NUEVOS COMPUESTOS Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LOS MISMOS PARA EL TRATAMIENTO DE DESÓRDENES INFLAMATORIOS Y OESTEOARTRITIS

CAMPO DEL INVENTO

----- **(1)** – El presente invento se refiere a compuestos de hidantoina y su uso en la profilaxis y/o tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.- En un aspecto particular, los presente compuestos son inhibidores ADAMTS y, más particularmente, ADAMTS-5.- El presente invento también provee métodos para la producción de un compuesto del invento, composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento, métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o de las enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, administrando un compuesto del invento.----------

ANTECEDENTES DEL INVENTO

----- **(2)** – El cartílago es un tejido avascular del cual los condrocitos son el principal componente celular.- Uno de los roles funcionales del cartílago en la artículación es permitir que los huesos se articulen suavemente uno con el otro.- Por lo

tanto, la pérdida del cartílago articular causa que los huesos se froten o rocen el uno contra el otro llevando a que haya dolor y pérdida de movilidad, siendo las características de diferentes enfermedades, entre las cuales la artritis reumatoidea y la oesteoartritis son las más prominentes.----------

----- **(3) –** Los condrocitos en un cartílago articular normal ocupan aproximadamente el 5% del volumen del tejido, mientras que la matriz extra-celular forma el restante 95% del tejido.- Los condrocitos segregan los componentes de la matriz, principalmente proteoglicanos (incluyendo agrecanos) y colágenos, que a su vez suministran a los condrocitos un medio ambiente adecuado para su supervivencia bajo estrés mecánico.- El tipo de colágeno II, conjuntamente con el tipo de colágeno IX, se arregla en estructuras sólidas tipo fibrillas y provee al cartílago de propiedades de alta fuerza mecánica, mientras que los agrecanos y otros proteoglicanos pueden absorber agua y proveer propiedades de resistencia o elasticidad y de absorción de golpes al cartílago.----------

----- **(4)** – Bajo condiciones fisiológicas, la homeostasis del cartílago se mantiene mediante un balance entre la producción (anabolismo) y la degradación (catabolismo) del agrecano y del colágeno.- No obstante, en OA y otros desórdenes de las articulaciones, este balance cambia hacia el catabolismo.- La pérdida de agrecanos ocurre tempranamente en el comienzo de

la destrucción del cartílago, inicialmente en la superficie de la articulación, luego se extiende más profundamente en las etapas más avanzadas (Pond y Nuki, 1973).----------

----- **(5) –** La osteoartritis (también llamada como OA o artritis por el uso y desgaste) es la forma más común de artritis y está caracterizada por la pérdida del cartílago articular, asiduamente asociado con la remodelación ósea subcondral y dolor.- La enfermedad principalmente afecta las manos, la espina y las articulaciones que soportan peso, tales como las rodillas y las caderas.- Durante el proceso de la enfermedad, el cartílago se deteriora progresivamente, lo cual puede ser graduado.- En las etapas más avanzadas, las capas más profundas del cartílago se ven afectadas, llevando a la calcificación y exposición del hueso subcondral (Wieland y otros, 2005).----------

----- **(6) –** Las manifestaciones clínicas del desarrollo de la condición de osteoartritis incluyen: volumen incrementado de la articulación, dolor, crepitación y discapacidad funcional que llevan al dolor y la reducción de la movilidad de las articulaciones.- Cuando la enfermedad se desarrolla más, emerge el dolor en posición de descanso.- Si la condición persiste sin corrección y/o terapia, la articulación es destruida llevando a la discapacidad.----------

----- **(7) –** La osteoartritis es difícil de tratar.- En el presente

no hay cura disponible y el tratamiento se enfoca a aliviar el dolor y a prevenir que la articulación afectada llegue a deformarse.- Los tratamientos comunes están normalmente limitados a drogas esteroides y no esteroides anti-inflamatorias (NSAIDS), que proveen un alivio sintomático para el dolor y la inflamación, pero no detiene ni baja el progreso de la enfermedad (Mobasheri, 2013).----------

(8) – Se han desarrollado métodos terapéuticos para la corrección de las lesiones del cartílago articular que aparece durante la enfermedad osteoartrítica, pero hasta el momento ninguno de ellos ha sido capaz de hacer más lenta la progresión de la enfermedad o de promover la regeneración del cartílago articular *in situ* e *in vivo*.----------

(9) – Si bien algunos suplementos dietarios como la condroitina y el sulfato de glucosamina se han defendido como opciones seguras y efectivas para el tratamiento de la osteoartritis, un ensayo clínico reveló que ambos tratamientos no reducían el dolor asociado con la osteoartritis (Clegg y otros, 2006).----------

(10) – En casos severos, puede ser necesario el reemplazo de la articulación.- Esto es especialmente cierto para caderas y rodillas.- Si una articulación es extremadamente dolorosa y no puede ser reemplazada, puede ser fusionada.- Este procedimiento detiene el dolor, pero resulta en una permanente

pérdida de la función de la articulación, haciendo difícil el caminar y la flexión.----------

----- **(11) –** Otro tratamiento posible es el transplante de condrocitos autólogos cultivados.- Aquí el material celular condral es tomado del paciente y se envía al laboratorio cuando es expandido.- Luego el material es implantado en los tejidos dañados para cubrir los defectos del tejido.----------

----- **(12) –** Aún otro tratamiento incluye la instilación intra-articular de Hilan G-F 20 (Synvise, Hyalgan, Artz etc.), una sustancia que mejora temporalmente la reología del fluido sinovial, produciendo una casi inmediata sensación de libre movimiento y una marcada reducción del dolor.----------

----- **(13) –** Otros métodos incluyen la aplicación de injertos tendinosos, periósticos, faciales, musculares o pericondrales; - la implantación de fibrina o condrocitos cultivados; - la implantación de matrices sintéticas, tales como colágeno, fibra de carbón; - y la administración de campos electromagnéticos.- Todos estos han reportado efectos mínimos e incompletos, resultado en un tejido de escasa o pobre calidad que no puede respaldar la carga ponderada ni permitir la devolución de una función articular con movimiento normal.----------

----- **(14) –** La familia de ADAMTS de metaloproteinasas de zinc secretadas incluye diecinueve miembros que son conocidos para unirse y degradar los componentes de la matriz

del cartílago adicional (ECM por sus siglas en inglés) (Shiomi y otros, 2010).- Varios miembros de la familia ADAMTS han sido encontrados para escindir o separar el agrecan, el componente proteglicano más importante del cartílago: ADAMTS -1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 y -18.- Debido a que la actividad degradante de la expresión y/o de la agrecanasa de ADAMTS -1, -8, -9, -15, -16 y -18, son bastante bajas, ADAMTS-4, (agrecanasa-1) y ADAMTS-5 (agrecanasa-2) se cree que son dos de las agrecanasas funcionales más importantes (Tortorella y Malfait, 2008).----------

----- **(15) –** ADAMTS-5 fue identificado en 1999 (Abbaszade y otros, 1999).- En 2005, dos grupos independientes identificaron ADAMTS-5, como la principal agrecanasa en el cartílago del ratón (Glasson y otros, 2005; - Stanton y otros, 2005).- La proteólisis del agrecano por ADAMTS-5 ocurren en diferentes lugares; - no obstante la escisión en el enlace Glu373-Ala374 (agrecano IGD) es probablemente más importante en la patogénesis de la osteoartritis y de la artritis inflamatoria ya que una pérdida de la integridad en este enlace resulta en la pérdida de una molécula de agrecano completa, la cual es altamente perjudicial para la integridad y la función del cartílago (Little y otros, 2007).----------

----- **(16) –** Los estudios en modelos de ratón en ingeniería genética (GeMMs) han demostrado que la ablación de

ADAMTS-5 protege contra el daño del cartílago y la pérdida del agrecano luego de la inducción a la osteoartritis a través de la inestabilidad quirúrgica del menisco medio (DMM) (Glasson y otros, 2005).- Además, en el modelo DMM, ADAMTS-5 los ratones noqueados mostraron los cambios óseos subcondrales reducidos (Botter y otros, 2009) y no desarrollaron osteartritis asociada con alodinia mecánica (Malfait y otros, 2010).- Además de la evidencia preclínica, la evidencia clínica también indica la importancia de y el interés en ADAMTS-5 como un objetivo para la osteoartritis.- Recientemente, se han reportado estudios con anticuerpos con el objetivo de ADAMTS-5 (Chiusaroli y otros, 2013).- Se han desarrollado ELISA permitiendo la medición de los niveles neo-epitope del cartílago derivado de la agrecanasa en el fluido sinovial, así como en la sangre de roedores a humanos.- Este método reveló niveles incrementados de ADAMTS-5, derivados de los niveles neo-epitopes en las articulaciones de ratas en las cuales la degradación del cartílago fue inducida mediante el desgarro del menisco así como en las articulaciones de los pacientes con osteoartritis, proveyendo de este modo una prueba traslacional ulterior para la importancia de esta proteasa en el desarrollo de la osteoartritis (Chockalingam y otros, 2011; -Larsson y otros, 2014).----------

----- **(17) –** Estos hallazgos proveen una fuerte evidencia de un

papel central de ADAMTS-5 en la patología de la osteoartritis como un objetivo clave y un inhibidor de ADAMTS-5 capaz de llegar al cartílago articular en niveles suficientes como se esperó para que ejerza un efecto protector sobre el cartílago en los pacientes osteoartríticos.----------

----- **(18)** – Las metaloproteinasas matrices (MMPs) constituyen otra familia de 23 metaloproteinasas de zinc con muchos elementos estructurales en común con los miembros de la familia ADAMTS (Georgiadis y Yiotakis, 2008).- Los estudios clínicos en los inhibidores MMP de amplio espectro en oncología, revelaron que la inhibición de MMPs en particular estaba asociada con el peor pronóstico y con indeseables efectos colaterales.- En particular, MMP8 y MMP12 han sido categorizados como anti-objetivos en base a estudios de animales *in vivo* (Dufour y Overall, 2013).- Por lo tanto, existe la necesidad de ADAMTS selectivos y, en particular, inhibidores ADAMTS-5 sin afectar la actividad de MMPs estructuralmente relacionados, y más particularmente MMP-8 y -12.----------

----- **(19)** – Por lo tanto, la identificación de los nuevos inhibidores de ADAMTS, en particular ADAMTS-5, podrían proveer herramientas deseables para la profilaxis y/o para el tratamiento de las enfermedades que involucran la degradación del cartílago, en particular la osteoartritis y/o la artritis

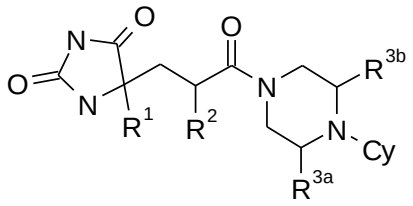
reumatoide.----------

----- **(20) –** Por lo tanto, es un objetivo del presente invento proveer compuestos y sus usos en la profilaxis y/o tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o de enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la alteración o interrupción de la homeostasis del cartílago.- En particular, los compuestos del presente invento son inhibidores de ADAMTS, y más particularmente de ADAMTS-5.----------

RESUMEN DEL INVENTO

----- **(21) –** El presente invento está basado en la identificación de nuevos compuestos de hidantoina que pueden ser útiles para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o de las enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la alteración o interrupción de la homeostasis del cartílago.- En un aspecto en particular, los compuestos del invento son inhibidores de ADAMTS-5.- El presente invento también provee métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o de enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la alteración o interrupción de la homeostasis del cartílago, administrando los compuestos del invento.----------

----- **(22) –** Por consiguiente, en un primer aspecto del invento, un compuesto del invento se provee teniendo una Fórmula (I):



I

----- donde:----------

----- R^1 es:----------

----- H,----------

-----C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados.----------

----- C_{3-7} cicloalquilo monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados.----

---- Heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros comprendiendo 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más de C_{1-4} alquilo, $–C(=O)C_{1-4}$ alquilo, o $–C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, independientemente seleccionados; ----------

----- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^5 independientemente seleccionados; ----------

----- fenilo fusionado con heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independiente seleccionados de N, O y S, cuyo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más

de = O; ---------- o bien ----------
----- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros comprendiendo 1 ó 2 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más de los grupos R^5 independientemente seleccionados; ----------
----- R^2 es independientemente seleccionado de:----------
----- H, ----------
----- OH, ----------
----- C_{1-4} alcoxi,---------- y ----------
----- C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno de:---------
----- OH, ----------
----- CN, ----------
----- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo, o bien
----- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros comprendiendo 1 o 2 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituidos con uno o más C_{1-4} alquilo;-----
----- cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente seleccionado de:----
----- H, ---------- y ----------
----- C_{1-4} alquilo;----------
----- Cy es:----------
----- arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 ;
----- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O y S, opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^6 independientemente seleccionados.----------

----- R^4 es:----------

----- halo, ----------

----- OH, ----------

----- CN, ----------

---- C_{1-4} alquilo, ----------

---- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi, o fenilo, ----------

----- C_{1-4} tioalcoxi, ----------

----- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros comprendiendo uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S y O, opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionado, o $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo,----------

----- fenilo,----------

----- $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, ----------

----- $-C(=O)OR^{7a}$, ----------

----- $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$, ----------

----- $-NHC(=O)OR^{7d}$, ----------

----- $-NHC(=O)R^{7e}$, o bien ----------

---- $-NR^{8a}R^{8b}$; ----------

---- cada R^5 es:----------

---- halo, ----------

---- OH, ----------

---- CN, ----------

--- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más halo independientemente seleccionado, $-NR^{9a}R^{9b}$, o bien $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$, ----------

----- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un $-NR^{9e}R^{9f}$, ó --

----- $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo; ----------

----- cada R^6 es ----------

----- halo, ----------

----- -CN, ----------

---- $-NO_2$, ----------

---- $-CH_3$, ----------

--- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros, comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, C_{1-4} alquilo, o C_{1-4} alcoxi, independientemente seleccionados; - o bien ----------

----- $-NR^{9g}R^{9h}$;----------

----- cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, ó R^{7e} es:----------

----- H, o bien ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un OH, C_{1-4} alcoxi; ----------

----- cada R^{8a}, or R^{8b} son independientemente seleccionados

de:----------

----- H, ---------- y ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más OH, C_{1-4} alcoxi, o fenilo, independientemente seleccionados;--------

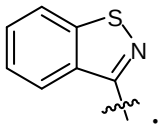
---- cada R9a, R9b, R9c, R9d, R9e, R9f, R9g, y R9h es independientemente seleccionados de H, y C1-4 alquilo;--------

----- o bien, una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato del mismo; ----------

----- siempre que:----------

----- R^1 y R^2 no sean simultáneamente H, ---------- y ----------

---- cuando R^1 es Me, entonces Cy no es:----------



.

----- **(23)** – En un aspecto en particular, los compuestos del invento pueden exhibir selectivamente hacia la familia de la proteasa ADAMTS, en particular hacia ADAMTS-5.- En otro aspecto en particular, los compuestos del invento pueden mostrar una baja actividad en los miembros de la familia MMP, en particular MMP8 y/o MMP12.- Dicha selectividad puede resultan en la mejora de la seguridad de los medicamentos y/o reducir los riesgos asociados fuera del objetivo.- En otra realización más particular, los compuestos

del invento sorprendentemente exhiben actividad contra ADAMTS-5 comparado con los análogos cercanos estructuralmente relacionados.----------

----- **(24)** – En otro aspecto, el presente invento provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento y un portador farmacéutico, un excipiente o diluyente.- En un aspecto en particular, la composición farmacéutica podrá comprender adicionalmente otros ingredientes terapéuticamente activos adecuados para su uso en combinación con los compuestos del invento.- En un aspecto más particular, el otro ingrediente terapéuticamente activo es un agente para la profilaxis y/o para el tratamiento de las condiciones inflamatorias, y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **(25)** – Además, los compuestos del invento, útiles en las composiciones farmacéuticas y los métodos de tratamiento revelados en el presente, son farmacéuticamente aceptables como preparados y son utilizados.----------

----- **(26)** – En otro aspecto del invento, este invento provee un método de tratamiento de un mamífero, en particular humanos, afectados con una condición seleccionada entre aquellas listadas en el presente y, en particular, condiciones inflamatorias, y/o enfermedades que involucran la degradación

del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, cuyo método comprende la administración de una cantidad efectiva de la composición farmacéutica o compuestos del invento como descritos en el presente.----------

----- **(27) –** El presente invento también provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento y un portador farmacéuticamente adecuado, un excipiente o un diluyente para su uso en la medicina.- En un aspecto particular, el compuesto farmacéutico es para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de las condiciones inflamatorias, y/o en enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **(28) –** En un aspecto en particular, los compuestos del invento son provistos para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de la osteoartritis.----------

----- **(29) –** En aspectos adicionales, este invento provee métodos para la sintetización de los compuestos del invento, con protocolos sintéticos representativos y vías reveladas más adelante en el presente instrumento.----------

----- **(30) –** Otros objetivos y ventajas se harán evidentes para aquellos conocedores del arte, desde una consideración de la consiguiente descripción detallada.----------

----- **(31) –** Se apreciará que los compuestos del invento

podrán ser metabolizados para rendir metabolitos biológicamente activos.----------

DETALLADA DESCRIPCIÓN DEL INVENTO

Definiciones

----- **(32) –** Los siguientes términos pretenden tener los sentidos presentados más abajo en este documento y son útiles para el entendimiento de la descripción y para el pretendido marco del presente invento.----------

----- **(33) –** Al describir el invento, el cual puede incluir compuestos, composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y métodos de uso de dichos compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tendrán los siguientes sentidos a menos que se haya indicado de otro modo.- También deberá entenderse que cuando se describieron en el presente cualquiera de los restos o fracciones definidas más abajo, podrán ser sustituidas por una variedad de sustituyentes y que las respectivas definiciones Pretenden incluir los restos o fracciones sustituidas dentro de su marco como establecido más abajo.- A menos que se haya indicado de otro modo, el término “sustituido” ha de ser definido como establecido más abajo.- También deberá entenderse que los términos “grupos” y “radicales” pueden ser considerados en forma intertambiable cuando de usan en el presente.----------

