 (2H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 3.13-3.21 (1H, m), 3.44-3.53 (1H, m), 3.54-3.65 (3H, m), 8.20 (1H, s), 8.90 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 166.

Compuesto intermedio 11

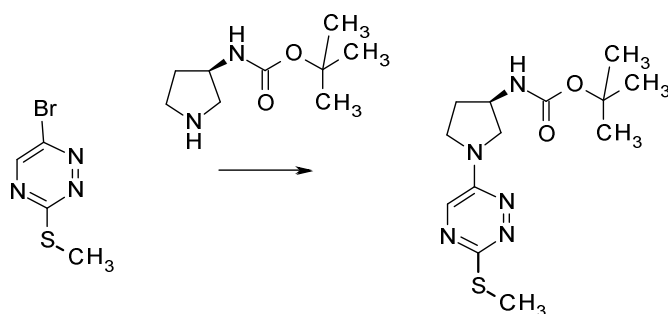
ter-butil *N*'-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato



Una mezcla de *ter*-butil *N*-[(3*R*)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato (**Compuesto intermedio 12**, 1.7 g, 5.46 mmol) y níquel Raney (mezcla acuosa con aluminio aprox. 50%) (0.935 g, 5.46 mmol) en EtOH (50 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El catalizador se separó por filtración y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 5% MeOH en DCM. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar *ter*-butil *N*-[(3*R*)-1-(1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato (0.180 g, 12%) en la forma de un sólido junto con el material de partida sin reaccionar (0.98g). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 27°C) δ 1.39 (9H, s), 1.92 (1H, td), 2.14 (1H, dq), 3.32-3.37 (1H, m), 3.46-3.62 (2H, m), 3.67 (1H, dd), 4.09-4.21 (1H, m), 7.22 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.93 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 266.

Compuesto intermedio 12

ter-butil *N*-[(3*R*)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato



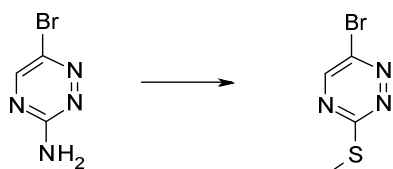
Una mezcla de *ter*-butil *N*-[(3*R*)-pirrolidin-3-il]carbamato (1.452 g, 7.79 mmol) y 6-bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (**Compuesto intermedio 13**, 1.46 g, 7.09 mmol) y DIPEA (3.71 mL, 21.26 mmol) en butan-1-ol (15 mL) se calentó a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se

evaporó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y salmuera, la capa acuosa se volvió a extraer con más EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El sólido crudo se trituro con Et₂O (15 mL) para dar ter-butil N-[(3R)-1-(3-metilsulfanil-1,2,4-triazin-6-il)pirrolidin-3-il]carbamato (1.750 g, 79%) en la forma de un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 27°C) 1.46 (9H, s), δ 1.97-2.08 (1H, m), 2.27-2.40 (1H, m), 2.63 (3H, s), 3.43 (1H, dd), 3.58-3.72 (2H, m), 3.80 (1H, dd), 4.39 (1H, s), 4.66 (1H, s), 7.91 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 312.

10

Compuesto intermedio 13

15 **6-Bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina**

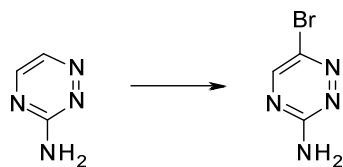


Se agregó nitrito de ter-butilo (7.59 mL, 63.78 mmol) en gotas a una mezcla de 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (**Compuesto intermedio 14**, 1.86 g, 10.63 mmol) y 1,2-dimetildisulfano (9.45 mL, 106.29 mmol) en MeCN seco (30 mL) y la mezcla de reacción luego se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. MeOH (3 mL) se agregó y la mezcla se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0-20% EtOAc en heptano. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron bajo presión reducida para dar 6-bromo-3-metilsulfanil-1,2,4-triazina (1.520 g, 69%) en la forma de una goma amarilla la cual cristalizó después de reposar. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 27°C) δ 2.66 (3H, s), 8.43 (1H, s); *m/z*: ES⁺ [M+H]⁺ 205.9.

25

Compuesto intermedio 14

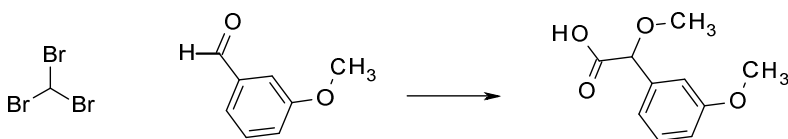
6-Bromo-1,2,4-triazin-3-amina



Se agregó 1-Bromopirrolidina-2,5-diona (8.13 g, 45.68 mmol) en porciones a 1,2,4-triazin-
 5 3-amina (4.18 g, 43.50 mmol) en MeCN (48 mL) y agua (72 mL) y se enfrió hasta 0°C. La
 solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos, luego dejó entibiar hasta
 temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción luego se enfrió hasta 0°C
 y EtOAc (150 mL) y se agregó carbonato de sodio (3.23 g, 30.45 mmol), y la mezcla se
 agitó durante 5 minutos a 0°C y luego durante 10 minutos a temperatura ambiente. La capa
 10 orgánica se separó y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc, las fases orgánicas
 combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso, se secaron (MgSO₄), se filtraron y
 se evaporaron bajo presión reducida. El sólido crudo se trituró con MeCN (20 mL) seguido
 de EtOH (5 mL) para dar 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (2.97 g, 39%) en la forma de un
 sólido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 27°C) δ 7.45 (2H, s), 8.39 (1H, s); m/z: ES⁻ [M-H]⁻
 15 173