----- **(34) –** El término “uno” podrá ser usado en el presente para referirse a uno o más de uno (por ejemplo, al menos uno) de los objetos gramaticales del término.- A vía de ejemplo “un análogo” significa un análogo o más de un análogo.----------

----- **(35) –** “Alquilo” significa hidrocarburo alifático lineal o ramificado con la cantidad de átomos de carbono especificada.- Grupos alquilo en particular, tienen de 1 a 8 átomos de carbono.- Más particularmente, alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.- Un grupo ulterior tiene de 1 a 4 átomos de carbono.- Ejemplos de grupos de cadena lineal incluyen metilo, etilo n-propilo, y n-butilo.- Ramificada significa uno o más grupos alquilo inferiores tales como metilo, etilo, propilo o butilo como adjuntado a una cadena lineal alquilo, y ejemplos de grupos de cadena ramificada incluyen isopropilo, iso-butilo, t-butilo y isoamilo.----------

----- **(36) –** “Alcoxi” refiere al grupo $–OR^{20}$, donde R^{20} es alquilo con la cantidad de átomos de carbono especificada.- Los grupos alcoxi en particular son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, y 1,2-dimetilbutoxi.- En particular, grupos alcoxi son alcoxi inferior, es decir, con entre 1 a 6 átomos de carbono.- Otros grupos alcoxi en particular tiene entre 1 y 4 átomos de carbono.----------

----- **(37) –** “Alquileno” se refiere a grupos radicales alqueno

divalentes que tienen una cantidad de átomos de carbono especifica, en particular teniendo 1 a 6 átomos de carbono y, más particularmente, 1 a 4 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada.- Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno (-CH_2-), etileno (-CH_2-CH_2-), o -$CH(CH_3)$- y similares.----------

----- **(38)** – "Alquenilo" se refiere a grupos hidrocarburo olefinicamente monovalentes (insaturados) con la cantidad de átomos de carbono especificada.- Alquelino en particular tiene de 2 a 8 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y teniendo, al menos 1 y particularmente 2 lugares de insaturación olefínica.- En particular los grupos alquenilo incluyen etenilo (-$CH=CH_2$), n-propenilo (-$CH_2CH=CH_2$), isopropenilo (-$C(CH_3)=CH_2$) y similares.----------

----- **(39)** – "Amino" refiere al radical – NH_2.----------

----- **(40)** – "Arilo" refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático madre.- En particular, arilo refiere a una estructura de anillo aromático, monocíclico o policíclico, con la cantidad de átomos del anillo especificada.- Específicamente, el término incluye grupos que incluyen de 6 a 10 miembros del anillo.- Cuando el grupo arilo es un

sistema de anillo monocíclico, preferentemente contiene 6 átomos de carbono.- En particular, los grupos arilo incluyen fenilo y naftilo.----------

----- **(41) –** "Cicloalquilo" refiere a una estructura de anillo hidrocarbilo no aromático, monocíclica o policíclica, con la cantidad de átomos del anillo especificada.- Un cicloalquilo pueda tener de 3 a 10 átomos de carbono y, en particular, de 3 a 7 átomos de carbono.- Dichos grupos cicloalquilo incluyen, a vía de ejemplo, estructuras de anillo único, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohetilo y cicloheptilo.----------

----- **(42) –** "Ciano" refiere al radical –CN.----------

----- **(43) –** "Halo" o "halógeno" refiere a fluoro (F), cloro (Cl), bromo (Br) y iodo (I).- Grupos halo particulares son tanto fluoro como cloro.----------

---- **(44) –** "Hetero" cuando es usado para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o en el grupo han sido reemplazados por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o sulfuro.- Hetero puede ser aplicado a cualesquiera grupos de hidrocarbilo descritos más arriba, tal como alquilo, por ejemplo heteroalquilo, cicloalquilo, por ejemplo heterocicloalquilo, arilo, por ejemplo heteroarilo y similares, teniendo de 1 a 4 y, particularmente, 1, 2 ó 3 heteroátomos,

más típicamente 1 ó 2 heteroátomos, por ejemplo un único heteroátomo.----------

----- **(45)** – "Heteroarilo" significa una estructura de anillo aromático, monocíclico ó policíclico fusionado, que incluye uno o más heteroátomos independientemente seleccionado de O, N y S y la cantidad de átomos del anillo especificada.- En particular, la estructura de anillo aromático puede tener de 5 a 9 miembros de anillo.- El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de cinco miembros o de seis miembros o una estructura bicíclica fusionada formada por anillos fusionados de cinco a seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros, o bien, a vía de otro ejemplo, dos anillos fusionados de cinco miembros.- Cada anillo podrá contener hasta cuatro heteroátomos típicamente seleccionados de nitrógeno, sulfuro y oxígeno.- Típicamente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 4 heteroátomos, más típicamente hasta 3 heteroátomos, más usualmente hasta 2, por ejemplo, un único heteroátomo.- En una realización, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo.- Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilos pueden ser básicos, como en el caso de una imidazola o piridina, o esencialmente no básico como en el caso de un nitrógeno de indola o pirrola.- En general, la cantidad de átomos de nitrógeno básicos en el grupo heteroarilo, incluyendo

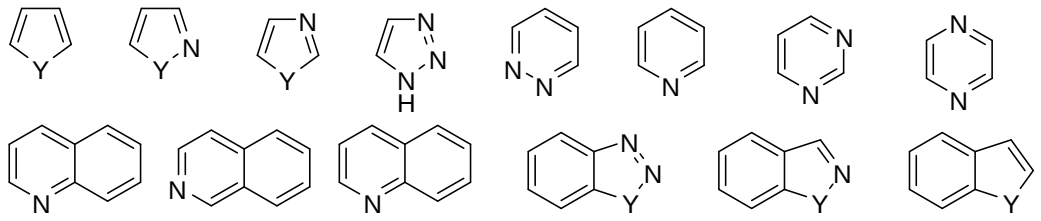
cualquier grupo amino sustituyentes del anillo, será menos de cinco.----------

----- **(46)** – ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos de cinco miembros incluyen, pero no están limitados a grupos pirrolilo, furanilo, tiofenilo, imidazolila, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.----------

----- **(47)** – Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos de seis miembros incluyen, pero no están limitados a piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.- En particular, ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos contienen un anillo de cinco miembros fusionado a otro anillo de cinco miembros que incluyen, pero no están limitados a imidazotiazolilo e imidazoimidazolilo.- Ejemplos en particular de grupos heteroarilos bicíclicos contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros, pero no están limitados a grupos benzfuranilo, benztiofenilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, isobenzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisoTiazolilo, isobenzofuranlilo, indolilo, isoindolilo, indolizinililo, purinilo (*por ejemplo* adenina, guanina), indazolilo, pirazolopirimidinilo, triazolopirimidinilo, y pirazolopiridinilo. Ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos conteniendo dos anillos fusionados de seis miembros incluyen,

pero no están limitados a grupos quinolinilo, isoquinolinilo, pyridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. En particular los grupos heteroarilos son aquellos derivados de tiofenilo, pirrolilo, benzotiofenilo, benzofuranilo, indolilo, piridinilo, quinolinilo, imidazolilo, oxazolilo y pirazinilo.----------

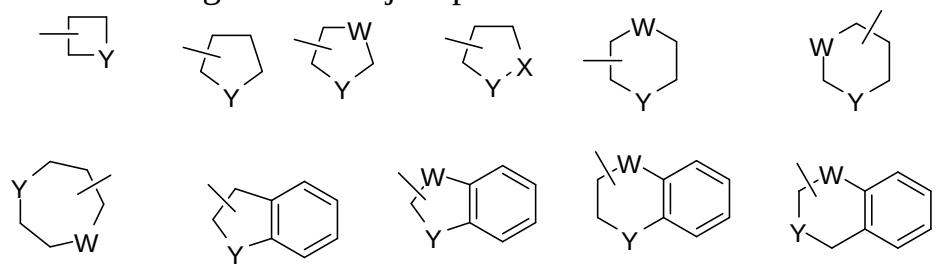
----- **(48)** – Ejemplos de heteroarilos representativos incluyen lo siguiente:----------



----- donde cada Y es seleccionada de >C(=O), NH, O and S.---

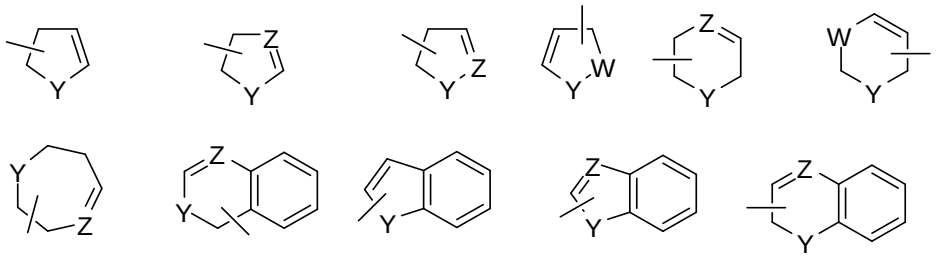
----- **(49)** – Como usado en el presente, el término “heterocicloalquilo” significa una estructura de anillo no aromático estable, monocíclica o policíclica, que incluye uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de O, N y S y la cantidad de átomos del anillo especificada.- La estructura de anillo no aromático puede tener de 4 a 10 miembros del anillo y, en particular de 4 a 7 miembros del anillo.- Un sistema de anillo heterocíclico fusionado puede incluir anillos carbocíclicos y necesita solamente incluir un anillo heterocíclico.- Ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no están limitados a morfolina, piperidina (por

ejemplo. 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo y 4-piperidinilo), pirrolidina (por ejemplo 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo y 3-pirrolidinilo), pirrolidona, piran, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofeno, dioxano, tetrahidropirano (por ejemplo 4-tetrahidro piranilo), imidazolina, imidazolidinona, oxazolina, tiazolina, 2-pirazolina, pirazolidina, piperazina, y N-alquil piperazinas tales como N-metil piperazina.- Otros ejemplos incluyen tiomorfolina y su S-óxido y S,S-dióxido (particularmente tieomorfolina).- Todavía otros ejemplos incluyen azetidina, piperidona, pirazona y N-alquil piperidinas, tales como N-metil piperidina.- Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo constan en los siguientes ejemplos ilustrativos:----------



----- donde cada W es seleccionado de CH_2, NH, O y S; y cada Y es seleccionado de NH, O, C(=O), SO_2, y S.----------

----- **(50)** – Como usado en el presente, el término “heterocicloalquenilo” significa un heterocicloalquilo, donde un enlace del anillo es reducido, por lo que el anillo comprende un enlace doble.- Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquenilo constan en los siguientes ejemplos ilustrativos:----------



----- donde cada Z es =CH- o =N-; W es seleccionado de -CH_2-, -NH-, -O- y –S-; y cada Y es seleccionada de –NH-, -O-, -C(=O)-, -SO_2-, y –S-.----------

----- **(51)** – “Hidroxilo” se refiere al radical –OH.----------

----- **(52)** – “Oxo” se refiere al radical –O.----------

----- **(53)** – “Sustituido” se refiere a un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son cada uno, independientemente reemplazados con el mismo o diferente sustituyente(s).---------

----- **(54)** – “Sulfo” o “ácido sulfónico” se refiere a un radical como –SO_3H.----------

----- **(55)** – “Tiol” se refiere al grupo –SH.----------

----- **(56)** – Como usado en el presente, el término “sustituido con uno o más” se refiere a uno de los cuatro sustituyentes.- En una realización se refiere de uno a tres sustituyentes.- En otras realizaciones se refiere a uno o dos sustituyentes.- En todavía otra realización se refiere a un sustituyente.----------

---- **(57)** – “Tioalcoxi” se refiere al grupo –SR^{20} donde SR^{20} tiene la cantidad de átomos de carbono especificada y, particularmente C_1-C_8 alquilo.- Grupos tioalcoxi particulares son tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, tiopentoxi, n-tiohexoxi, y 1-2-dimetiltiobutoxi.- Grupos tioalcoxi en particular son

tioalcoxi inferior, *es decir*, con entre 1 a 6 átomos de carbono.- Otros grupos alcoxi en particular tienen entre 1 y 4 átomos de carbono.----------

----- **(58)** – Una persona conocedora del arte de la síntesis orgánica reconocerá que la cantidad máxima de heteroátomos en un anillo heterocíclico químicamente posible y estable, ya sea aromático o no aromático, se determina mediante el tamaño del anillo, el grado de insaturación y la valencia de los heteroátomos.- En general, un anillo heterocíclico puede tener uno o cuatro heteroátomos, en la medida que el anillo heteroaromático sea químicamente posible y estable.----------

----- **(59)** – "Farmacéuticamente aceptable" significa aprobado o aprobable por una agencia reguladora Federal o de un Gobierno Estatal o de la correspondiente agencia en países que no sean los Estados Unidos, o que esté listada en la Farmacopea de los Estados Unidos u otras farmacopeas generalmente reconocidas para el uso en animales y, más particularmente, en humanos.----------

----- **(60)** – "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto del invento que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto madre.- En particular, dichas sales no tóxicas pueden ser sales de adición de ácidos inorgánicos u orgánicos y sales de adición de base.- Específicamente, dichas sales

incluyen: **(1)** – las sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; - o bien, formados con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-ene-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tertiario butilacético, ácido lauril sufúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; - o bien – **(2)** – sales formadas cuando un protón acídico presente en el compuesto madre tanto es reemplazado por un ión de metal, por ejemplo, un metal alcali, un ión térreo alcalino o un ión de aluminio; - o bien coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, n-metilglucamina y similares.- Las sales

además incluyen, solamente a vía de ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilaminamonio y similares; - y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, las sales de los ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato y similares.- El término "cation farmacéuticamente aceptable" se refiere a un contra-ion catiónico aceptable de un grupo funcional acídico.- Dichos cationes son ejemplificados por cationes de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilaminoamonio y similares.

----- **(61) –** "Vehículo farmaceúticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual un compuesto del invento es administrado.----------

----- **(62) –** "Profármacos" se refiere a compuestos, incluyendo derivados de los compuestos del invento que tienen grupos escindibles y se convierten por solvólisis ó bajo condiciones fisiológicas, los compuestos del invento que son farmacéuticamente activos *in vivo*.- Dichos ejemplos incluyen, pero no están limitados a derivados de éster colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares.----------

----- **(63) –** "Solvato" se refiere a formas del compuesto que están asociadas con un solvente, usualmente mediante una reacción de solvólisis.- Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno.- Los solventes convencionales incluyen agua,

etanol, ácido acético y similares.- Los compuestos del invento pueden ser preparados, por ejemplo en forma cristalina y pueden ser solvatados o hidratados.- Solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos y además incluyen tanto solvatos estoiquimétricos y solvanos no estoiquiométricos.- En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislación, por ejemplo, cuando uno o más moléculas solventes son incorporadas en el enrejado de cristal del sólido cristalino.- "Solvato" acompasa tanto la fase de la solución como los solvatos aislables.- Solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.----------

----- **(64)** – "Sujeto" incluye humanos.- Los términos "humano", "paciente" y "sujeto" son usados en forma indistinta en el presente instrumento.----------

----- **(65)** – "Cantidad efectiva" significa la cantidad de un compuesto del invento que, cuando es administrado a un sujeto para el tratamiento de una enfermedad, es suficiente para efectuar el tratamiento de la enfermedad.- la "cantidad efectiva" puede variar, dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y de la edad, peso, etc., del sujeto a ser tratado.----------

----- **(66)** – "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o desorden, por ejemplo, causando al menos uno de los

síntomas clínicos de la enfermedad no para desarrollar en un sujeto que puede ser expuesto a un agente que causa la enfermedad, o predispuesto a la enfermedad con antelación al comienzo de la enfermedad.---------- **(67) –** El término "profilaxis" se refiere a "prevención" y se refiere a una medida o procedimiento cuyo propósito es prevenir, más que tratar o curar una enfermedad.- Ejemplos no limitativos de medidas profilácticas pueden incluir la administración de vacunas; - la administración de heparina de bajo peso molecular a pacientes del hospital en riesgo de trombosis debido a, por ejemplo, inmovilización; - y la administración de un agente anti-palúdico tal como cloroquina, antes de una visita a una región geográfica donde la malaria es endémica o el riesgo de contraer malaria es alto.---------- **(68) –** "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad o desorden se refiere, en una realización, a la mejora de la enfermedad o desorden (por ejemplo, deteniendo la enfermedad o reduciendo la manifestación, extensión o severidad o gravedad de, al menos, uno de los síntomas clínicos de la misma).- En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar, al menos, un parámetro físico, el cual no puede ser discernible por el sujeto.- En todavía otra realización "tratar" ó "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o desorden, tanto físicamente

(por ejemplo la estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo la estabilización de un parámetro físico), o ambas.- En otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a la desaceleración de la progresión de la enfermedad.----------

----- **(69)** – Como utilizado en el presente, el término “enfermedades inflamatorias” se refiere al grupo de condiciones, incluyendo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis idiopática juvenil, soriasis, artritis psoriásica, enfermedad alérgica de las vías aéreas (por ejemplo asma, rinitis), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ó (COPD, por sus siglas en inglés), enfermedades inflamatorias del intestino (por ejemplo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), estados de la enfermedad que impulsa la endotoxina (por ejemplo, complicaciones luego del by-pass quirúrgico o los estados de la endotoxina crónica contribuyendo a, por ejemplo, la falla cardiaca crónica) y enfermedades relacionadas que involucran el cartílago, tal como la de las articulaciones.- Particularmente, el término se refiere la artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad crónica de las vías aéreas (por ejemplo asma), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las enfermedades inflamatorias del intestino.- Más particularmente, el término se refiere a la artritis reumatoide y a la osteoartritis (OA).- Más

particularmente el término se refiere a la osteoartritis (OA).---------- **(70)** – Como utilizado en el presente, el término “enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago” incluye condiciones tales como la osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpatética del reflejo, algodistrofia, acondroplasia, enfermedad de Paget, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, sarcoidosis, amilosis, hidartrosis, enfermedad periódica, espondilitis reumatoide, formas endémicas de artritis tales como osteoartritis deformante endémica, enfermedad de Mseleni y enfermedad Handigodu; - degeneración resultante de la fibromialgia, eritematosus lupus sistémica, escleroderma y espondilitis aquilosante.- Más particularmente, el término se refiere a osteoartritis (OA).---------- **(71)** – “Compuesto(s) del invento” y expresiones equivalentes se entienden como que abarcan los compuestos de la(s) Fórmula(s) como descritas en el presente, cuya expresión incluye las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, por ejemplo hidratos y los solvatos de las sales farmacéuticamente aceptables cuando el contexto así lo permite.- Similarmente, la referencia a intermediarios, ya sea

o no que ellos mismos sean reivindicados, se refiere a que abarca sus sales y solvatos cuando el contexto así lo permita.---------- **(72)** – Cuando se hace referencia aquí a los rangos, por ejemplo pero sin limitación, C_{1-8} alquilo, la citación de un rango deberá ser considerada como una representación de cada miembro de dicho rango.---------- **(0073)** – Otros derivados de los compuestos de este invento tienen actividad en ambos de sus ácidos y formas derivadas de ácido, pero en la forma sensible de ácido, asiduamente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad del tejido o liberación retardada en el organismo del mamífero (Bundgaard, 1985).- Las profármacos incluyen derivados de ácidos bien conocidos para los conocedores del arte, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido madre con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto del ácido madre con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido, o anhídridos mezclados.- Ésteres alifáticos simples o aromáticos, amidas y anhídridos derivados de grupos acídicos pendientes en los compuestos de este invento son profármacos particularmente útiles.- En algunos casos, es deseable preparar profármacos tipo doble éster tal como ésteres alquil(aciloxi) ó alquilésteres (alcoxicarbonil)oxi).- Profármacos particulares son los alquil C_{1-8}, alquenil C_{2-8}, aril opcionalmente sustituido

y ésteres (C_{6-10}aril)-(C_{1-4})alquilo) de los compuestos del invento.----------

----- **(74)** – como utilizado en el presente, el término “variante isotópica” se refiere a un compuesto que contiene proporciones no naturales de isótopos en uno o más de los átomos que constituyen dicho compuesto.- Por ejemplo, una “variante isotópica” de un compuesto puede contener uno o más isótopos no radioactivos, tal como, por ejemplo, duterium (^{2}H ó D), carbono-13(^{13}C), nitrógeno-15(^{15}N) o similares.- Quedará entendido que, en un compuesto donde se realiza la sustitución del isótopo, los siguientes átomos, cuando están presentes, pueden variar, de modo que, por ejemplo, cualquier hidrógeno puede ser ^{2}H/D, cualquier carbono puede ser ^{13}C, o cualquier nitrógeno puede ser ^{15}N y que la presencia y ubicación de los átomos podrán ser determinados para los conocedores del arte.- Asimismo, el invento puede incluir la preparación de variantes isotópicas con radioisótopos, en la instancia, por ejemplo, cuando los compuestos resultantes pueden ser usados para drogas y/o para estudios de distribución del tejido sustrato.- Los isótopos radioactivos tritium, por ejemplo, ^{3}H y carbono-14, por ejemplo ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su fácil incorporación y medios rápidos de detección.- Además, los compuestos pueden ser preparados para ser sustituidos con isótopos que emiten

positron, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15o} y ^{13}N, podrían ser útiles en estudios de Topografía de Emisión Positron (PET) para examinar la ocupación o capacidad del receptor del sustrato.---------- **(75) –** Todas las variantes isotópicas de los compuestos provistos en el presente, radioactivos o no, están destinados a ser acompasados dentro del marco del invento.---------- **(76) –** También queda entendido que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o en la secuencia del enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio, son llamados "isómeros".- Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio, son llamados "esteroisómeros".---------- **(77) –** Los esteroisómeros que no son imágenes de espejo de uno con respecto al otro, son llamados "diastereómeros" y aquellos que son imágenes de espejo no superponibles de cada uno sobre el otro, son llamados "enantiómeros".- Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está enlazado a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros.- Un enantiómero puede estar caracterizado por la configuración absoluta de su centro asimétrico y es descrito por las reglas de secuencia R y S de Chan y Prelog, o por la manera en la cual la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designan como dextrorotatorio o levorotatorio (por ejemplo como isómeros (+) ó (-), respectivamente).-

Puede existir un compuesto quiral tanto como un enantiómero individual como una mezcla de los mismos.- Una mezcla conteniendo proporciones iguales de enantiómeros es llamada una “mezcla racémica”.----------

----- **(78)** – “Tautómeros” se refiere a compuestos que son formas intertambiables de la estructura de un compuesto en particular y que varían en el desplazamiento de los átomos de hidrogeno y en los electrones.- Por lo tanto, dos estructuras pueden estar en equilibrio a través del movimiento de electrones л y un átomo (normalmente H).- Por ejemplo, los enoles y los cetonas son tautómeros debido a que ellos son rápidamente intertonvertidos mediante tratamiento tanto con ácido como con base.- Otro ejemplo de tautomerismo son las formas aci-y-nitro del fenilnitrometano, que son así mismo formadas mediante tratamiento con ácido como con base.-------

----- **(79)** – Las formas tautoméricas puede ser relevantes para el logro de la reactividad química y actividad biológica óptimas de un compuesto de interés.----------

----- **(80)** – Los compuestos del invento pueden poseer uno o más centros asimétricos; - por lo tanto, dichos compuestos pueden ser producidos como esteroisómeros indiviales (R)-ó-(S) o como mezclas de los mismos.----------

----- **(81)** – A menos que se haya indicado de otro modo, la descripción o nombre de un compuesto en particular en la

memoria descriptiva o en las reivindicaciones está destinada para incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicos u otros de los mismos.- Los métodos para la determinación de la estéreo-química y la separación de los estereoisómeros son bien conocidas en el arte.----------

----- **(82)** – Se apreciará que los compuestos del invento pueden ser metabolizados para rendir metabolitos biológicamente activos.----------

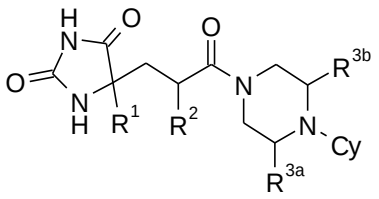
EL INVENTO

----- **(83)** – El presente invento está basado en la identificación de nuevos compuestos de hidantoina que pueden ser útiles para la profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucren la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.- En un aspecto particular, los compuestos del invento son inhibidores de ADAMTS-5.----------

----- **(84)** – El presente invento también provee métodos para la producción de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos y métodos para las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, administrando los compuestos del invento.----------

----- **(85)** – Por consiguiente, en un primer aspecto del invento,

se provee un compuesto del invento que tiene una Fórmula (I):----------



I

----- donde:----------

----- R^1 es:----------

----- H, ----------

----- C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados, ----------

----- C_{3-7} monociclo cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados, -------

----- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, comprendiendo de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más C_{1-4} alquilo, $–C(=O)C_{1-4}$ alquilo, o $–C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, independientemente seleccionados, ----------

----- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de los grupos R^5 independientemente seleccionados, ----------

----- fenilo fusionado a un heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, cuyo

heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más =O; ---------- o bien ---------- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados; ---------- R^2 es independientemente seleccionado de:---------- H, ---------- OH, ---------- C_{1-4} alcoxi, y ---------- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un ---------- OH, ---------- CN, ---------- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo, ó ---------- un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más C_{1-4} alquilo independientemente seleccionados; ---------- cada R^{3a} y R^{3b} es independientemente seleccionado de:---- H; - y ---------- C_{1-4} alquilo; ---------- Cy es:---------- arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6

independientemente seleccionados; ----------
----- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados; ----------
----- R^4 es: ----------
----- halo; ----------
----- OH; ----------
----- CN; ----------
----- C_{1-4} alquilo; ----------
----- C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con uno de C_{1-4} alcoxi o fenilo; ----------
----- C_{1-4} tioalcoxi; ----------
----- heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O, opcionalmente sustituidos con uno o más halo o $C(=O)OC_{1-4}$alquilo independientemente seleccionados; ----------
----- fenilo, ----------
----- $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, ----------
----- $-C(=O)OR^{7a}$, ----------
----- $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$, ----------
----- $-NHC(=O)OR^{7d}$, ----------

----- -NHC(=O)R^{7e}, o bien ----------

---- -$NR^{8a}R^{8b}$; ----------

----- cada R^5 es: ----------

----- halo, ----------

----- OH, ----------

----- CN, ----------

---- C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más halo, independientemente seleccionado, -$NR^{9a}R^{9b}$, o -C(=O)$NR^{9c}R^{9d}$, ----------

----- C_{1-4} alcoxi independiente sustituido con uno de -$NR^{9e}R^{9f}$, o bien - –$S(=O)_2C_{1-4}$ alkil;----------

----- cada R^6 es ----------

----- halo, ----------

----- -CN, ----------

---- -NO_2, ----------

---- -CH_3, ----------

--- heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más halo independientemente seleccionados, C_{1-4}alquilo, C_{1-4} alcoxi, o bien ----------

----- -$NR^{9g}R^{9h}$; ----------

----- cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, o R^{7e} es:----------

----- H, o bien ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno de OH, o C_{1-4} alcoxi;----------

----- cada uno de R^{8a} or R^{8b} es independientemente seleccionado de:----------

---- H, - y ----------

---- C_{1-4} alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más de OH, C_{1-4} alcoxi, o fenilo, independientemente seleccionados;----------

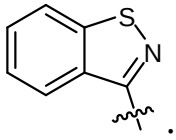
----- cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, y R^{9h} es independientemente seleccionado de H, y C_{1-4} alquilo;----------

----- o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato de la misma; - o un metabolito biológicamente activo del mismo; ----------

----- siempre que:----------

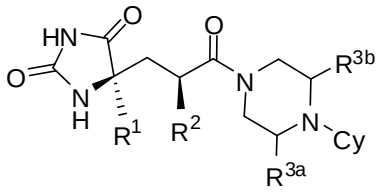
----- R^1, y R^2 no sean simultáneamente H; - y ----------

----- Cuando R^1 es Me, entonces no es Cy; ----------



.

----- **(86)** – En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con la Fórmula II:----------



II

----- donde R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, y Cy son como se definen más arriba.----------

----- **(87)** – En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es H.----------

----- **(88)** - En otra realización en particular, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es C_{1-4} alquilo.- En una realización en particular, R^1 es Me, Et, Pr, iPr, ó tBu. En todavía otra realización en particular, R^1 es Me, ó Et.----------

----- **(89)** – En otra realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados. En otra realización, R^1 es Me, ó Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados. En una realización en particular, R^1 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 independientemente seleccionados. En otra realización en particular, R^1 es Me, ó Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 independientemente seleccionados. En otra realización en particular, R^1 es C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo R^4. En otra realización más particular, R^1 es Me, ó Et, siendo cada uno de ellos sustituido por uno del grupo R^4.----------

----- **(90) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico. En una realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En una realización más particular, R^1 is ciclopropilo.----------

----- **(91) –** en otra realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados. En otra realización, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados. En una realización particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 independientemente sustituidos. En otra realización particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, siendo cada uno de ellos sustituido con uno, dos o tres grupos R^4 independientemente sustituidos. En una realización en particular, R^1 es C_{3-7} cicloalquilo monocíclico sustituido con un grupo R^4. En otra realización más particular, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, siendo cada uno de ellos sustituido con un grupo R^4.----------

----- **(92) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es halo, OH, y

CN. En una realización más particular, cada uno de R^4 es independientemente seleccionado de F, Cl, OH, y CN.---------- **(93) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es C_{1-4} alquilo. En una realización en particular, R^4 es -CH_3, -CH_2CH_3, ó –$CH(CH_3)_2$. en otra realización más particular, R^4 es -CH_3.---------- **(94) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi. En una realización en particular, R^4 es OMe, OEt, ó OiPr. En una realización más particular, R^4 es OMe.---------- **(95) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi, sustituido con uno de C_{1-4} alcoxi, ó fenilo. En una realización en particular, R^4 es OMe, OEt, ó OiPr, siendo cada uno de los cuales sustituido con uno de C_{1-4} alcoxi, ó fenilo. En una realización más particular, R^4 es C_{1-4} alcoxi sustituido con uno de OMe, OEt, ó fenilo. En otra realización más particular, R^4 es OMe, OEt, ó OiPr, siendo cada uno de los mismos sustituidos con uno de OMe, OEt, ó fenilo. En una realización más particular, R^4 es –OCH_2-CH_2-OCH_3, –OCH_2-Ph.---------- **(96) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es C_{1-4} tialoaloxi. En una realización en particular, R^4 es –SCH_3, ó –SCH_2CH_3. En una realización más particular, R^4 es –SCH_3.----------

----- **(97)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es heteroalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O.- En una realización particular, R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o diaxanilo.- en una realización en particular, R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo ó morfolinilo.----------

----- **(98)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O, sustituido con uno o más de halo, $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo. En una realización en particular, R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O, sustituido con uno o más de F, Cl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, or $-C(=O)OC(CH_3)_3$ independientemente seleccionados.- En otra realización en particular R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo ó dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos o tres de F, Cl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, or $-C(=O)OC(CH_3)_3$

independientemente seleccionados.- En una realización más particular, R^4 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O, sustituidos con uno de F, Cl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, o bien $-C(=O)OC(CH_3)_3$. En otra realización en particular, R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno de F, Cl, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, ó $-C(=O)OC(CH_3)_3$. En una realización más particular, R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, ó morfolinilo, cada uno de los cuales está sustituido con uno, dos ó tres de F, Cl, independientemente seleccionados. En otra realización en particular, R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, ó morfolinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno de $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, ó $-C(=O)OC(CH_3)_3$.----------

----- **(99) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es fenilo.---------

----- **(100) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es0000000 $-S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo. En una realización en particular, R^4 es $-S(=O)_2CH_3$, ó $-S(=O)_2CH_2CH_3$.----------

----- **(101) -** En una realización, un compuesto del invento está

de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es -C(=O)OR^{7a}, y R^{7a} es como previamente descrito. En una realización en particular, R^{7a} es H. En otra realización en particular, R^{7a} es C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización en particular, R^{7a} es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En una realización más particular, R^{7a} es Me, Et, iPr ó tBu. En otra realización más particular, R^{7a} es Me, Et, iPr ó tBu, cada una de las cuales es sustituida con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía otra realización más particular, R^{7a} es Me, Et, iPr ó tBu, cada una de las cuales es sustituida con uno de OH, -OCH_3. En una realización más particular, R^4 es -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, ó -C(=O)$OC(CH_3)_3$.---------- **(102) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es -C(=O)$NR^{7b}R^{7c}$, y cada uno de R^{7b} ó R^{7c} es como previamente descrito. En otra realización en particular, R^{7b} y R^{7c} son H. En otra realización en particular, uno de R^{7b} ó R^{7c} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización particular, uno de R^{7b} ó R^{7c} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía otra realización en particular, R^{7b} y R^{7c} son C_{1-4} alquilo. En otra realización en particular, uno de R^{7b} ó R^{7c} es H, y el otro es Me, Et, iPr ó tBu. En otra realización más particular, uno de R^{7b} ó R^{7c} es H, y el otro es Me, Et, iPr or tBu, cada uno de los cuales es sustituido con

uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía otra realización más particular, uno de R^{7b} o R^{7c} es H, y el otro es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, $-OCH_3$. En una realización más particular, R^4 es $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_2$-OH, o bien $-C(=O)NHCH_2CH_2$-OCH_3.----------

----- **(103) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es $-NHC(=O)OR^{7d}$, y R^{7d} es como previamente descrito. En una realización en particular, R^{7d} es H. En otro realización en particular, R^{7d} es C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización particular, R^{7d} es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En una realización más particular, R^{7d} es Me, Et, iPr o tBu. En otra realización más particular, R^{7d} es Me, Et, iPr o tBu, siendo cada uno de los cuales sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía otra realización más particular, R^{7d} es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, $-OCH_3$. en una realización más particular, R^4 es $-NHC(=O)OCH_3$, $-NHC(=O)OCH_2CH_3$, o $-NHC(=O)OC(CH_3)_3$.----

----- **(104) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es $-NHC(=O)R^{7e}$, y R^{7e} es como previamente descrito.- En una realización en particular, R^{7e} es H. En otra realización en particular, R^{7e} es C_{1-4} alquilo. En todavía otra, R^{7e} es C_{1-4} alquilo sustituido con

uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía una realización más particular, R^{7e} es Me, Et, iPr o tBu. En otra realización más particular, R^{7e} es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi. En todavía otra realización más particular, R^{7e} es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, $-OCH_3$. En una realización más particular, R^4 es $-NHC(=O)CH_3$, $-NHC(=O)CH_2CH_3$, o $-NHC(=O)C(CH_3)_3$.----------

----- **(105) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^4 es $-NR^{8a}R^{8b}$, y cada uno de R^{8a} o R^{8b} es como previamente descrito. En una realización en particular, R^{8a} y R^{8b} son H. En otra realización en particular, uno de R^{8a} o R^{8b} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización en particular, uno de R^{8a} o R^{8b} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi, o fenilo. En todavía otra realización en particular, R^{8a} y R^{8b} son C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización más particular, uno de R^{8a} o R^{8b} es H, y el otro es Me, Et, iPr o tBu. En otra realización en particular, uno de R^{8a} o R^{8b} es H, y el otro es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi, o fenilo. En todavía otra realización, uno de R^{8a} o R^{8b} es H, y el otro es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, $-OCH_3$, o fenilo. En todavía otra realización más particular, R^4

es $–NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2$Fenil, o $-NHCH_2CH_2-OCH_3$.----------

----- **(106) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S. En otra realización en particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo. En una realización más particular, R^1 es azetidinilo.----------