Compuesto intermedio 15

Ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético

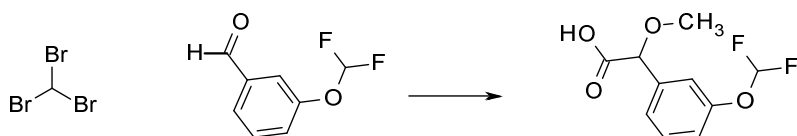


Se agregó una solución de hidróxido de potasio (2.267 g, 40.40 mmol) en MeOH (10 mL)
 20 en el lapso de 2 h en pequeñas porciones a una mezcla agitada de 3-metoxibenzaldehído (1
 g, 7.34 mmol) y bromoformo (0.771 mL, 8.81 mmol) en MeOH (5.00 mL) a 0°C. La
 mezcla luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante
 la noche. Los sólidos se filtraron bajo presión reducida, enjuagando los sólidos con MeOH
 (15 mL). El filtrado se evaporó hasta dar una pasta blanca espesa y luego se redisolvió en
 25 agua (50 mL). Esto luego se lavó con Et₂O (50 mL) y luego la porción acuosa se acidificó

hasta pH 2 (~5 mL de solución HCl 2M). La fase acuosa luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron y luego se evaporaron los solventes bajo presión reducida para dar ácido 2-metoxi-2-(3-metoxifenil)acético en la forma de un aceite amarillo (1.4 g, 97%) que se utilizó sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) δ 3.18 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.74 (1H, s), 6.82-7.05 (3H, m), 7.29 (1H, m), 12.78 (1H, s).

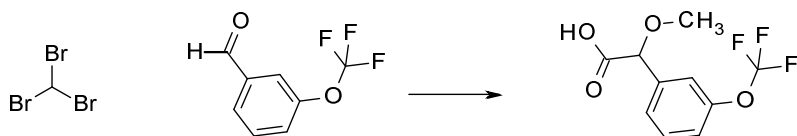
Compuesto intermedio 16

Ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético



Se agregó en porciones hidróxido de potasio sólido (5.38 g, 95.86 mmol) en el lapso de 1 h a una solución agitada de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (3 g, 17.43 mmol), bromoformo (1.829 mL, 20.91 mmol) y MeOH anhidro (25 mL) a 0°C. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó a temperatura ambiente (comenzó una reacción fuertemente exotérmica). La reacción se dejó agitar durante la noche. El sólido inorgánico se separó por filtración y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró al vacío hasta un volumen pequeño, se diluyó con agua (100 mL) y se lavó dos veces con Et₂O (2x50 mL) y se acidificó hasta pH=2 mediante agregado lento de 37% HCl. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 0 a 60% EtOAc en heptano con 0.5% de ácido fórmico. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar ácido 2-[3-(difluorometoxi)fenil]-2-metoxiacético (1.710 g, 42%) en la forma de una goma. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) 3.33 (3H, s), 4.82 (1H, s), 7.16 (2H, dd), 7.28 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.42-7.47 (1H, m), 12.93 (1H, s); m/z : ES⁻ [M-H]⁻ 231.25.

Compuesto intermedio 17

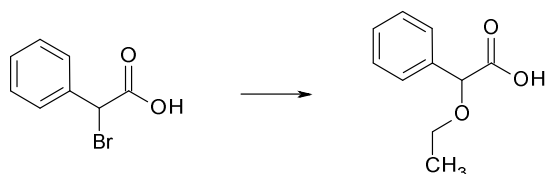
Ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético

Una solución de hidróxido de potasio (1.851 g, 33.00 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó en el lapso de 2 h en pequeñas porciones a una mezcla agitada de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (1.141 g, 6 mmol) y bromoformo (0.630 mL, 7.20 mmol) en MeOH (5.00 mL) a 0°C. La mezcla luego se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se dejó bajo agitación durante la noche. Se había formado un precipitado blanco en la mezcla de reacción. Los sólidos se filtraron bajo presión reducida, enjuagando los sólidos con MeOH (15mL). La solución de filtrado se evaporó hasta dar una pasta blanca espesa y luego se redisolvió en agua (50 mL). Esto luego se lavó con Et₂O (50 mL) y luego la fase acuosa se acidificó hasta pH 2 (~5 mL de solución de HCl 2M) dando lugar a una capa acuosa turbia. La fase acuosa se extrajo en EtOAc (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron y luego se evaporaron los solventes bajo presión reducida para dar un aceite incoloro. El producto crudo se purificó mediante FCC, eluyendo con gradiente de 10 a 50% EtOAc en heptano. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar ácido 2-metoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético (0.832 g, 55%) en la forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 30°C) δ 3.47 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.20-7.24 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.37-7.46 (2H, m); m/z: ES⁻ [M-H]⁻ 249.4.