----- **(107) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S. sustituidos con uno o más de C_{1-4} alquilo, $–C(=O)C_{1-4}$ alquilo, o $-C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, independientemente seleccionados. En otra realización, R^1 azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de C_{1-4} alquilo, $–C(=O)C_{1-4}$ alquilo, o $–C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, independientemente seleccionados. En una realización en particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende 1 a 2 heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O, y S. sustituidos con uno o más de C_{1-4} alquilo, –C(=O)C_{1-4} alquilo, o -C(=O)OC_{1-4} alquilo. En otra realización en particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno de C_{1-4} alkil, –C(=O)C_{1-4} alquilo, o –C(=O)OC_{1-4} alquilo. En una realización en particular, R^1 es heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S. sustituidos con uno o más de -CH_3, –C(=O)CH_3, o -C(=O)O$C(CH_3)_3$. En otra realización en particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de -CH_3, –C(=O)CH_3, –C(=O)OCH_3, o –C(=O)O$C(CH_3)_3$. En todavía otra realización particular, R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, o dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno de -C(=O)CH_3, -C(=O)OCH_3, o –C(=O)O$C(CH_3)_3$.----------

(108) - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es fenilo.----------

(109) - En otra realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es fenilo

sustituido con uno o más de los grupos R^5 independientemente seleccionados.- En una realización en particular, R^1 es fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos R^5 independientemente seleccionados. En otra realización en particular, R^1 es fenilo sustituido con uno del grupo R^5.----------

(110) - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S.- En una realización en particular, R^1 es imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo.--------

(111) – En otra realización, un compuesto del invento está de acuerdo con la Fórmula I ó II, donde R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S sustituidos con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados.- En otra realización, R^1 is imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados.- En otra realización en particular, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S sustituidos con uno, dos, o tres grupos R^5 independientemente seleccionados.-

En otra realización en particular, R^1 es imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos o tres grupos R^5.- En una realización más particular, R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S sustituidos con un grupo R^5.- En otra realización más particular, R^1 is imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^5.----------

----- (**112).-** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 es halo, OH, o CN. En una realización en particular, R^5 es F, Cl, OH, o CN.----

---- (**113) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 es C_{1-4} alquilo. En una realización en particular, R^5 es Me, Et, or iPr.----------

----- **(114) –** En otra realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más de halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$, independientemente seleccionados, donde R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, o R^{9d} es como previamente descrito.- En otra realización, R^5 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de, halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$, independientemente seleccionados.- En una realización

particular, R^5 es C_{1-4} alquilo, sustituido con uno, dos o tres de halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independientemente seleccionados.- En otra realización en particular, R^5 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos o tres de, halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$.- En otra realización más particular, R^5 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de: halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. En otra realización más particular, R^5 es Me, or Et, cada una de los cuales es sustituido con uno de, halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. En una realización en particular, cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, o R^{9d} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et. En una realización más particular, R^5 es $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHMe$, o $-CH_2C(=O)NMe_2$.----------

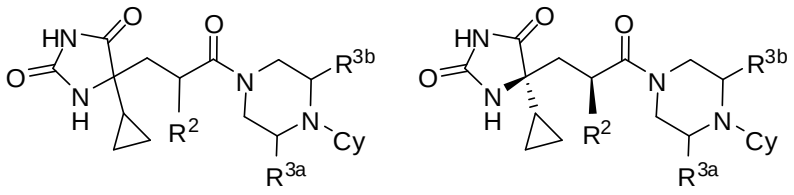
----- **(115) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 is C_{1-4} alcoxi. En una realización en particular, R^5 es -OMe, -OEt, o -OiPr.-------

----- **(116) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 es C_{1-4} alcoxi sustituido con un $-NR^{9e}R^{9f}$, donde R^{9e} son R^{9f} como previamente descrito. En otra realización, R^5 es -OEt, sustituido con un $-NR^{9e}R^{9f}$. En una realización, cada uno de R^{9e}, y R^{9f}, es independientemente seleccionado de H, Me, o Et. En una realización más particular, R^5 es $-OCH_2CH_2NH_2$,

-OCH_2CH_2NHMe, o -$OCH_2CH_2NMe_2$.----------

----- **(117)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas I ó II, donde R^5 es $–S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo. En una realización en particular, R^5 es $–S(=O)_2CH_3$.---

----- **(118)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas IIIa ó IIIb: ----------



IIIa o IIIb

----- donde R^2, R^{3a}, R^{3b}, y Cy son como descritos más arriba.--

----- **(119)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es H.----------

----- **(120)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es –OH.----------

----- **(121)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alcoxi. En una realización en particular, R^2 es –OMe, -OEt, o -OiPr. En una realización más particular, R^2 is –OMe.--

----- **(122)** - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alquilo. En una realización en particular, R^2 es Me, Et,

o iPr. En una realización más particular, R^2 es Me, o Et.----------

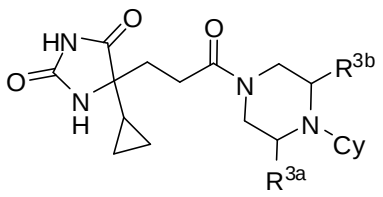
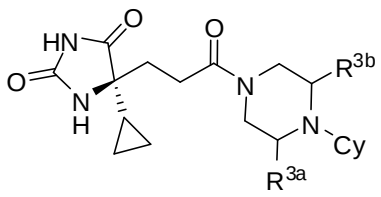
(123) - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, o CN. En una realización en particular, R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno de OH, o CN. En todavía otra realización en particular, R^2 es $–CH_2$-OH, o $-CH_2$-CN.----------

(124) - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con un fenilo.- En otra realización, R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con un fenilo. En una realización en particular, R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de -OMe, -OEt, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con un fenilo.- En otra realización en particular, R^2 es Me, o Et, cada una de las cuales es sustituida con uno de –OMe, -OEt, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con un fenilo. En una realización más particular, R^2 es $–CH_2OCH_3$, $–CH_2OCH_2CH_3$, $–CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, o $-CH_2OCH_2$Fenilo.----------

(125) - En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I a IIIb, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1 o 2 heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-4} alquilo, independientemente sustituido. En otra realización R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1 o 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-4} alquilo independientemente seleccionado.- En una realización en particular, R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-4} alquilo, independientemente seleccionado. En otra realización en particular, R^2 es Me o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más, independientemente seleccionado, de C_{1-4} alquilo. En una realización más particular, R^2 es C_{1-4} alquilo, sustituido con un imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido por uno o más, independientemente seleccionado, de C_{1-4} alquilo.- En otra realización particular, R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más de Me, o Et, independientemente seleccionado.----------

----- **(126) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas IVa o IVb:----------

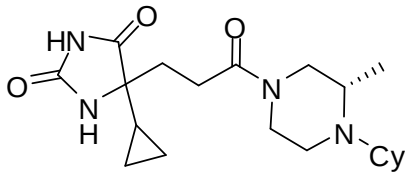
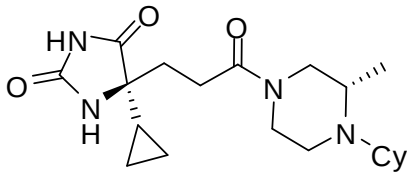



IVa o IVb

----- donde R^{3a}, R^{3b}, X, y Cy son como descritos más arriba.----------

----- **(127) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas IVa o IVb donde R^{3a}, y R^{3b} ambos son H. En otra realización, uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo. En una realización en particular, uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro es Me, o Et. En una realización más particular, uno de R^{3a} y R^{3b} es H, y el otro es Me, o Et. En una realización más articular, uno de R^{3a} and R^{3b} is H, y el otro es Me. En otra realización más particular, R^{3a} y R^{3b} ambos son Me.----------

----- **(128) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas Va o Vb:----------

Va o Vb

----- donde Cy es como descrito más arriba.----------

----- **(129) -** En una realización, un compuesto del invento está

de acuerdo con cualquiera de las Formulas 1-Vb, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 a 10 miembros.- En una realización particular, Cy es fenilo o naftilo.- En una realización más particular, Cy es fenilo.---------- **(130) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 a 10 miembros sustituido con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados.- En otra realización, Cy es fenilo, o naftilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados.- En una realización en particular, Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 a 10 miembros sustituido con uno, dos o tres grupos R^6 independientemente seleccionados.- En otra realización, Cy es fenilo, o naftilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos o tres grupos R^6 independientemente seleccionados.- En una realización más particular, Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6 a 10 miembros sustituido con un grupo R^6 independientemente seleccionado.- En otra realización, Cy es fenilo, o naftilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^6 independientemente seleccionados.----- **(131) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros,

comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.- En una realización en particular, Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinyilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo. En una realización más particular, Cy es piridinilo.----------

----- **(132) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S sustituidos con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados.- En otra realización, Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinyilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados. En una realización, Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5 a 10 miembros comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S sustituidos con uno, dos o tres grupos R^6 independientemente seleccionados.- En otra realización, Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinyilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo, cada uno de los cuales es

sustituido con uno, dos o tres grupos R^6. En una realización más particular, Cy es un heteroarilo monocíclico de 5 a 10 miembros comprendiendo 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S sustituidos con un grupo R^6.- En otra realización, Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinyilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo, cada uno de los cuales es sustituido con un grupo R^6.----------

----- **(133) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde R^6 es halo, -CN, o $-NO_2$. En una realización particular, R^6 es F, Cl, -CN, o $-NO_2$.----------

----- **(134) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde R^6 es $-CH_3$.----------

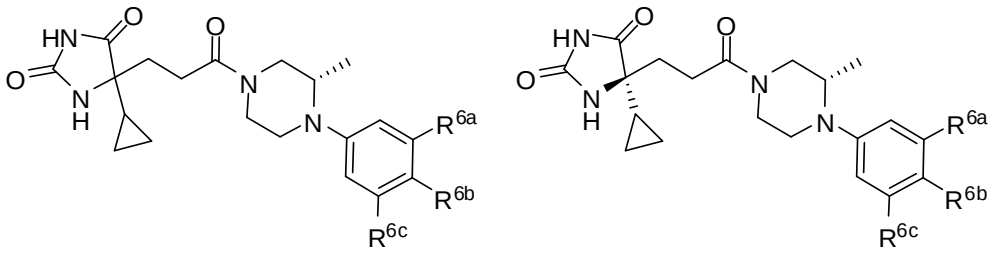
----- **(135) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi independientemente seleccionado.- En otra realización, R^6 is pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o

pirimidinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno o más de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, independientemente seleccionados.- En una realización en particular, R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi independientemente seleccionado.- En otra realización, R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi.- En una realización más particular, R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi.- En otra realización, R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi.- En una realización más particular, R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres, seleccionados independientemente de F, Cl, Me, Et, -OMc, ó –OEt.- En otra

realización más particular, R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, o pirimidinilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido con uno, dos o tres de F, Cl, Me, Et, -OMc, ó –OEt.----------

----- **(136) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con cualquiera de las Fórmulas I-Vb, donde R^6 es -$NR^{9g}R^{9h}$, donde R^{9g} y R^{9h} son como previamente descritos.- En una realización en particular, R^{9g} y R^{9h} ambos son H. En otra realización en particular, R^{9g} y R^{9h} ambos son C_{1-4} alquilo. En todavía otra realización en particular, uno de R^{9g} y R^{9h} es H, y el otro es C_{1-4} alquilo. En una realización más particular, R^6 es $–NH_2$, -NHMe, o $–NMe_2$.----------

----- **(137) –** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas VIa ó VIb:----------



VIa o VIb

----- donde uno de R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} es independientemente selaccionado de H, halo, -CN, y $–CH_3$.----------

----- **(138) -** En una realización, un compuesto del invento está de acuerdo con las Fórmulas VIa ó VIb, donde cada uno de

R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, halo, y $–CH_3$. En todavía una realización más particular, cada uno de R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, Cl, y $–CH_3$.----------

---- **(139) –** En otra realización en particular, un compuesto del invento de acuerdo con las Fórmulas VIa ó VIb, donde R^{6b} es H, y cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, halo, y $–CH_3$. En una realización en particular, R^{6b} es H, y cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, Cl, y $–CH_3$. En una realización más particular, R^{6b} es H, y cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, y Cl.----------

----- **(140) -** En otra realización en particular, un compuesto del invento de acuerdo con las Fórmulas VIa ó VIb, donde R^{6a} es H, y cada uno de R^{6b}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, halo, y $–CH_3$. En una realización en particular, R^{6a} es H, y cada uno de R^{6b}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, Cl, y $–CH_3$. En una realización más particular, R^{6a} es H, y cada uno de R^{6b}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, y Cl.----------

----- **(141) -** En una realización, un compuesto del invento es seleccionado de:----------

---

----- Cpd 1 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 2 5-[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 3 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 4 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 5 5-[3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 6 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 7 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 8 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 9 5-[3-[4-(2-naftil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 10 5-[3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona,----------

----- Cpd 11 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 12 5-metil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 13 5-[3-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 14 5-[3-[4-(6-isoquinolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 15 5-[3-oxo-3-[4-(2-quinolil)piperazin-1-il]propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 16 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 17 5-[3-[4-(4-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 18 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 19 5-[3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 20 5-[3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 21 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 22 5-[3-[4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 23 5-[3-[4-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 24 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 25 5-[3-[4-(benzofuran-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 26 5-[3-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 27 (5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 28 5-[3-[4-(4-bromofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 29 2-[4-[3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-propanoil]piperazin-1-il]benzonitrilo,----------

----- Cpd 30 5-[3-[4-(2-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 31 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 32 5-isopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 33 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 34 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 35 5-ciclopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 36 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 37 5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 38 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 39 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 40 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 41 5-[3-[4-(2,3-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 42 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 43 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 44 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-dimetilaminoetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------

----- Cpd 45 5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 46 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 47 5-[3-[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 48 5-[3-[4-(3-bromofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 49 5-[3-[4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 50 5-[3-[4-[2-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 51 5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 52 5-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 53 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 54 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-isopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 55 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 56 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 57 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 58 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-dimetilaminoetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 59 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-Tiazol-2-ilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 60 5-[3-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 61 5-[3-[4-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 62 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 63 5-metil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 64 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 65 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 66 5-[3-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 67 5-[3-[4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 68 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 69 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 70 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 71 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutil-imidazolidina-2,4-diona,---------- Cpd 72 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclohexil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 73 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclohexil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 74 5-(4-clorofenil)-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 75 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-clorofenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 76 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 77 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 78 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 79 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 80 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)fenil]imidazolidina-2,4-diona,---------- ---- Cpd 81 5-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 82 5-[4-(dimetilaminometil)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 83 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(dimetilaminometil)fenil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 84 5-[3-[4-(5-fluoro-3-piridil)piperazin-1-il]-3-

oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 85 5-[3-[4-(5-cloro-3-piridil)piperazin-1-il]-3-
oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 86 5-[3-[4-(5-bromo-3-piridil)piperazin-1-il]-3-
oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 87 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 88 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 89 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)pipera-
zin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 90 5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-3-
oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 91 5-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 92 5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 93 5-[3-[4-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)pipera-
zin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, -------
----- Cpd 94 5-[3-[4-(4,5-difluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-
il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 95 5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-3-
oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 96 5-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-

3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 97 5-[3-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 98 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 99 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)
piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 100 5-[3-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 101 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 102 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 103 5-[3-[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 104 5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 105 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-
propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 106 5-ciclopropil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-
il)-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 107 5-tert-butil-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-
il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 108 5-tert-butil-5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)pipe-

razin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 109 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-ciclopentil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 110 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-ciclopentil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 111 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 112 5-[3-[4-(3-fluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 113 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 114 5-[3-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 115 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorofenil)piperazin-
1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 116 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)
piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 117 5-[3-[4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)piperazin-1-il]-
3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
---- Cpd 118 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-
propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidina-2,4-diona, ---------
----- Cpd 119 5-(dimetilaminometil)-5-[3-[4-(o-tolil)pipera-
zin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 120 5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-

3-oxo-propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 121 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 122 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 123 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 124 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 125 4-[4-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]benzonitrilo, ------ Cpd 126 5-[3-[4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 127 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 128 5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 129 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 130 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 131 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 132 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-[3-[4-(3-cloro-

fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 133 5-(5-cloro-2-metoxi-fenil)-5-[3-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 134 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 135 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 136 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 137 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 138 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 139 5-[3-[4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 140 5-[3-[4-(3,5-difluorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 141 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(m-tolil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 142 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 143 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, -----

----- Cpd 144 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 145 5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 146 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metoxifenil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 147 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 148 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 149 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 150 5-[3-[4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 151 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 152 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 153 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-oxoindolin-5-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 154 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[[2-metoxietil(metil)amino]metil]imidazolidina-2,4-diona, -----

----- Cpd 155 5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 156 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 157 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 158 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 159 (5R)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 160 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -

----- Cpd 161 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -

----- Cpd 162 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 163 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 164 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 165 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, -------

----- Cpd 166 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 167 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 168 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 169 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 170 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 171 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 172 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 173 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 174 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 175 5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 176 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---- Cpd 177 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-

metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 178 5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 179 5-[3-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 180 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 181 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 182 metil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetate, ---------- Cpd 183 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]ácido acético, ---------- Cpd 184 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3-clorofenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 185 5-ciclopropil-5-[3-[4-[2-(metilamino)fenil]-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 186 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 187 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-metoxietil)-acetamida, ----------

----- Cpd 188 tert-butil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetate, ----- Cpd 189 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)-acetamide, ---------- Cpd 190 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 191 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 192 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 193 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 194 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 195 3-[4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]piperazin-1-il]benzonitrilo, ---------- Cpd 196 5-(azetidin-3-il)-53-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ------

----- Cpd 197 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfaniletil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 198 tert-butil 4-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-metil]piperidina-1-carboxilato, ----------

----- Cpd 199 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-tetrahidropiran-4-il-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 200 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 201 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-hidroxi-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

---- Cpd 202 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 203 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 204 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 205 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 206 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 207 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 208 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(4-piperidilmetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 209 5-ciclopropil-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)fenil]-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 210 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 211 5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 212 (5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 213 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 214 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 215 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, --

----- Cpd 216 5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 217 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 218 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 219 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 220 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 221 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metoxiethoximetil)-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 222 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----

--- Cpd 223 N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]acetamide, ----------

----- Cpd 224 5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

Cpd 225 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 226 5-[3-[(S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 227 5-[3-[(3S)-4-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 228 5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 229 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 230 5-[3-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 231 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ------

----- Cpd 232 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 233 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 234 tert-butil 3-[4-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-

azetidina-1-carboxilate, ---------- Cpd 235 tert-butil N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbamato, ---------- Cpd 236 5-[2-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,---------- Cpd 237 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 238 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 239 tert-butil 3-[4-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]azetidina-1-carboxilate, ---------- Cpd 240 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 241 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 242 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 243 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-

2,4-diona, ---------- ----- Cpd 244 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 245 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 246 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 247 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 248 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 249 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 250 5-[3-[4-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 251 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 252 5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-2-

metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluoropyrrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 253 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluoro-pirrolidin-1-il)metil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 254 4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il]-3-[(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)metil]-4-oxo-butanonitrilo, ---------- Cpd 255 (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 256 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 257 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4,6-dicloro-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 258 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 259 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 260 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 261 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-3-piridil)-

3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 262 5-[3-[(3S)-4-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 263 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 264 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 265 (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 266 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 267 5-[3-[4-(4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 268 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 269 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 270 5-[3-[(3S)-4-(3-bromofenil)-3-metil-piperazin-

1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- ----- Cpd 271 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 272 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorofenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 273 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, Cpd 274 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 275 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 276 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 277 5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 278 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 279 5-[3-[4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 280 5-[3-[(3S)-4-(benzofuran-7-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 281 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 282 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 283 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1-metil-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 284 5-[3-[(3S)-4-(4-cloropirimidin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 285 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropyridazin-3-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 286 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirazin-2-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 287 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 288 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-piridil)imidazolidina-2,4-diona, -----

----- Cpd 289 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-quinolil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 290 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 291 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-6-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 292 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 293 5-[3-[4-(3-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, -------

----- Cpd 294 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,

----

Cpd 295 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidi-na-2,4-diona, ----------

- Cpd 296 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indazol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---

----- Cpd 297 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 298 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-

diona, ----------
----- Cpd 299 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluoro-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 300 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---
----- Cpd 301 5-[3-[(3S)-4-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 302 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pyridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -------
----- Cpd 303 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, --
----- Cpd 304 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -------
----- Cpd 305 5-[3-[(3S)-4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 306 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 307 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 308 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 309 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 310 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 311 5-[3-[(3S)-4-(3-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 312 5-[3-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 313 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 314 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 315 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 316 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 317 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 318 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, Cpd 319 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 320 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, --

----- Cpd 321 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(2-metoxi-4-piridil)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 322 5-[3-[(3S)-4-[3-(5-cloro-3-piridil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 323 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 324 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(6-metil-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 325 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 326 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 327 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 328 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-4-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 329 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 330 5-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]piridina-3-carbonitrilo, ----- Cpd 331 (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 332 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-5-il-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 333 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-4-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -----

----- Cpd 334 3-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]-5-fluoro-benzonitrilo, ----------

----- Cpd 335 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[6-(trifluorometil)-3-piridil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 336 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metoxi-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 337 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilpirrolo[3,2-b]piridin-6-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 338 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 339 5-ciclopropil-5-[(2S)-2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 340 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 341 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-6-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 342 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 343 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 344 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 345 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, -------

----- Cpd 346 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 347 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, --

----- Cpd 348 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 349 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 350 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-diona, ----

----- Cpd 351 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-

piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 352 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 353 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,----- Cpd 354 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 355 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 356 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metoxi-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 357 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 358 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 359 5-[(2S)-3-[4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-etil-imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 360 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 361 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 362 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 363 5-[3-[(3S)-4-(5-cloro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 364 5-[3-[(3S)-4-(5-fluoro-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 365 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 366 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 367 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-4-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 368 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-pirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, -----

----- Cpd 369 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetiliso-xazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazo-lidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 370 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(1-isopropilpira-zol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazoli-dina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 371 5-metil-5-[(2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 372 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pirazin-2-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona,

----- Cpd 373 5-[3-[(3S)-4-(6-cloropyridazin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 374 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilpi-razol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 375 5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 376 5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(meto-ximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 377 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pyrimi-

din-5-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 378 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 379 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 380 5-(metoximetil)-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 381 5-[3-[(3S)-4-[3-(6-cloropyridazin-3-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 382 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 383 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 384 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 385 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-

1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 386 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 387 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(5-metilisoxazol-3-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 388 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 389 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 390 (5R)-5-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,---------- Cpd 391 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(dimetilamino)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 392 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(metilamino)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 393 (5R)-5-metil-5-[3-[4-(m-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------

----- Cpd 394 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-3-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 395 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metiloxazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 396 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 397 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 398 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(2,5-dimetilfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 399 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilazetidin-3-il)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 400 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 401 (5R)-5-[3-[4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 402 2-[4-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hydroxi-

etil)acetamida, ----------
----- Cpd 403 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-4-(3,5-difluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 404 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 405 5-{3-[(S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metil-imidazolidina-2,4-diona,---------- y ----------
----- Cpd 406 5-{3-[(S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona.----------
----- **(142)** – En otra realización, un compuesto del invento seleccionado de:----------
---- Cpd 407 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-3-oxo-propil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 408 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, -----
----- Cpd 409 5-ciclopropil-5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, ---------
----- Cpd 410 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----------
----- Cpd 411 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpi-

perazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 412 5-(3-((S)-4-(4-clorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 413 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 414 (R)-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 415 5-(benziloxymetil)-5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 416 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 417 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(hidroximetil)imidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 418 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 419 (R)-5-((S)-3-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 420 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----- Cpd 421 5-(3-((S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metilpipe-

razin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 422 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 423 5-(3-((S)-4-(3,5-dicloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 424 5-(2-(benziloxymetil)-3-(4-(3,5-diclorofenil)-piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 425 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 426 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-((2-metoxietoxi)metil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 427 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 428 5-(3-(4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 429 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 430 5-(3-((S)-4-(3,5-dicloro-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazo-

lidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 431 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 432 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 433 5-(3-(4-(3-cloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 434 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 435 5-(2-(4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)butil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 436 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 437 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 438 5-(2-(4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-carbonil)-3-metilbutil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 439 5-(3-(4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-il)-2-metoxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- ----- Cpd 440 5-(3-(4-(4,5-dicloro-2-metilfenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ----------

------ Cpd 441 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 442 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 443 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 444 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 445 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 446 5-(3-((S)-4-(3-clorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 447 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 448 5-(3-(4-(4-cloro-3,5-difluorofenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona, ------ Cpd 449 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-

piperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 450 5-(3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-il)-2-metoxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 451 5-(3-((S)-4-(3-cloro-5-fluorofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 452 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 453 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 454 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 455 (S)-5-{(S)-3-[(S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 456 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 457 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-

diona, ----------
----- Cpd 458 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
----- Cpd 459 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidina-2,4-diona,
----- Cpd 460 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-
diona, ----------
----- Cpd 461 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidina-2,4-
diona, ----------
----- Cpd 462 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-2,4-
diona, ----------
----- Cpd 463 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-
piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidina-
2,4-diona, ----------
----- Cpd 464 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidina-
2,4-diona, ----------
----- Cpd 465 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-pipe-
razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidina-2,4-
diona, ----------
----- Cpd 466 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-pipe-

razin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 467 5-[3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 468 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-isopropil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 469 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 470 (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 471 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-ácido acético, ---------- Cpd 472 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 473 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 474 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(difluorometil)-

fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 475 tert-butil 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoato, ---------- Cpd 476 (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-cloro-3-(fluorometil)-fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolina-2,4-diona, ---------- Cpd 477 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-ácido propanoico, ---------- Cpd 478 5-{3-[(S)-4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 479 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona, ---------- Cpd 480 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)-imidazolidina-2,4-diona,---------- y ---------- Cpd 481 5-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidina-2,4-diona.----------

---------- **(143)** – En una realización, un compuesto del invento no

es una variante isotópica.----------

----- **(144)** – En un aspecto, un compuesto del invento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente, está presente como base libre.----------

----- **(145)** – En un aspecto, un compuesto del invento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente, es una sal farmacéuticamente aceptable.----------

----- **(146)** - En un aspecto, un compuesto del invento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente, es un solvato del compuesto.----------

----- **(147)** - En un aspecto, un compuesto del invento de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas en el presente, es un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto.----------

----- **(148)** – Mientras los grupos especificados de cada realización han sido generalmente enumerados más arriba en forma separada, un compuesto del invento incluye uno en el cual varias o cada una de las realizaciones de la Fórmula de más arriba, así como otras fórmulas presentadas en este documento, es seleccionada de uno o más miembros o grupos en particular, designados respectivamente, para cada variable.- Por lo tanto, este invento está destinado a incluir todas las combinaciones de dichas realizaciones dentro de su marco.-----

----- **(149)** - Mientras los grupos especificados de cada

realización han sido generalmente enumerados más arriba en forma separada, un compuesto del invento podrá ser uno para el cual una o más variables (por ejemplo, grupos R) es seleccionada de una o más realizaciones de acuerdo con la(s) Fórmula(s) listadas más arriba.- Por lo tanto, el presente invento Pretende incluir todas las combinaciones de las variables de cualesquiera realizaciones reveladas dentro de su alcance.----------

----- **(150)** – Alternativamente, la exclusión de una o más de las variables especificadas de un grupo o de una realización, o combinaciones de los mismos, también está contemplada en el presente invento.----------

----- **(151)** – En ciertos aspectos, el presente invento provee profármacos y derivados de los compuestos de acuerdo con las fórmulas de más arriba.- Los profármacos son derivados de los compuestos del invento, los cuales tienen grupos metabólicamente escindibles y debido a la solvolisis o bajo condiciones fisiológicas se vuelven en los compuestos del invento, los que son farmacéuticamente activos, *in vivo*.- Dichos ejemplos incluyen, pero no están limitados a derivados de éster de colina y similares, ésteres N-alquilmorfolino y similares.----------

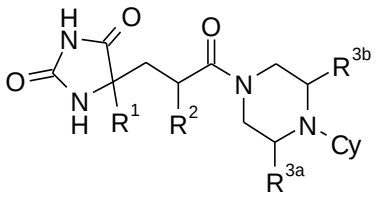
----- **(152)** – Otros derivados de los compuestos de este invento tienen actividad tanto en sus formas ácidas como

derivativas ácidas, pero la forma sensible ácida asiduamente ofrece ventajas de solubilidad, compatibiidad del tejido o liberación reatardada en los organismos de los mamíferos (Bundgaar, 1985).- Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos para los conocedores del arte, tales como, por ejemplo, ésteres preparados mediante reacción del ácido madre con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto del ácido madre con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos ácidos, o anhídridos mezclados.- Simples ésteres alifáticos o aromáticos, amidas y anhídridos derivados de grupos acídicos, pendientes de los compuestos de este invento, son profármacos preferidos.- En algunos casos, es deseable preparar profármacos tipo doble éster, tales como ésteres de (aciloxi)alquilo ó ((alcoxicarbonil)oxi)alquilésteres.- Particularmente útiles son C_1 a C_8 alquilo, C_2-C_8 alquenilo, arilo, C_7-C_{12} arilo sustituido, y C_7-C_{12} ésteres arilalquilo de los compuestos del invento.----------

---

CLÁUSULAS

----- **1** Un compuesto de acuerdo con la Fórmula I:----------



I

----- donde:----------

----- R^1 es: ----------

----- H, ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados, ----------

------ C_{3-7} cicloalquilo monocíclico, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^4 independientemente seleccionados, ----------

----- heterocicloalquilo monocíclico, de 4-7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más de C_{1-4} alquilo, –C(=O)C_{1-4} alquilo, o –C(=O)OC_{1-4} alquilo, independientemente seleccionados; ----------

----- fenilo opcionalmente sustituido con uno o más Grupos R^5 independientemente seleccionado, ----------

----- fenilo fusionado a un heterocicloalquilo monocíclico de 5-6 miembros, comprendiendo 1, 2 o 3 heteroátomos, independientemente seleccionados de N, O, y S, cuyo heterocicloalquilo es opcionalmente sustituido con uno o más =O, ---------- o bien ----------

----- heterarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1

ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más Grupos R^5 independientemente seleccionados, ---------- o bien ----------

----- R^2 es independientemente seleccionado de:----------

----- H, ----------

----- OH, ----------

----- C_{1-4} alcoxi,---------- y ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno de:----------

----- OH, ----------

----- CN, ----------

---- C_{1-4} alcoxi, opcionalmente sustituido con un fenil, ó -------

---- heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituido con uno o más C_{1-4} alquilo, independientemente seleccionado; ----------

---- cada uno de R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de: ----------

----- H, ---------- y ----------

----- C_{1-4} alquilo; ----------

----- Cy es:----------

----- arilo moncíclico o bicíclico fusionado de 6-10 miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados; ----------

----- heteroarilo moncíclico o bicíclico fusionado de 5-10

miembros, opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^6 independientemente seleccionados; ----------

----- R^4 es ----------

----- halo, ----------

----- OH, ----------

----- CN, ----------

---- C_{1-4} alquilo, ----------

---- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un C_{1-4} alcoxi, o fenilo, ----------

----- C_{1-4} tioalcoxi, ----------

----- heterocicloalquilo moncíclico de 4-7 miembros, que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O, opcionalmente sustituidos con uno o más halo, ó-$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo, ----------

----- Fenilo, ----------

----- -$S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo, ----------

----- -$C(=O)OR^{7a}$, ----------

----- -$C(=O)NR^{7b}R^{7c}$, ----------

----- -$NHC(=O)OR^{7d}$, ----------

----- -$NHC(=O)R^{7e}$, o bien ----------

----- -$NR^{8a}R^{8b}$, ----------

----- cada uno de R^5 es:----------

----- halo, ----------

----- OH, ----------

----- CN, ----------

---- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con uno o más de halo,-$NR^{9a}R^{9b}$, -$C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ independientemente seleccionados; ----------

----- C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con uno de -$NR^{9e}R^{9f}$, o bien ----------

----- $–S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo; ----------

----- cada R^6 es ----------

----- halo, ----------

----- -CN, ----------

----- -NO_2, ----------

----- $–CH_3$, ----------

----- heteroarilo moncíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, opcionalmente sustituidos con uno o más, independientemente seleccionados, de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi; ----------

----- -$NR^{9g}R^{9h}$ ----------

----- cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, or R^{7e}, es:----------

----- H, o bien ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con un OH, o C_{1-4} alcoxi, ----------

----- cada uno de R^{8a}, o R^{8b} es independientemente seleccionado de: ----------

----- H, ---------- y ----------

----- C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido con OH, C_{1-4} alcoxi, or fenilo;----------

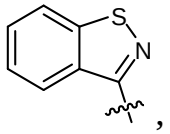
----- cada uno de R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g}, y R^{9h} es independientemente seleccionado de H, y C_{1-4} alquilo; ---------

----- o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o una sal farmacéuticamente aceptable de un solvato de la misma; - o un metabolito biológicamente activo del mismo; ---

----- siempre que:----------

----- R^1, y R^2 no sean simultáneamente H, ---------- y ----------

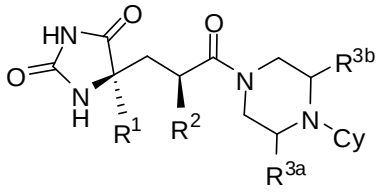
----- Cuando R^1 es Me, X es N, entonces Cy no es ----------



,

----- o una sal farmacéuticamente aceptable, o un solvato, o la sal farmacéuticamente aceptable de un solvato de la misma;----

----- **2.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1, donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula II:----------



II

----- **3.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es H.--------

----- **4.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{1-4} alquilo.----------

----- **5.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es Me, Et, Pr, iPr, o tBu.----------

----- **6.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{1-4} alquilo, sustituido con uno o más de los grupos R^4 independientemente seleccionados.----------

----- **7.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es Me, Et, Pr, iPr o tBu, sustituido con uno o más de los grupos R^4 independientemente seleccionados.----------

----- **8.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 is C_{1-4} alquilo sustituido con un grupo R^4.----------

----- **9.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es Me, Et, Pr, iPr, or tBu sustituido con un grupo R^4.----------

----- **10.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 es C_{3-7}

cicloalquilo monocíclico.----------

----- **11.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 is ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.----------

----- **12.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 o 2, donde R^1 is ciclopropilo.----------

----- **13.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es seleccionado de F, Cl, OH, y CN.----------

----- **14.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi.----------

----- **15.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es OMe, OEt, o OiPr.----------

----- **16.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es C_{1-4} alcoxi sustituido con un C_{1-4} alcoxi, or fenilo.----------

----- **17.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es OMe, OEt, o OiPr, cada uno de los cuales es sustituido con un C_{1-4} alcoxi o fenilo.----------

----- **18.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es OMe, OEt, o OiPr, cada uno de los cuales es sustituido con un OMe, OEt, o fenilo.----------

----- **19.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es C_{1-4} tioalcoxi.----------

----- **20.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es -SMe.------

---- **20.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N, S, y O.----------

----- **22.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ó dioxanilo.----------

----- **23.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros que comprende uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de N. S, y O, sustituido con uno o más halo, -$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo.----------

----- **24.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ó dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de halo, -$C(=O)OC_{1-4}$ alquilo.----------

----- **25.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es fenilo.-----

----- **26.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es -$S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo.----------

----- **27.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es -$S(=O)_2$Me, o -$S(=O)_2$Et.----------

----- **28.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 6-9, donde R^4 es -$C(=O)OR^{7a}$.----------

----- **29.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28, donde R^{7a} es H.----------

----- **30.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28, donde R^{7a} es C_{1-4} alquilo.----------

---- **31.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28, donde R^{7a} es Me, Et, iPr

o tBu.----------

----- **32.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28, donde R^{7a} es C_{1-4} alquilo sustituido con uno de OH, C_{1-4} alcoxi.----------

---- **33.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 28, donde R^{7a} es Me, Et, iPr o tBu, cada uno de los cuales es sustituido con un OH, o C_{1-4} alcoxi.----------

----- **34.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusulas 6-9, donde R^4 es -$C(=O)NR^{7b}R^{7c}$.----------