20

25 Compuesto intermedio 18

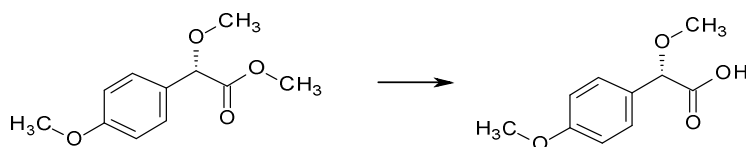
Ácido 2-Etoxi-2-fenilacético



A una solución de hidruro de sodio 60% (3.25 g, 81.38 mmol) en THF seco (70 mL) a 10°C se agregó en gotas en el lapso de 20 minutos una solución de EtOH (1.425 mL, 24.41 mmol) en THF seco (70 mL). La mezcla luego se trató mediante goteo con una solución de
 5 ácido 2-bromo-2-fenilacético (3.5 g, 16.28 mmol) en THF seco (20 mL) en el lapso de 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se diluyó cuidadosamente con salmuera/2M HCl y se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada antes de secarse (MgSO₄), se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar el producto en la forma de un aceite marrón (3.90 g, 133%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 1.08 (3H, t), 3.33 (1H,
 10 m), 3.47 (1H, m), 4.76 (1H, s), 7.13-7.44 (5H, m), 12.56 (1H, s).

Compuesto intermedio 19

Ácido (2S)-2-Metoxi- 2-(4-metoxifenil)acético



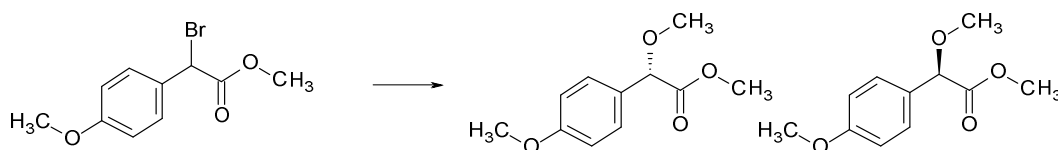
15

En un matraz de fondo redondo de 1000 mL con 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó hidróxido de litio (17.3 g, 722.4 mmol), agua (120 mL), MeOH (500 mL, 12.35 mol) y (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (**Compuesto intermedio 20**, 29 g, 137.95 mmol). La solución resultante se agitó durante 2
 20 h a 25°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo resultante se extrajo con DCM (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas. 2 Molar HCl se empleó para ajustar el pH de la mezcla hasta pH=2. La solución resultante se extrajo con DCM (5 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas. Después del secado (MgSO₄) la evaporación dio lugar a ácido (2S)-2-Metoxi- 2-(4-metoxifenil)acético en la

forma de un sólido amarillo (23g, 85%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 26°C) δ 3.39 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.73 (1H, s), 6.89-6.91 (2H, d), 7.32-7.35 (2H, d); m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 195.

Compuesto intermedio 20

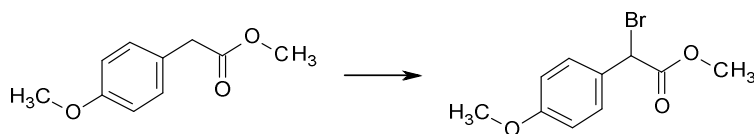
5 (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo



En un matraz de fondo redondo de 500 mL con 3 cuellos purgado y mantenido en una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó MeOH (300 mL) y sodio metálico (9.2 g, 400.18 mmol) en porciones. La solución luego se mantuvo a reflujo durante 30 minutos antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y luego se agregó 2-bromo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (**Compuesto intermedio 21**, 80 g, 308.76 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 65°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante FCC eluyendo con EtOAc/éter de petróleo (1:1). La mezcla racémica luego se separó mediante HPLC quiral con las siguientes condiciones: Columna, CHIRALPAK IC; fase móvil, HEX:IPA (90:10), Detector, 254nm. Caudal 90g/min. Esto dio lugar a (2R)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo en la forma de un aceite amarillo (27 g, 83%), y (2S)-2-metoxi-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo as a sólido amarillo (23 g, 71%). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , 26°C) δ 3.39 (3H, s), 3.71-3.73 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.72 (1H, s), 6.89 (2H, d), 7.35(2H, d).