----- **35.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusula 34, donde cada uno de R^{7b} o R^{7c} es independientemente seleccionado de H, Me, y Et.------

----- **36.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 6-9, donde R^4 es -$NHC(=O)OR^{7d}$.----------

----- **37.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 36, donde R^{7d} es seleccionado de H, Me, Et, iPr y tBu.----------

----- **38.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 6-9, donde R^4 es -$NHC(=O)R^{7e}$.----------

----- **39.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, de acuerdo con la cláusula 38, donde R^{7e} es seleccionado de from H, Me, Et, iPr y tBu.----------

----- **40.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 6-9, donde R^4 es -$NR^{8a}R^{8b}$.----------

---- **41.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 40, donde R^{8a} o R^{8b} es independientemente seleccionado de H, Me, Et, iPr y tBu.------

----- **42.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S.----------

----- **43.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ó dioxanilo.----------

----- **44.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es un heterocicloalquilo monocíclico de 4-7 miembros, que comprende de 1 a 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, sustituido con uno o más, independientemente seleccionados, de C_{1-4} alquilo, $–C(=O)C_{1-4}$

alquilo, o $–C(=O)OC_{1-4}$ alquilo.----------

----- **45.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, ó dioxanilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más, independientemente seleccionados, de F, Cl, $-CH_3$, -C(=O)Me, -C(=O)OMe, o -C(=O)OEt.----------

---- **46.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es fenilo.--

----- **47.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es fenilo sustituido con uno o más grupos R^5, independientemente seleccionados.----------

----- **48.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es fenilo sustituido con un grupo R^5.----------

----- **49.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S.-

----- **50.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo,

pirimidinilo ó pirazinilo.----------

----- **51.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 es un heteroarilo monocíclo de 5-6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, sustituidos con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados.----------

----- **52.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 1 ó 2, donde R^1 is imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridinilo, pirimidinilo ó pirazinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^5 independientemente seleccionados.---

----- **53.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es F, Cl, OH, o CN.----------

----- **54.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alquilo.----------

----- **55.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es Me, o Et.----------

----- **56.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alquilo sustituido con uno o más, independientemente

seleccionado, de halo.----------

----- **57.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 is Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de F, o Cl independientemente seleccionados.----------

----- **58.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alquilo sustituido con un $-NR^{9a}R^{9b}$.----------

----- **59.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un $-NR^{9a}R^{9b}$.----------

---- **60.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 58 ó 59, donde cada uno de R^{9a} o R^{9b} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et.----------

----- **61.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alquilo sustituido con un $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$.----------

----- **62.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$.----------

----- **63.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, de acuerdo con las cláusulas 61 ó 62, donde cada uno de R^{9c} o R^{9d} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et.----------

----- **64.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alcoxi.----------

----- **65.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es OMe, o OEt.----------

----- **66.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es C_{1-4} alcoxi sustituido con un $-NR^{9e}R^{9f}$.----------

----- **67.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es OMe, or OEt, cada uno de los cuales es sustituido con un $-NR^{9e}R^{9f}$.----------

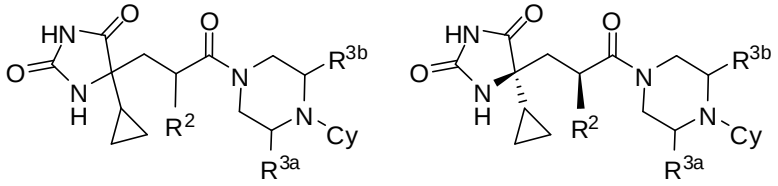
----- **68.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde cada uno de R^{9e} o R^{9f} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et.----------

----- **69.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es $–S(=O)_2C_{1-4}$ alquilo.----------

----- **70.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, de acuerdo con las cláusulas 47, 48, 51 ó 52, donde R^5 es $–S(=O)_2CH_3$.----------

----- **71.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-70, donde el compuesto es de acuerdo con la Fórmula IIIa ó IIIb:----------



IIIa or IIIb

----- **72.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es H.------

----- **73.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es -OH.---

----- **74.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alcoxi.----------

----- **75.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es –OMe, -OEt, o -OiPr.----------

----- **76.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo.----------

----- **77.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es Me, Et, o iPr.----------

----- **78.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un OH, o CN.----------

----- **79.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es $–CH_2$-OH, o $–CH_2$-CN.----------

----- **80.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo.----------

----- **81.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un C_{1-4} alcoxi opcionalmente sustituido con un fenilo.----------

----- **82.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un –OMe, -OEt, o $–OCH_2$-Fenilo.--------

----- **83.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es $–CH_2$-OMe, $–CH_2$-OEt, o $–CH_2$- OCH_2-Fenilo.----------

----- **84.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos

independientemente seleccionados de N, O, y S.----------

----- **85.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo.----

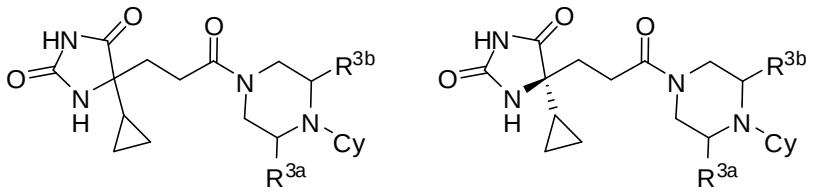
----- **86.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un imidazolyl, pirrazolilo, oxazolilo.----------

----- **87.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un con un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, que comprende 1 ó 2 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O, y S, sustituidos con uno o más C_{1-4} alquilo independientemente seleccionados.-

----- **88.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es C_{1-4} alquilo sustituido con un imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es con uno o más de Me, o Et, independientemente seleccionados.----------

----- **89.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-71, donde R^2 es Me, o Et, cada uno de los cuales es sustituido con un imidazolilo, pirrazolilo, oxazolilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de Me, o Et independientemente seleccionados.------

----- **90.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-89, donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula IVa ó IVb:----------



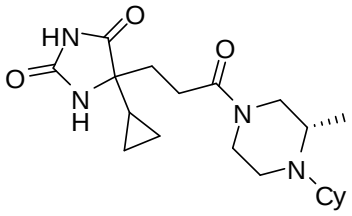
IVa o IVb

----- **91.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-90, donde cada uno de R^{3a}, y R^{3b} es independientemente seleccionado de H, y CH_3.----

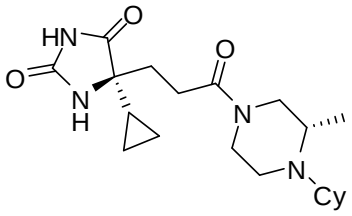
---- **92.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-90, donde R^{3a} es H and R^{3b} es seleccionado de CH_3, y CF_3.----------

----- **93.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-90, donde R^{3a} y R^{3b} son H.----------

----- **94.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-89, donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula Va ó Vb:----------



Va



o Vb

----- **95.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6-10 miembros.----------

----- **96.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es fenilo, or naftilo.----------

----- **97.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es un arilo monocíclico o bicíclico fusionado de 6-10 miembros, sustituido con uno o más grupos R^6.----------

----- **98.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es fenilo, sustituido con uno o más grupos R^6.----------

----- **99.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es fenilo, sustituido con uno, dos o tres grupos R^6.----------

----- **100.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es un heteroarilo monocíclico ó bicíclico fusionado que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N,

O, y S.----------

----- **101.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es pirrazolllo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo.----------

----- **102.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S, sustituidos con uno o más grupos R^6.----------

----- **103.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94, donde Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más grupos R^6.----------

----- **104.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 1-94 donde Cy es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, o benzofuranilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno, dos ó tres grupos R^6.----------

----- **105**.- Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es F, Cl, CN, o NO_2.----------

----- **106.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es $–CH_3$.----------

----- **107.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S.----------

----- **108.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, peridazinilo ó pirimidinilo.----------

----- **109.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es un heteroarilo monocíclico o bicíclico fusionado de 5-10 miembros, que comprende 1, 2 ó 3 heteroátomos independientemente seleccionados de N, O y S sustituidos con uno o más de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, independientemente seleccionados.----------

----- **110.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde

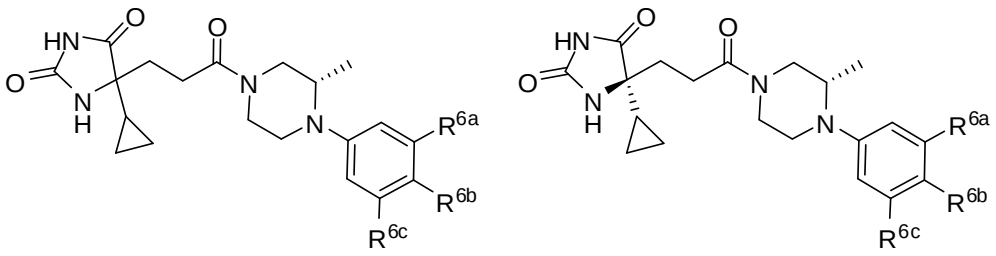
R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, peridazinilo ó pirimidinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de halo, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, independientemente seleccionados.----------

----- **111.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es pirrazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirazinilo, peridazinilo ó pirimidinilo, cada uno de los cuales es sustituido con uno o más de F, Cl, Me, Et, OMe, o OEt, independientemente seleccionados.----------

----- **112.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 97-99, 102-104, donde R^6 es $-NR^{9g}R^{9h}$.----------

----- **113.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusulas 113, donde cada uno de R^{9g} or R^{9h} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et.----------

----- **114.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-89, donde el compuesto está de acuerdo con la Fórmula VIa ó VIb:



VIa o VIb

----- donde cada uno de R^{6a}, R^{6b} y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, Cl, y $–CH_3$.----------

----- **115.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 115, donde cada uno de R^{9g} o R^{9h} es independientemente seleccionado de H, Me, o Et.-

----- **116.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 115, donde R^{6b} es H, and cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, halo, y $–CH_3$.----------

----- **117.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 115, donde R^{6b} es H, y cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, Cl, y $–CH_3$.----------

----- **118.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la cláusula 115, donde R^{6b} es H, cada uno de R^{6a}, y R^{6c} es independientemente seleccionado de H, F, y Cl.----------

----- **119.-** Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1-119.----------

---- **120.-** Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 120 que comprende un agente terapéutico ulterior.----

----- **121.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusula 1-119, o un compuesto farmacéutico de acuerdo con las cláusulas 120 ó 121 para uso en la medicina.----------

----- **122.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusula 1-119, o un compuesto farmacéutico de acuerdo con las cláusulas 120 ó 121 para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **123.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con las cláusula 1-119, o un compuesto farmacéutico de acuerdo con las cláusulas 120 ó 121 para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de la osteartirtis.-----

------ **124.-** Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con las cláusulas 123 ó 124, donde dicho compuesto o composición farmacéutica es administrada en combinación con un agente terapéutico ulterior.----------

----- **125.-** Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 121, o el uso de acuerdo con la cláusula 125, donde el agente terapéutico ulterior es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones inflamatorias y/o

enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **126.-** Una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 121, o el uso de acuerdo con la cláusula 125, donde el agente terapéutico ulterior es un agente para la profilaxis y/o el tratamiento de la osteoartritis.----------

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

----- **(153)** – Cuando es empleado como un compuesto farmacéutico, un compuesto del invento es típicamente administrado en la forma de una composición farmacéutica.- Dichas composiciones pueden ser preparadas en una forma bien conocida en el arte farmacéutico y comprenden, al menos, un compuesto activo del invento, de acuerdo con la Fórmula I.- Generalmente, un compuesto del invento se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva.- La cantidad del compuesto del invento realmente administrada, típicamente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la ruta de administración elegida, el compuesto real del invento administrado, la edad, el peso, y la respuesta de los pacientes individuales, la severidad de los síntomas del paciente y similares.----------

----- **(154)** – Las composiciones farmacéuticas de este invento pueden ser administradas mediante una variedad de vías o

rutas, incluyendo la vía oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intra-articular, intravenosa, intramuscular e intranasal.- Dependiendo de la vía de entrega Pretendida, un compuesto del invento es preferentemente formulado tanto como composiciones inyectables u orales, o como salvias, o lociones o como parches, todos para administración transdérmica.---------- **(155)** – Las composiciones para administración oral pueden tomar la forma de soluciones o suspensiones líquidas a granel, o polvos a granel.- No obstante, más comúnmente, se presentaron en formas de dosis unitarias para facilitar la exacta dosificación.- El término “formas de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado como para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéuticamente adecuado, un vehículo o portador.- Típicamente las formas de dosificación unitaria incluyen ampollas o jeringas pre-medidas y pre-rellenadas o píldoras, tabletas, cápsulas o similares, en el caso de composiciones sólidas.- En dichas composiciones, el compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I, normalmente es un componente menor (de aproximadamente 0,1 a aproximadamente un 50% por peso o, de preferencia, de

aproximadamente 1 a aproximadamente 40% por peso), con el resto siendo diferentes vehículos ó portadores y procesando ayudas para formar la forma de dosificación deseada.---------- **(156)** – Las formas líquidas adecuadas para la administración oral pueden incluir vehículos acuosos o no acuosos adecuados con reguladores, agentes de suspensión y dispersantes, colorantes, saborizantes y similares.- Las formas sólidas pueden incluir, por ejemplo, cualesquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos del invento de una naturaleza similar: - un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto ó gelatina; - un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz; - un lubricante tal como estearato de magnesio; - un agente deslizante tal como dióxido de silicona coloidal; - un agente edulcorante tal como sucrosa o sacarina; - o un agente saborizante tal como un saborizante de menta o naranja.---------- **(157)** – Las composiciones inyectables están típicamente basadas en portadores salinos estériles inyectables o sólidos amortiguados o neutros con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en el arte.- Como anteriormente indicado, el compuesto activo del invento de acuerdo con la Fórmula I, en las composiciones, es típicamente un componente menor, asiduamente desde aproximadamente 0,05

a 10% por peso, con un resto que es el portador inyectable y similares.----------

----- **(158) –** Las composiciones transdérmicas son típicamente formuladas como un ungüento tópico o crema que contiene el/los ingrediente(s) activo(s), en general, en una cantidad que va desde aproximadamente 0,01 a aproximadamente el 20% por peso, de preferencia desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 20% por peso, preferiblemente desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente el 10% por peso y con mayor preferencia desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente el 15% por peso.- Al formularse como ungüento, los ingredientes activos serán típicamente combinados tanto con parafina como con una base de ungüento mezclable con agua.- Alternativamente, los ingredientes activos podrán ser formulados en una crema con, por ejemplo, una base de crema de aceite-en-agua.- Las formulaciones transdérmicas son bien conocidas en el arte y generalmente incluyen ingredientes adicionales para realzar la penetración dérmica de estabilidad de los ingredientes activos o de la formulación.- Todas las formulaciones transdérmicas conocidas y los ingredientes, se encuentran incluidos en el alcance de este invento.----------

----- **(159) –** Un compuesto del invento también puede ser administrado mediante un implemento transdérmico.- Por

consiguiente, la administración transdérmica puede ser realizada utilizando un parche, tanto del tipo reservorio como del tipo de membrana porosa, o de una variedad de matriz sólida.----------

----- **(160)** – Los componentes arriba descritos para composiciones de administración oral, inyectable o tópica son meramente representativos.- Otros materiales así como técnicas de procesamiento y similares constan establecidas en la Parte 8 de Ciencias Farmacéuticas de Remington, 17ª Edición, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, la cual queda incorporada en el presente por referencia.----------

----- **(161)** – Un compuesto del invento también puede ser administrado en formas de liberación sostenida o de sistemas de entrega de medicamentos de liberación sostenida.- Una descripción de materiales de liberación sostenida representativos puede ser hallada en Ciencias Farmacéuticas de Remington.----------

----- **(162)** – Los siguientes ejemplos de formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas representativas que pueden ser preparadas de acuerdo con este invento.- No obstante, el presente invento no está limitado a las siguientes composiciones farmacéuticas.----------

<u>Formulación 1 – Tabletas</u>

----- **(163) –** Un compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I puede ser mezclado como un polvo seco con un aglutinante seco de gelatina, con una proporción de peso aproximado de 1:2.- Se podrá agregar una cantidad mínima de estearato de magnesio como lubricante.- La mezcla podrá ser formada dentro de tabletas de 240-270 mg (80-90 mg de compuesto activo del invento por tableta, de acuerdo con la Fórmula 1) en una prensa de tabletas.----------

Formulación 2 – Cápsulas

----- **(164) -** Un compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I puede ser mezclado como un polvo seco con un diluente de almidón en una proporción de peso aproximado de 1:1.- La mezcla puede ser rellenada dentro de cápsulas de 250 mg por cápsula (125 mg de compuesto activo del compuesto del invento, de acuerdo con la Fórmula 1).----------

Formulación 3 – Líquido

----- **(165) -** Un compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I (125 mg) puede ser mezclado con sucrosa (1,75 mg) y goma de xantán (4 mg) y la mezcla resultante podrá ser mezclada, pasada a través de una malla Nº10 de tamiz de los Estados Unidos y luego mezclada con una solución previamente hecha de celulosa microcristalina y celulosa de carboximetil de sodio (11:89, 50 mg) en agua.- Benzoato de

sodio (10 mg), sabor y color pueden ser diluidos en agua y agregados con agitación.- Luego se podrá agregar agua suficiente con agitación.- Además, luego se podrá agregar agua suficiente para producir un volumen total de 5 mL.----------

Formulación 4 – Tabletas

----- **(164) -** Un compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I, podrá ser mezclado con un polvo seco con un aglutinante de gelatina seco, en una proporción aproximada por peso de 1:2.- Una cantidad menor de estearato de magnesio podrá ser agregada como lubricante.- La mezcla podrá ser formada dentro de tabletas de 450-900 mg (150-300 mg del compuesto activo del invento, de acuerdo con la Fórmula I) en una prensa de tabletas.----------

Formulación 5 – Inyección

----- **(167) -** Un compuesto del invento de acuerdo con la Fórmula I, puede ser disuelto o suspendido en un medio acuoso inyectable salino estéril y neutro, en una concentración de aproximadamente 5 mg/mL.----------