Compuesto intermedio 21

2-bromo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo

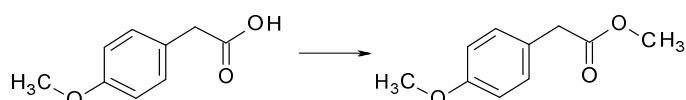


En un matraz de fondo redondo de 2 L de tres cuellos purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-(4-metoxifenil)acetato de metilo (**Compuesto**

intermedio 22, 210 g, 1.17 mol), AIBN (3 g, 18.27 mmol), NBS (208 g, 1.17 mol) y CCl₄ (1500 mL). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo. Los sólidos se separaron por filtración. La solución resultante se extrajo con DCM (4 x 150 mL) y las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 2-bromo-2-(4-metoxifenil)acetato de metilo en la forma de un aceite amarillo (80g, 26%).¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.79-3.82 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, d), 7.45-7.50 (2H, d).

Compuesto intermedio 22

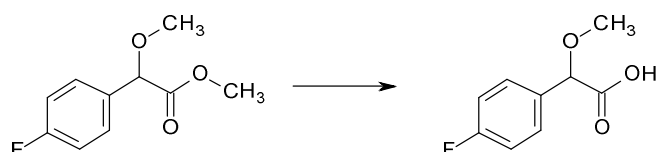
2-(4-metoxifenil)acetato de metilo



En un 500-mL matraz de fondo redondo, se colocó ácido 2-(4-metoxifenil)acético (200 g, 1.20 mol), ácido sulfúrico (2 mL, 37.52 mmol) y MeOH (200 mL, 4.68 mol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con H₂O (200 mL). El valor de pH de la solución se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio (5 mol/L). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 300 mL) y las capas orgánicas combinadas, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida. Esto dio lugar a 2-(4-metoxifenil)acetato de metilo en la forma de un aceite marrón (210g, 97%).¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 26°C) δ 3.78-3.89 (6H, s), 5.35 (1H, s), 6.85-6.90 (2H, d), 7.45-7.50 (2H, s).

Compuesto intermedio 23

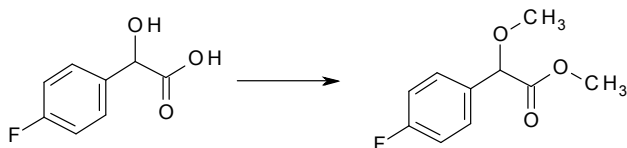
Ácido 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacético



Se disolvió 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo (**Compuesto intermedio 24**, 1.32 g, 6.66 mmol) en MeOH (24 mL) y se agitó a temperatura ambiente. Una solución de hidróxido de potasio (0.45 g, 7.992 mmol) en MeOH (12 mL) se agregó, y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre agua y EtOAc (70 mL de cada uno). La fase acuosa se lavó con EtOAc (70 mL) luego se acidificó (hasta pH = 2) con 2N ácido clorhídrico. Luego se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos ácidos combinados se secaron (MgSO₄) y se evaporaron bajo presión reducida para dar 2-(4-fluorofenil)-2-metoxi-acético (1.16 g, 94%) en la forma de una goma incolora. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 3.42 (3H, s), 4.77 (1H, s), 7.10-7.04 (2H, m), 7.44-7.40 (2H, m).

Compuesto intermedio 24

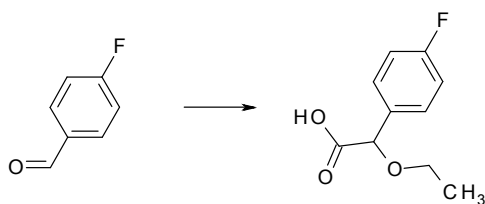
2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo



Se disolvió carbonato de cesio (7.64 g, 23.45 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente. Se agregó yodometano (2.4 mL, 38.55 mmol), seguido de ácido 2-(4-fluorofenil)-2-hidroxiacético (2.0 g, 11.75 mmol), y la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente. El DMF se evaporó bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y agua (75 mL de cada uno). Las capas orgánicas se lavaron con agua (75 mL), se secaron (MgSO₄), se evaporaron bajo presión reducida y se purificaron mediante FCC, eluyente 3:1 ciclohexano:EtOAc. Las fracciones puras se evaporaron hasta sequedad para dar 2-(4-fluorofenil)-2-metoxiacetato de metilo (1.68 g, 72%) en la forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 20°C) δ 3.40 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.76 (1H, s), 7.09-7.03 (2H, m), 7.44-7.40 (2H, m).

Compuesto intermedio 25

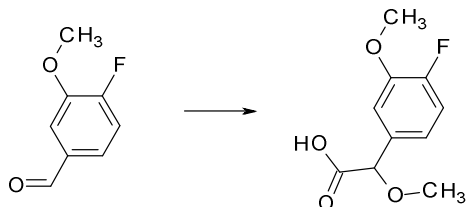
Ácido 2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)acético



A una mezcla agitada de 4-fluorobenzaldehído (2.82 mL, 26.299 mmol) y bromoformo (2.76 mL, 31.559 mmol) en EtOH (30 mL) a 0°C se agregó, en gotas en el lapso de 30 mins, una solución de hidróxido de potasio (8.12 g, 144.645 mmol) en EtOH (60 mL). La mezcla se agitó y se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. El precipitado resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se resuspendió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) para retirar el aldehído sin reaccionar. La fase acuosa luego se acidificó hasta pH=2 con 2N ácido clorhídrico y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó en mayor grado mediante FCC (3% MeOH en DCM) para dar ácido 2-Etoxi-2-(4-fluorofenil)acético (3.76 g, 72 %) en la forma de una goma incolora. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, 30°C) δ 1.14 (3H, t), 3.43-3.36 (2H, m, parcialmente oscurecido por el pico del agua), 4.87 (1H, s), 7.21-7.17 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m); *m/z*: ES⁻ [M-H]⁻ 197.

Compuesto intermedio 26

Ácido 2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-acético



A una mezcla agitada de 4-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (1.0 g, 6.488 mmol) y bromoformo (0.68 mL, 7.785 mmol) en MeOH (10 mL) a 0°C se agregó, en gotas en el lapso de 1 h, una solución de hidróxido de potasio (2.0 g, 35.682 mmol) en MeOH (20 mL). Después del agregado, la mezcla se agitó y se entibió hasta temperatura ambiente

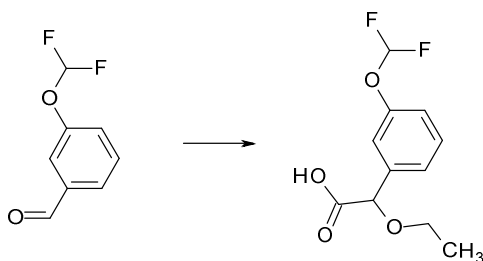
durante la noche. El precipitado resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se resuspendió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). La fase acuosa luego se acidificó hasta pH=2 con 2N ácido clorhídrico. Se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para dar el producto crudo. El producto
5 crudo se purificó en mayor grado mediante FCC (elución en gradiente de 0-5% MeOH en DCM) para dar ácido 2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenil)-2-metoxi-acético (0.66 g, 47 %) en la forma de un aceite incoloro. ¹H NMR (400mHz, CDCl₃, 30°C) δ 3.43 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.75 (1H, s), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.04 (2H, m); m/z: ES⁻ [M-H]⁻ 213.

10

Compuesto intermedio 27

Ácido 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético

15

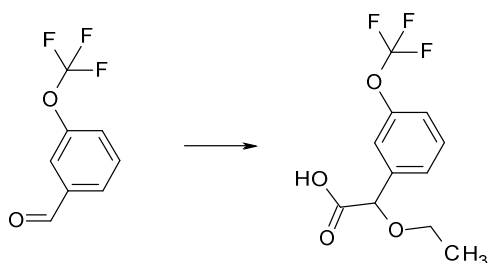


A una mezcla agitada de 3-(difluorometoxi)benzaldehído (2.0 g, 11.61 mmol) y bromoformo (1.22 mL, 13.94 mmol) en EtOH (40 mL) a 0°C se agregó, en gotas en el lapso de un período de 1 h , una solución de hidróxido de potasio (3.59 g, 63.90 mmol) en
20 EtOH (20 mL). Después del agregado, la mezcla se dejó bajo agitación y se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. El precipitado que se había formado se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se resuspendió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 75mL). La fase acuosa luego se acidificó hasta pH 1 con 2M HCl y se extrajo con EtOAc (2 x 75 mL). Las fases orgánicas combinadas se
25 secaron (MgSO₄), se filtraron, y se evaporaron para dar un aceite marrón claro. Esto se

purificó mediante FCC (elución en gradiente de 5% EtOAc +0.1% ácido fórmico en ciclohexano a 20% EtOAc +0.1% ácido fórmico en ciclohexano). Las fracciones puras se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 2-[3-(Difluorometoxi)fenil]-2-etoxi-acético en la forma de un aceite incoloro (1.8 g, 62%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 21°C) δ 1.29 (3H, t), 3.49-3.70 (2H, m), 4.89 (1H, s), 6.52 (1H, t), 7.07-7.15 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.28-7.35 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m). m/z : ES^- $[\text{M}-\text{H}]^-$ 245.

Compuesto intermedio 28

Ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético



A una mezcla agitada de hidróxido de potasio (1.62 g, 28.93 mmol) y bromoformo (0.55 mL, 6.31 mmol) en EtOH (15 mL) a 0°C se agregó, lentamente en el lapso de un período de 10 min, una solución de 3-(trifluorometoxi)benzaldehído (0.75 mL, 5.26 mmol) en EtOH (30 mL). Después del agregado la mezcla se dejó bajo agitación a la vez que se entibió hasta temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se retiró mediante filtración. El filtrado se evaporó para dar una pasta que se resuspendió en agua (200 mL) y se extrajo con DCM (100 mL). Esto formó una emulsión, la fase acuosa luego se acidificó con 2M HCl (10 mL) y se separó. Luego se extrajo nuevamente con EtOAc (100mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron bajo presión reducida y se purificaron mediante FCC (elución en gradiente de 0-50% EtOAc en ciclohexano). Las fracciones puras se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para dar ácido 2-etoxi-2-[3-(trifluorometoxi)fenil]acético (690 mg, 49%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 21°C) δ 1.16 (3H, t), 3.38-3.50 (1H, m), 3.53-3.66 (1H, m), 4.99 (1H, s), 7.28-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, d), 7.53 (1H, t), 13.04 (1H, s); m/z : ES^+ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 265.