Formulación 6 – Tópica

----- **(168) –** Alcohol estearilo (250 g) y una vaselina blanca (250 g) pueden ser mezclados a aproximadamente 75ºC y luego una mezcla del compuesto “A” del invento de acuerdo con la Fórmula I (50 g), metilparabeno (0,25 g), propilparabeno (0,15 g), sulfato de lauril sodio (10 g) y propilenglicol (120 g)

disuelto en agua (aproximadamente 370 g) podrán ser agregados y la mezcla resultante podrá ser agitada hasta que se congele.----------

MÉTODOS DEL TRATAMIENTO

----- **(169)** – En una realización, el presente invento provee compuestos del invento, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento, para uso en la medicina.- En una realización particular, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento, para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **(170)** – En otra realización, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

----- **(171)** – En una realización, el presente invento provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento y otro agente terapéutico.- En una realización particular, el otro agente terapéutico es un agente para la

profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.----------

(172) – En un método adicional de los aspectos del tratamiento, este invento provee métodos de profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto del invento o una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente, para el tratamiento o profilaxis de dicha condición.----------

(173) – En un método adicional de los aspectos del tratamiento, este invento provee métodos de profilaxis y/o tratamiento de un mamífero afectado con condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto del invento o una o más composiciones farmacéuticas descritas en el presente, para el tratamiento o la profilaxis de dicha condición.----------

(174) - En una realización, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que

comprenden un compuesto del invento, para su uso en la profilaxis y/o en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. En una realización particular, la enfermedad inflamatoria es seleccionada de artritis reumatoide u osteoartritis.- Con mayor particularidad, la enfermedad inflamatoria es osteoartritis.---------- **(175)** – En otra realización, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades inflamatorias.- En una realización particular, la enfermedad inflamatoria es seleccionada de artritis reumatoide u oesteoartritis.- Con mayor particularidad, la enfermedad es osteoartritis.---------- **(176)** – En un método adicional de los aspectos del tratamiento, este invento provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades inflamatorias, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto del invento o una ó más composiciones farmacéuticas descritas en el presente, para el tratamiento o profilaxis de dicha condición.- En una realización en particular, la enfermedad inflamatoria es seleccionada de artritis reumatoide u oesteoartritis.- Con mayor particularidad, la enfermedad inflamatoria es osteoartritis.----------

----- **(177)** - En una realización, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de enfermedades que involucran la profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.- En una realización particular, las enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago son seleccionadas de osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis de la gota, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpatética refleja, algodistrofia, acondroplasia, enfermedad de Paget, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, sarcoidosis, amilosis, hidartrosis, enfermedad periódica, espondilitis reumatoide, formas endémicas de artritis y similares, osteoartritis deformantes endémicas, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; - degeneración resultante de fribromialgia, lupus eritematoso sistémico, espondilitis esclerodermia y anquilosa.- Más particularmente, las enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago es la osteoartritis (OA).----------

----- **(178)** – En otra realización, el presente invento provee compuestos del invento o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto del invento para su uso en la fabricación de un medicamento para su uso en la profilaxis y/o tratamiento de condiciones inflamatorias y/o enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago.- En una realización particular, las enfermedades involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, que es seleccionada de osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis de la gota, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpatética refleja, algodistrofia, acondroplasia, enfermedad de Paget, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, ostoecondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, sarcoidosis, amilosis, hidartrosis, enfermedad periódica, spondilitis reumatoide, formas endémicas de artritis y similares, osteoartritis deformantes endémicas, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; - degeneración resultante de fribromialgia, lupus eritematoso sistémico, spondilitis esclerodermia y anquilosa.- Más particularmente, la enfermedad que involucra la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago es la osteoartritis (OA).----------

----- **(179)** – En un método adicional de los aspectos del tratamiento, este invento provee métodos para la profilaxis y/o el tratamiento de un mamífero afectado con enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de la homeostasis del cartílago, métodos que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto del invento o una ó más composiciones farmacéuticas descritas en el presente, para el tratamiento o profilaxis de dicha condición.- En una realización en particular, las enfermedades son seleccionadas de degradación del cartílago y/o interrupción de la homeostasis del cartílago, que se selecciona de osteoartritis, artritis psoriásica, artritis reumatoide juvenil, artritis de la gota, artritis séptica o infecciosa, artritis reactiva, distrofia simpatética refleja, algodistrofia, acondroplasia, enfermedad de Paget, síndrome de Tietze o condritis costal, fibromialgia, osteocondritis, artritis neurogénica o neuropática, artropatía, sarcoidosis, amilosis, hidartrosis, enfermedad periódica, spondilitis reumatoide, formas endémicas de artritis y similares, osteoartritis deformantes endémicas, enfermedad de Mseleni y enfermedad de Handigodu; - degeneración resultante de fribromialgia, lupus eritematoso sistémico, spondilitis esclerodermia y anquilosa.- Más particularmente, las enfermedades que involucran la degradación del cartílago y/o la interrupción de

la homeostasis del cartílago es la osteoartritis (OA).----------
----- **(180)** – Niveles de dosis de inyección que van desde aproximadamente 0,1 mg/kg/h a, al menos, 10 mg/kg/h, todos por aproximadamente de 1 a aproximadamente 120 h, y especialmente de 24 a 96 h.- Un bolo de precarga de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o bien, con mayor preferencia, también puede ser administrado para lograr niveles de estado estables.- No se espera que la dosis máxima total exceda aproximadamente 1 g/día para un paciente humano de 40 a 80 kg.----------
----- **(181)** – Para la profilaxis y/o el tratamiento de las condiciones a largp plazo, tal como las condiciones degenerativas, el régimen para el tratamiento normalmente se extiende por muchos meses o años, de modo que se prefiere una dosificación oral para conveniencia y para la tolerancia de un paciente.- Con la dosificación oral, una a cuatro (1-4) dosis regulares diarias, especialmente una a tres (1-3) dosis regulares diarias, típicamente una a dos (1-2) dosis regulares diarias y, más típicamente, una (1) dosis regular diaria son regímenes representativos.- Alternativamente para medicamentos de efecto prolongado, con la dosificación oral, una vez cada dos semanas, una vez por semana y una vez al día son regímenes representativos.- En particular, el régimen de dosificación puede ser cada 1-14 días, más particularmente 1-

10 días, aún más particularmente 1-7 días y con mayor particularidad cada 1-3 días.----------

----- **(182) –** Usando estos patrones de dosificación, cada dosis provee de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg de un compuesto del invento, con dosis particulares que cada una provee de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg, y especialmente, aproximadamente 30 a aproximadamente 250 mg.----------

----- **(183) –** Las dosis transdérmicas son generalmente seleccionadas para proveer niveles de sangre similares o más bajos que los logrados utilizando dosis de inyección.----------

----- **(184) –** Cuando es usado para prevenir el comienzo de una condición, un compuesto del invento será administrado a un paciente a riesgo del desarrollo de la condición, típicamente ante el asesoramiento y bajo la supervisión de un médico, a los niveles de dosificación descritos más arriba.- Pacientes en riesgo de desarrollo de una condición particular, generalmente incluyen aquellos que tienen una historia familiar de la condición, o aquellos que han sido identificados por análisis genético o pantalleo, de ser particularmente susceptibles de desarrollar la condición.----------

----- **(185) –** Un compuesto del invento puede ser administrado como único agente activo, o bien, puede ser administrado en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo otros

compuestos del invento que demuestran una misma actividad terapéutica o similar y que son determinados como seguros y eficaces para dicha administración combinada.- En una realización específica, la co-administración de dos (o más) agentes permite significativamente dosis más bajas de cada uno a ser usado, por lo tanto, reduciendo los efectos colaterales vistos.----------

----- **(186) –** En una realización, un compuesto del invento o una composición farmacéutica que comprende un compuesto del invento es administrada como un medicamento.- En una realización específica, dicha composición farmacéutica adicionalmente comprende otro ingrediente activo.----------

----- **(187) -** En una realización, un compuesto del invento es co-administrado con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de una enfermedad que involucra inflamación, - los agentes particulares incluyen, pero no están limitados a agentes inmuno-reguladores, por ejemplo azatioprina, corticosteroides (por ejemplo, prednisolona o dexametasona), ciclofosfamida, ciclosporina A, tacrolimo, micofenolato, mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, por ejemplo, Ortocolone®, ATG, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno y piroxicam.----------

----- **(188) -** En una realización, un compuesto del invento es co-administrado con otro agente terapéutico para el

tratamiento y/o la profilaxis de artritis reumatoide, los agentes particulares incluyen, pero no están limitados a analgésicos, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAIDS), esteroides, DEMARDS sintéticos (por ejemplo, pero sin limitación, metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, Auranofin, aurotiomalato de sodio, penicilamina, cloroquina, hidroxicloroquina, azatioprina, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib y ciclosporina) y DMRDS biológicos (por ejemplo, sin limitación a infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab y abatacept).----------

----- **(189) -** En una realización, un compuesto del invento es co-administrado con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de SLE, incluyendo los agentes particulares, sin estar limitados a: anticuerpos monoclonales humanos, (belimumab (Benlysta)), medicamentos antireumáticos que modifican la enfermedad (DMARDs), tales como antimalariales (por ejemplo, plaquenil, hidroxcloroquina), inmunosupresores (*por ejemplo* metotrexato y azatioprina), ciclofosfamida y ácido micofenólico, medicamentos inmunosupresores, y analgésicos, tales como medicamentos antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, dextropropoxifeno y co-dadamol), opioides (por ejemplo hidrocodona, oxicodona, Contin MS, o metadona) y el parche transdérmico Duragesic de fentanilo.----------

----- **(190)** – En una realización, un compuesto del invento es co-administrado con otro agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de psoriasis, incluyendo los agentes particulares, sin limitarse: tratamientos tópicos tales como soluciones de baño, humectantes, cremas y ungüentos medicamentosos que contienen alquitrán de carbón, ditranol (antralina), corticosteroides, simalers a la desoximetasona (Topicort$^{(MR)}$), fluocinonida, análogos de vitamina D3 (por ejemplo, calcipotriol), aceite de argán y retinoides (etretinato, acitretina, tazaroteno), tratamientos sistémicos tales como metotrexato, ciclosporina, retinoides, tioguanina, hidroxiurea, sulfasalazina, micofenolato mofetil, azatioprina, tacrolimus, ésteres de ácido fumárico ó biológicos como Amevive$^{(MR)}$, Enbrel$^{(MR)}$, Remicade$^{(MR)}$, Raptiva$^{(MR)}$, y ustekinumab (a 11-12 y 11-23 bloqueador).- Adicionalmente, un compuesto del invento podrá ser administrado en combinación con otras terapias, incluyendo, sin limitarse a fototerapia o fotoquimioterapia (por ejemplo, fototerapia psoralen y fototerapia ultravioleta A (PUVA).----------

----- **(191)** – Mediante la co-administración se incluye cualquier medio de entrega de dos o más agentes terapéuticos al paciente, como parte del mismo régimen de tratamiento, como será evidente para las personas conocedoras del arte.- Mientras que dos o más agentes pueden ser administrados en

forma simultánea en una única formulación, es decir, como una única composición farmacéutica, esto no es esencial.- Los agentes podrán ser administrados en diferentes formulaciones y en diferentes momentos.----------

PROCEDIMIENTOS QUÍMICOS SINTÉTICOS

Generalidades

----- **(192) –** El compuesto del invento puede ser preparado a partir de materiales de inicio rápidamente disponibles, utilizando los siguientes métodos y procedimientos generales.- Se apreciará que cuando las condiciones del proceso típico o preferido (es decir, las temperaturas de reacción, los tiempos, proporción de moles de los reactivos, solventes, las presiones, etc.) son dadas, otras condiciones del proceso también pueden ser utilizadas, a menos que se indique de otro modo.- Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares utilizados, pero las condiciones pueden ser determinadas por una persona conocedora del arte mediante procedimientos de optimización de rutina.----------

----- **(193) –** Adicionalmente, como será evidente para aquellas personas conocedoras del arte, los grupos de protección convencionales podrán ser necesarios para impedir que ciertos grupos funcionales lleven a reacciones indeseadas.- La elección de un grupo protector adecuado para un grupo

funcional en particular, así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección son bien conocidas en el arte (Wuts y Greene, 2012).----------

----- **(194) –** Los siguientes métodos son presentados en detalle así como la preparación de un compuesto del invento, como definido más arriba en el presente y los ejemplos comparativos.- Un compuesto del invento puede ser preparado a partir de materiales de partida comercialmente disponibles y de reactivos conocidos por las personas conocedoras del arte en la síntesis orgánica.----------

----- **(195) –** Todos los reactivos son de un grado comercial y son usados como recibidos sin una purificación ulterior, a menos que se haya indicado de otro modo.- Se usan solventes anhidros comercialmente disponibles para reacciones conducidas bajo atmósfera inerte.- Se usan solventes de grado de reactivos en todos los demás casos, a menos que se haya especificado de otro modo.- Se realiza columna cromatográfica en gel de sílice 60 (35-70 µm).- Se lleva a cabo cromatografía de capa delgada usando placas de gel de sílice pre-revestidas de 60F-254 placas (espesor de 0,25 mm).- Los espectros ^{1}H NMR se registran en un Espectrómetro Avance Bruker de 400 MHz o en un Espectrómetro DPX Bruker de 300 MHz.- Los cambios o variaciones químicas (δ) para espectros ^{1}H NMR son reportados en partes por millones (ppm) relativo al

tetrametilsilano (δ 0,00) o el pico de solvente residual apropiado, por ejemplo $CHCl_3$ (δ 7,27), como referencia interna.- Las multiplicidades se dan como simple(s), dobles (d), tripletes (t), cuartetos (q), quíntuples (quin), múltiples (m) y amplios (br).- Los espectros MS Electro-rociador son obtenidos en un espectrómetro LC/MS de plataforma Waters o con Waters Acquity UPLC con un detector Waters Acquity PDA.- Columnas usadas: UPLC BEH C18 1.7µm 2.1x5mm VanGuard Pre-columna with Acquity UPLC BEH C18 1.7 µm 2.1x30mm Columna o Acquity UPLC BEH C18 1.7µm 2.1x50mm Columna. Todos los métodos están usando gradientes MeCN/H_2O. MeCN y H_2O contienen tanto 0.1% Ácido Fórmico como 0.05% de NH_3. Preparaciones LCMS: columna usada: Waters XBridge Prep C18 5µm ODB 30mm ID x 100mm L (columna de preparación) y Waters XBridge C18 5µm 4.6mm ID x 100mm L (columna analítica). Todos los métodos están usando gradientes MeCN/H_2O. MeCN y H_2O contienen tanto 0.1% de Ácido Fórmico como 0.1% Dietilamina. Los análisis quirales HPLC son obtenidos de un sistema Waters 2690 Alliance HPLC. El calentamiento por microondas se realiza con un Iniciador Biotage.- La rotación óptica fue determinada en un polarímetro automático digital Dr. Kernchen Propol.----------

----- Tabla 1.- Lista de abreviaturas usadas en la sección experimental:----------

Abreviatura	Definición
µL	Microlitro
AUC	Área Bajo la Curva
BINAP	2,2′-Bis(difenilfosfino)-1,1′-binaftaleno
Bn	Benzilo
br. d	Ampio Doblete
Boc	tert-Butiloxi-carbonilo
BOP	(Benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato
br. s	Amplio Simple
br. t	Amplio Triplete
Cat.	Monto catalítico
CDI	1,1'-Carbonildiimidazola
$COCl_2$	Fosgeno
Cpd	Compuesto
d	Doblete
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2’-(N,N-dimetilamino)bifenilo
DCM	Diclorometano
DEAD	Dietil azodicarboxilato
DIPE	Diisopropiléter
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMPU	1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona
DMSO	Dimetilsulfoxido
dppf	1,1'- Bis(difenilfosfino) ferroceno

Abreviatura	Definición
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida)
EDC.HCl	Clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
eq.	Equivalente
Et_3N	Trietilamina
Et_2O	Dietiléter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FBS	Suero Fetal Bovino
g	Gramo
h	Hora
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
HPLC/MS	Cromatografía líquida de alto rendimiento / espectrometría de masa
HRMS	Espectrometría de masa de alta resolución
HRP	Peroxidasa de rábano picante
Int	Intermedio
JohnPhos	(2-Bifenil)di-*tert*-butilfosfino
kg	Kilogramo
L	Litro
LCMS	Cromatografía líquida. Espectrometía de masa
LDA	Diisopropilamida de litio
LiHMDS	Litio bis(trimetilsililo)amida
m	Múltiples
m-CPBA	Ácido 3-Cloroperbenzoico
MeCN	Acetonitrilo
MEK	Acetona de metil etilo
Ácido de Meldrum	2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona
MeOH	Metanol