Ensayos Biológicos

Se utilizaron los siguientes ensayos para medir los efectos de los compuestos de la presente invención: a) Ensayo de la potencia enzimática de GLS; b) Ensayo de la potencia de GLS en células; c) Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS; y d) Modelo Xenograft en ratones. En la descripción de los ensayos, en general:

i. Se utilizaron las siguientes abreviaturas: CO₂ = dióxido de carbono; DMEM = Medio de Eagle modificado de Dulbecco; DMSO = Dimetil sulfóxido; EDTA = Ácido etilenediaminotetraacético; EGTA = Ácido etilen glicol tetraacético; FCS = Suero fetal de ternera; h = Hora(s); NBS = superficie no disponible para la unión; SDS = dodecil sulfato de sodio; TRIS = Tris(Hidroximetil)aminometano.

ii. Los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando un modelo de ajuste inteligente en Genedata. El valor de IC₅₀ fue la concentración del compuesto de prueba que inhibió el 50% de la actividad biológica. En los casos en que se llevaron a cabo ensayos con múltiples repeticiones en un Ejemplo dado, el resultado informado es la media geométrica.

Ensayo a): Ensayo de la potencia enzimática de GLS

Se utilizó un ensayo de acoplamiento de Glutamato Oxidasa/AmplexRed para medir la capacidad de los compuestos para unirse a e inhibir la actividad de GLS1 in vitro. Se purificó la proteína GLS con cola de 6His (aminoácidos 63-669) expresada en E. Coli y se almacenó a -80°C en alícuotas. GLS1 se diluyó a 2 x concentración de trabajo y se incubó a temperatura ambiente para permitir que las formas tetramérica/dimérica alcanzaran el estado estacionario. Las mediciones del ensayo se llevaron a cabo en solución amortiguadora que comprendía 50mM TRIS pH 7.8, 100mM NaPO₄, pH 7.8, 0.001% v/v Tween20. La proteína GLS1 recombinante purificada se diluyó en la solución amortiguadora de ensayo hasta 12nM y se preincubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los compuestos de prueba se prepararon mediante dilución en 100% DMSO para dar el rango de dosificación correcto para una respuesta de concentración de 12 puntos y se

dispensó un volumen adecuado (2.5-60nl) en placas de ensayo de 384 micropocillos (Greiner producto código 784900) utilizando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. La concentración de DMSO se mantuvo a 2% mediante retrolleado con una solución de DMSO. Luego se dispensaron 3 µL de proteína GLS1 diluida (12nM) en cada pocillo
5 utilizando un dispensador automatizado BioRapr (Beckman-Coulter) y se incubó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego se agregaron 3 µL de 100mM glutamina diluida en solución amortiguadora de ensayo y la reacción se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción luego se detuvo mediante el agregado de 45µM 6-(2-bromoetnil)-2,3-dimetil-quinazolin-4-ona, 75µM Amplex Red, 0.375unidades/mL
10 peroxidasa de rábano picante, 0.12unidades/mL glutamato oxidasa en 100mM TRIS pH7.5. Después de 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, las placas se leyeron en un Perkin Elmer EnVision utilizando filtros ópticos de 535/590nm y los datos sin tratar se analizaron utilizando Genedata para generar los valores de IC₅₀. También se utilizó un ensayo blanco donde la proteína GLS con cola de 6His GLS y la glutamina se
15 reemplazaron con solución amortiguadora de ensayo a fin de descartar los efectos no específicos sobre los componentes del ensayo.

Ensayo b): Ensayo de la potencia de GLS en células

20 Se evaluó el potencial de los compuestos para inhibir la actividad celular de GLS utilizando un ensayo de acoplamiento a PC3 para medir la eliminación de glutamato en la célula. Los compuestos de prueba se prepararon mediante dilución en 100% DMSO para dar el rango de dosificación correcto para obtener una respuesta de concentración de 12 puntos y se dispensó un volumen adecuado (5-120nl) en placas de ensayo de 384
25 micropocillos (Corning producto código 3712) utilizando un dispensador acústico Labcyte Echo 555. La concentración de DMSO se mantuvo a 0.3% mediante retrolleado con solución de DMSO. Se cultivaron las células PC3 en DMEM libre de fenol, 10% FCS dializado, 2mM glutamina y después de la dispersión mediante tripsinización se dispensaron en placas a razón de 5.6×10^3 células por pocillo en 40µl de medio de
30 crecimiento directamente en las placas de ensayo de 384 pocillos que contenían el compuesto que se había agregado. Después de la incubación durante 6 h a 37°C, 5% CO₂

se aspiró el medio de crecimiento y las células se lisaron en 15µl de solución amortiguadora que contenía 10mM TRIS pH7.4, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 1mM EGTA, 1mM NaF, 20mM Na₄P₂O₇, 2mM Na₃VO₄, 1% Triton X-100, 10% glicerol, 0.1% SDS y 0.5% desoxicolato. Luego se transfirieron 4µl de lisado de células a una placa de
5 NBS de 384 pocillos (Corning producto código 3575) y se agregaron 35µl de 27.5 µM Amplex Red, 0.1375 U/mL peroxidasa de rábano picante, 0.044U/mL glutamato oxidasa, 100mM TRIS pH7.5. Después de 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad, se leyeron las placas en un Perkin Elmer EnVision utilizando filtros ópticos de 535/590nm y los datos sin tratar se analizaron utilizando un programa de propiedad privada para generar
10 los valores de IC₅₀.

Ensayo c): Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS

La capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento celular se midió
15 utilizando un ensayo de proliferación celular NCI-H1703 en placa de 384 pocillos. Las células NCI-H1703 se cultivaron en RPMI1640 libre de rojo fenol, 10% FCS y 2mM glutamina y se sembraron a una densidad de 750 células por pocillo en 40µl de medio de crecimiento en placas de 384 pocillos de fondo claro (Corning producto código 3712) y se incubaron durante 24 h a 37°C, 5% CO₂. Los compuestos de prueba se prepararon
20 mediante dilución en 100% DMSO para dar el rango de dosificación correcto para una respuesta de concentración de 12 puntos y se dispensó un volumen adecuado (5-120nl) directamente en las placas de ensayo que contenían las células. La concentración de DMSO se mantuvo a 0.3% mediante retrolleado con solución de DMSO. Las placas se incubaron durante 5 días a 37°C, 5% CO₂, y se agregaron Sytox Green y Saponin hasta una
25 concentración final de 2µM y 0.25% respectivamente y se incubó durante 6 h previo al análisis. Las placas se leyeron en un Acumen eX3 (TTP Labtech) utilizando excitación de 488nm y conjunto de filtros FITC (500-530nm) para la emisión. Los valores de IC₅₀ se calcularon mediante ajuste de curva de forma de maximizar la inhibición del crecimiento del día cero utilizando el programa GeneData para el análisis.

En la Tabla 2 se muestra la potencia de los Ejemplos en los ensayos a) – c).

Tabla 2: Datos de potencia para los Ejemplos en los Ensayos a) - c)

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de la potencia enzimática de GLS IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de la potencia de GLS en células IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS (μM)
1(a)	0.0628	0.0039	0.05351
1(b)	1.6984	0.07	2.237
2(a)	0.0213	0.00035	0.004851
2(b)	0.1468	0.012	0.179
3	0.0290	0.00039	0.003237
4(a)	0.0355	0.00151	0.005006
4(b)	0.908	0.076	0.2622
5(a)	0.0215	0.00019	0.003382
5(b)	0.0879	0.0053	0.0535
6(a)	0.0851	0.00257	0.01662
6(b)	0.5187	0.037	0.08171
7(a)	0.0148	0.00055	0.002235
7(b)	0.0271	0.0038	0.006943
8(a)	0.0306	0.0013	0.005038
8(b)	0.2209	0.029	0.03675
9(a)	0.0186	0.00014	0.000725

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de la potencia enzimática de GLS IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de la potencia de GLS en células IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS (μM)
9(b)	0.0329	0.0023	0.004396
10(a)	0.0276	0.00091	0.01095
10(b)	0.1102	0.013	0.2338
11	0.0310	0.0004006	0.01075
12(a)	0.0220	0.0003474	0.01353
12(b)	0.1023	0.02	0.4289
13(a)	0.027	0.00096	0.01834
13(b)	0.1697	0.014	0.5598
14(a)	0.0255	0.00078	0.01507
14(b)	0.1679	0.065	0.5185
15(a)	-	-	0.0009208
15(b)	-	-	0.002471
16(a)	-	-	0.001324
16(b)	-	-	0.006375
17(a)	2.187	0.1751	3.566
17(b)	0.09262	0.005954	0.1205
18(a)	0.01531	0.000526	0.0009208001875
18(b)	0.1069	0.01116	0.07295
19(a)	0.08513	0.00254	0.01662
19(b)	0.5187	0.03736	0.08171

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de la potencia enzimática de GLS IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de la potencia de GLS en células IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS (μM)
20(a)	0.01619	0.000302	0.00194
20(b)	0.1188	0.01041	0.1661
21(a)	0.1621	0.01569	0.1684
21(b)	0.04691	0.00035	0.001776
22(a)	0.07292	0.001504	0.01068
22(b)	0.04336	0.000206	0.000729
23(a)	0.02755	0.00032	0.004626
23(b)	0.162	0.009014	0.03539
24	0.07468	0.004584	0.1183
25(a)	0.03543	0.001807	0.06848
25(b)	0.1354	0.05612	0.6298
26(a)	2.268	0.221	2.048
26(b)	0.08774	0.003374	0.1007
27(a)	0.05082	0.002226	0.01168
27(b)	0.844	0.01953	0.3369
28(a)	0.03412	0.000711	0.009281
28(b)	0.08477	0.01515	0.1506
29(a)	0.1084	0.005425	0.1252
29(b)	1.367	0.1345	1.962
30(a)	0.09279	0.006738	0.0716

Ejemplo	Ensayo a) Ensayo de la potencia enzimática de GLS IC₅₀ (μM)	Ensayo b) Ensayo de la potencia de GLS en células IC₅₀ (μM)	Ensayo c) Ensayo de la proliferación de células tratadas para la inhibición de GLS (μM)
30(b)	0.02096	0.000419	0.002009
31(a)	0.05016	0.000559	0.01646
31(b)	0.08615	0.03334	0.6241
32(a)	2.461	0.3003	2.956
32(b)	0.07069	0.00499	0.1069
33(a)	0.05018	0.007128	0.1684
33(b)	1.973	0.6899	5.538
34(a)	0.08811	0.01204	0.09311
34(b)	1.481	0.1685	2.898
35(a)	1.946	0.3372	7.133
35(b)	0.155	0.01873	0.4041

Ensayo d): Modelo Xenograft en ratones

Monoterapia

5

Se transplantaron por vía subcutánea células NSCLC NCI- H3122 humanas en ratones hembra Harlan Nude para determinar la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de GLS. Se inyectaron 5×10^6 células en 50% Matrigel (BD Bioscience) por vía subcutánea en el flanco izquierdo de los animales. Los animales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 10-15 cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 200\text{-}300\text{mm}^3$ y se dio

10

inicio al tratamiento. Los animales se dosificaron durante 17 días a razón de 50mg/kg una vez al día mediante ruta peroral con Ejemplo 2(a) en la forma de monoterapia. Los tumores se midieron dos veces a la semana utilizando un calibre y el volumen de los tumores se calculó utilizando una fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{longitud}$). Se evaluó la significación estadística utilizando una prueba t (t-test) unilateral. Ejemplo 2 se formuló en 1% Polysorbate 80 y el pH se ajustó con 1M HCL hasta una concentración (sic) final de pH3.5. Los resultados de la prueba del Ejemplo 2(a) en el modelo Xenograft en ratones para las células NCI-H3122 se muestran en la Figura 2. Los datos se presentan como volumen tumoral promedio con barras que indican el error estándar medio calculado. Tratamiento del Xenograft de NCI-H3122 con la monoterapia del Ejemplo 2(a) tiene como resultado la inhibición del crecimiento in vivo.

Terapia de combinación

Se transplantaron por vía subcutánea células humanas NSCLC NCI-H1703 (ATCC – CRL-5889) en ratones macho Scid para determinar la actividad antitumoral in vivo de los inhibidores de GLS. Se inyectaron 1×10^7 células en 50% Matrigel (BD Bioscience) por vía subcutánea en el flanco izquierdo de los animales.

Los animales se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 10-12 cuando los tumores alcanzaron un volumen de $\sim 200\text{-}300\text{mm}^3$ y se dio inicio al tratamiento. Los animales se dosificaron durante 16 días 100mg/kg una vez al día mediante ruta peroral con Ejemplo 2(a) en la forma de monoterapia o en combinación con Taxotere[®]. Los animales del grupo dosificado con Taxotere[®] se dosificaron una vez a la semana mediante ruta intravenosa donde el Taxotere[®] se administró 1 hora después de la dosificación peroral del Ejemplo 2(a). Los tumores se midieron dos veces a la semana utilizando un calibre y el volumen de los tumores se calculó utilizando una fórmula elíptica ($\pi/6 \times \text{ancho} \times \text{ancho} \times \text{longitud}$). Se evaluó la significación estadística utilizando una prueba t (t-test) unilateral. Taxotere[®] (Sanofi) se formuló en una solución salina fisiológica. Ejemplo 2 se formuló en 1% Polysorbate 80 y el pH se ajustó con 1M HCL hasta una concentración (sic) final de pH de

pH3.5. Los resultados del ensayo del Ejemplo 2(a) en el modelo Xenograft en ratones para las células NCI-H1703 se muestran en la Figura 3. Los datos se presentan como volumen tumoral promedio con barras que indican el error estándar medio calculado. Tratamiento del Xenograft de NCI-H1703 con la monoterapia del Ejemplo 2(a) tiene como resultado la inhibición del crecimiento in vivo. Tratamiento del Xenograft de NCI-H1703 con el Ejemplo 2(a) dosificado en combinación con un programa de dosificación de Taxotere[®] una vez a la semana tiene como resultado una pequeña regresión en comparación con el tratamiento de Taxotere[®] en la forma de monoterapia.