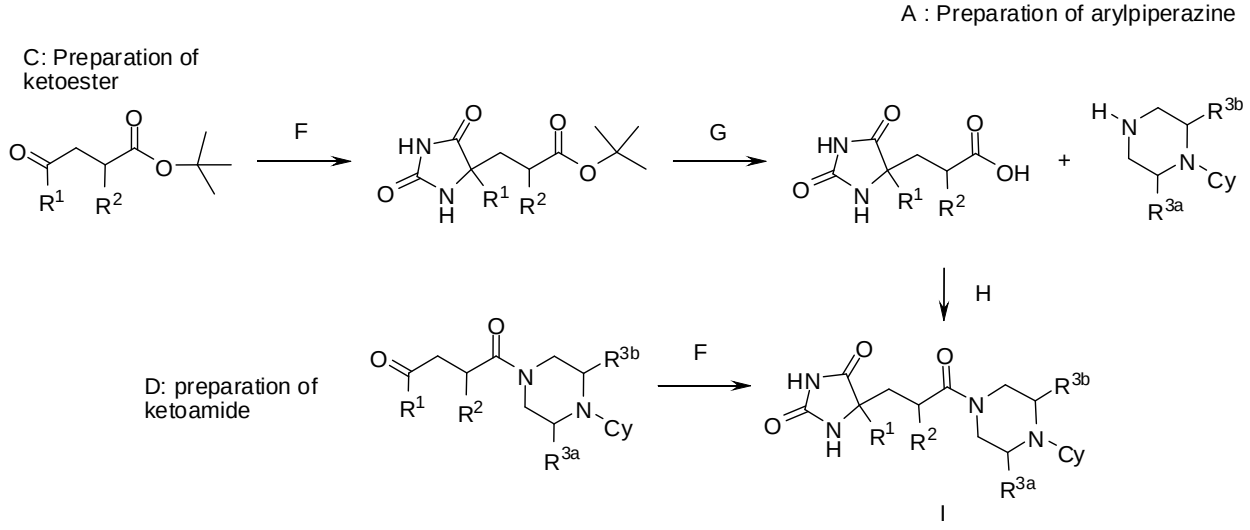
Abreviatura	Definición
mg	Miligramo
min	Minuto
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
MMP	Matriz Metalo Proteinasa
Ms'd	Masa medida mediante LCMS
Mtd	Método
Mukaiyama reagent	2-Cloro-1-youduro de metilpiridino
MW	Peso molecutar
N.A.	No disponible
n/a	Sin actividad medible
iPrOH	Alcohol isopropilo
nBuOH	n-Butanol
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
PBF	Formalina amortiguada o topeada de fosfato
PBS	Fosfato amortiguado o topeado salino
$P(tBu)_3$	Tristeributilfosfina
$P(Bu)_3$	Tributilfosfina
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(trifenilfosfine)paladio(0)
Pd/C	Paladio sobre Carbono 10%
$Pd_2(dba)_3$	Tris(diBenziloideneacetone) dipaladio(0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
$PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$	Diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio(II)
$Pd(OAc)_2$	Paladio(II) acetato
$Pd(OH)_2/C$	Hidróxido de Paladio sobre carbono
PEG	Polietilenglicol
PEPPSI™-IPr	[1,3-Bis(2,6-Diisopropilfenil)imidazol-2-ylidene](3-cloropiridilo) dicloruro de paladio(II)
ppm	Parte por millón

Abreviatura	Definición
PS-CDI	Polímero apoyado 1,1'-Carbonildiimidazola
PS-Mukaiyama reagent	Polímero Mukaiyama apoyado por Reactivo
q	Cuádruple
r.t.	Temperatura ambiente
RNA	Ácido ribonucleico
Rt	Tiempo de retención
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenil
s	Singlet o simple
SCX	Biotage Isolute® SCX(Biotage Part 530)
SCX-2	Biotage Isolute® SCX-2 (Biotage Part 532)
sept	Septuplet
SFC	Cromatografía fluida supercrítica
SM	Material de Partida
Ster	Estereoquímica
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de Tetra-*n*-butilamonio
5(6)-TAMRA	5(6)-Carboxitetrametilrrodamina (CAS# 98181-63-6)
5-FAM	5-carboxifluorescein (CAS# 76823-03-5)
t-BuOH	Tert-butanol
TBDPSCl	Cloruro de Tert-butildifenilsililo
TBSCl	Cloruro de Tert-butildifenilsililo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de Capa Delgada
TIPS	Triisopropoilo
UPLC/MS	Cromatografía líquida de alto rendimiento / espectrometría de masa
XantPhos	4,5.-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2’,4’,6’-triisopropilbifenil

PREPARACIÓN SINTÉTICA DEL COMPUESTO DEL INVENTO

----- Ejemplo 1.- Métodos Sintéticos Generales.----------

---- 1.1.- Visión general de los métodos sintéticos.----------



C: Preparación de Ketoester **A: Preparación de arilpiperazina**

D: preparación de cetoamida

----- Métodos Generales A: Preparación de arilpiperazina.--

----- Método A1: Protección NBoc.----------

----- Método A2: Reacción Buchwald con NBoc-piperazina.----

----- Método A3: Reacción Suzuki.----------

----- Método A4: SNAr con NBoc-piperazina.----------

----- Método A5: Desprotección NBoc.----------

----- Método A6: con grupo protector TIPS.----------

----- Método A7: Reacción Buchwald con NH-piperazina.-------

----- Método A8: SNAr con NH-piperazina.----------

----- **Métodos Generales C: Preparación de cetoéster**.--------
----- Método C1: a partir de ácido de Meldrum.----------
----- Método C2: con tert-butil bromoacetato.----------
----- Método C3: esterificación.----------
----- Método C4: apertura vía epoxido.----------
----- **Método general D: - preparación de cetoamida**.----------
---- Método D1: preparación de acrilamida.----------
---- Método D2: Reacción Stetter.----------
---- Método D4: Clivaje Oxidativo.----------
----- Método D5; vía oxidación furano.----------
----- Método D6: vía cetona a-bromo.----------
---- Método D7: funcionalización de cetoamida por acople Suzuki.----------
----- **Método General E: - Funcionalización de g-cetoamida**.-
----- **Método General F: Reacción Bucherer Bergs**.----------
----- **Método General G: Método para la preparación de ácidos propiónicos de hidantoina**.----------
----- **Método General H: Formación del enlace de amida**.----
----- Método H1: EDC/HOBt.----------
----- Método H2 : HATU.----------
----- Método H3 : BOP.----------
---- Método H4 : CDI.----------
---- Método H5: Reactivo Mukaiyama.----------
---- **Método General I: Funcionalización del compuesto**

final.----------

----- Método 11: acetilación.----------

----- Método 12: Desprotección N-Boc.----------

----- Método 13: alquilación.----------

----- Método 14: O-debenzilación.----------

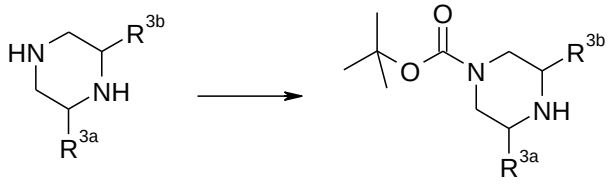
----- Método 15: Funcionalización de dos pasos por reacción Suzuki.----------

----- Método 16: reacción Suzuki.----------

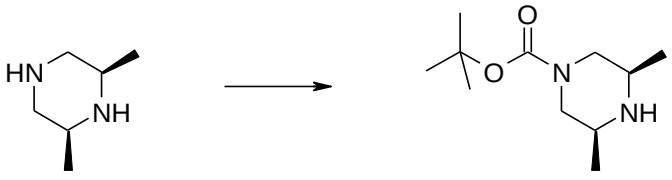
----- **1.2.- Métodos Generales**.----------

----- **1.2.1.- Métodos Generales A: Preparación de arilpiperazina:**----------

----- **1.2.1.1.- Método A1: Protección Nboc**.----------



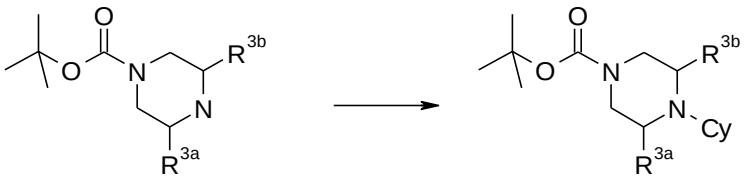
----- **1.1.1.1**.- **Síntesis ilustrativa de cis-3,5-dimetil-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butiléster**.----------



----- **(196).-** A una solución de de cis-2,6-dimetil-piperazina (2g, 17,515 mmol, 1 eq.) en DCM (200 mL), a 0ºC, se agregaron gota a gota una solución de di-*tert*- butil

dicarbonato en DCM (20 mL).- Luego de 2,5 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante una solución de Na_2CO_3 saturada, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM.- Las capas orgánicas combinadas son lavadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y concentró *al vacío*.- Purificación mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) proporcionando el producto deseado.----------

----- **1.2.2.- Método A2: Reacción Buchwald con NBoc-piperazina**.----------

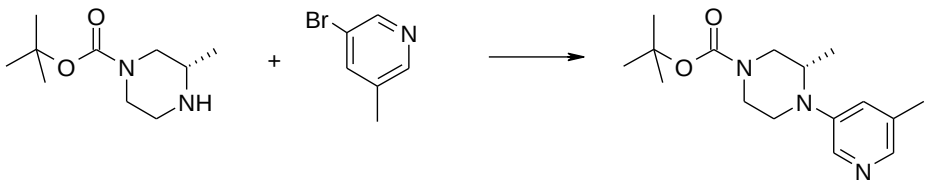


----- **1.2.2.1.- Método A2a ($Pd_2(dba)_3$/BINAP)**.----------

----- **(197)** – Se cargó un matraz con N-Boc, protegido con piperazina (1 eq.), bromoderivado (0.5-2 eq.), BINAP (0.042-0.12 eq.), NaOtBu (0.7-1.4 eq.) y tolueno.- La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se agregó $Pd_2(dba)_3$ (0.021-0.06 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 90-110°C durante 2h-20h. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de agua o la solución de $NaHCO_3$ se saturó, se extrajo con DCM or EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y salmuera, se secaron (sobre Na_2SO_4 ó $MgSO_4$ anhidro), se filtraron y se concentraron *al vacío*, para dar el concentrado

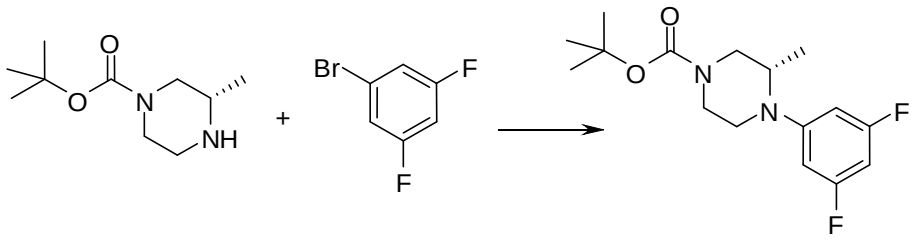
esperado de arilpiperazina (usado como tal ó purificado mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice).----------

----- *Síntesis ilustrativa de (S)-3-Metil-4-(5-metil-piridin-3-il)-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster*.----------



----- **(198)** – Se cargó un matraz con (S)-3-metil-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (291 mg, 1.453 mmol, 1 eq.), 3-bromo-5-metil-piridina (300 mg, 1.744 mmol, 1.2 eq.), BINAP (45 mg, 0.073 mmol, 0.05 eq.), NaOtBu (196 mg, 2.034 mmol, 1.4 eq.) y tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se agregaron $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0.036 mmol, 0.025 eq.). La mezcla de reacción se calentó a 110ºC toda la noche, se inactivó con agua, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*,.- Purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice (elución con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) dando el producto esperado. LCMS: MW (calcd): 291; m/z MW (obsd): 292 (M+H).----------

----- *Síntesis ilustrativa de (S)-4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-metil-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster*.----------

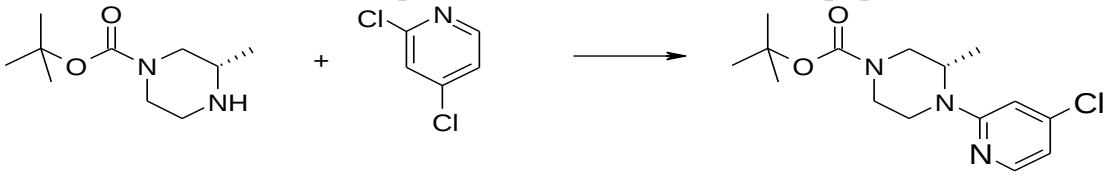


----- **(199) –** Se cargó un matraz con (*S*)-3-Metil-piperazina-1-ácido carboxílico tert-butil éster (75 g, 0.374 mol, 1eq.) y tolueno seco (375 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2, 1-Bromo-3,5-difluoro-benzeno (47.3 mL, 0.412 mol, 1.1 eq.), NaO^tBu (50.4 g, 0.524 mol, 1.4 eq.) y se agregó BINAP (11.66 g, 0.019 g, 0.05 eq.). La mezcla de reacción se desgasificó con N_2 y se agregó $Pd_2(dba)_3$ (5.14g, 0.006 mol, 0.015 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 110ºC durante 2,5 horas, se inactivó con agua y EtOAc, se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar el producto esperado N-Boc-arilpiperazina. LCMS: MW (calcd): 312; m/z MW (obsd): 313 (M+H).----------

----- **1.2.2.1.1.- Método A2b ($Pd(OAc)_2$/John Phos)**.----------

----- **(200)** Se carga un matraz con piperazina protegida por N-bock (1 eq.), un derivado de halogenuro (1.1-1.2 eq.), JohnPhos (0.1-0.23 eq.), NaOtBu (1.2-1.4 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N2 y se añade Pd(OAc)2 (0.06-0.1 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 100°C por 2h-20h, se enfría mediante la adición de agua o de

una solución saturada de NaHCO3, y es extraída con DCM (diclorometano) o EtOAc (etilacetato). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, se secan (sobre Na2SO4 o MgSO4 anhídricos), se filtran y concentran *in vacuo* para permitir la formación de la arilpiperazina esperada luego de una purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.---------- ----- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-(4-Cloro-piridina-2-ilo)-3-metil-piperazina*.-----

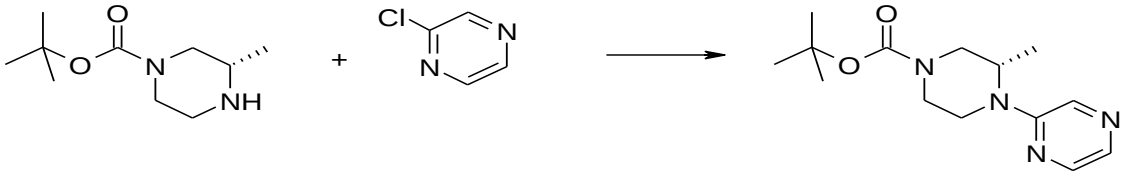


----- **(201)** Se carga un matraz con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina-1 (1 g, 4.993 mmol, 1eq.), 2,4-dicloro-piridina (887 mg, 5.992 mmol, 1.2 eq.), JohnPhos (149 mg, 0.499 mmol, 0.1 eq.), NaOtBu (672 mg, 6.990 mmol, 1.4 eq.) y tolueno (5 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N2 y se añade Pd(OAc)2 (112 mg, 0.499 mmol, 0.1 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 100°C de un día para otro, enfriada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice permite la formación del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 312; m/z MW

(obsd): 312-314 (M+H).----------

----- 1.2.2.1.2 **Método A2c (PEPPSI)**.----------

----- *Síntesis ilustrativa de ácido 4-carboxílico de éster tert-butílico (S)-2-metil-2,3,5,6-tetra-hidro--[1,2']bipirazinilo.---*



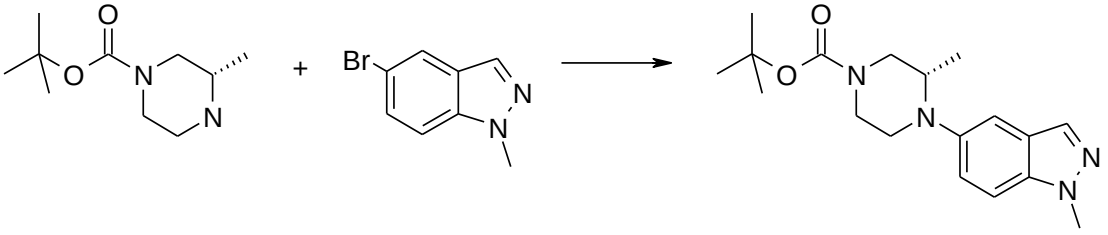
----- **(202)** Un matraz se carga con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (3 g, 14.979 mmol, 1 eq.), 2-cloropirazina (1.71g, 14.979 mmol, 1eq.), Cs_2CO_3 (6.83g, 20.97 mmol, 1.4 eq.) y DME (60 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade PEPPSI^{MR}-IPr (0.2g, 0.3 mmol, 0.02 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 110°C de un día para otro, se enfría con agua y se extrae con Et_2O. Las capas orgánicas combinada son lavadas con agua y solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ anhídrico, se filtran y concentran *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elución con Heptano/EtOAc 80/20 a 30/70) permite la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 278; m/z MW (obsd): 279 (M+H).---------

------ 1.2.2.1.3 **Método A2d ($Pd(OAc)_2$/$P(tBu)_3$)**.----------

------ **(203)** Un matraz se carga con piperazina protegida por N-Boc (1 eq.), derivado de bromo (1.1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.06 eq.), NaOtBu (1.5 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $P(tBu)_3$ (solución 1M en

tolueno, 0.12 eq.). La mezcla de reacción se calienta a 105°C por 4h-20h, se filtra sobre celpure P65, y se lava con EtOAc y DCM. El filtrado es concentrado *in vacuo* para permitir la arilpiperazina esperada, luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

----- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-Metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-yl)-piperazina*.---

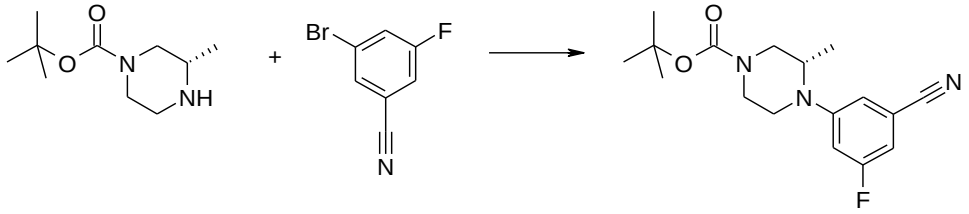


----- **(204)** Un matraz se carga con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (50 mg, 0.25 mmol, 1 eq.), 5-bromometilindazola (58 mg, 0.27 mmol, 1.1 eq.), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0.015 mmol, 0.06 eq.), NaOtBu (36 mg, 0.38 mmol, 1.5 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $P(tBu)_3$ (solución 1M en tolueno, 30 µL, 0.03 mmol, 0.12 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 105°C de un día para otro, filtrada sobre celpure P65, y se lava con EtOAc y DCM. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elución con Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 330; m/z MW (obsd): 331 (M+H).----------

----- 1.2.2.1.4 **Método A2e ($Pd_2(dba)_3$/Xantphos)**.----------

----- **(205)** Un matraz es cargado con piperazina protegida por N-Boc (1 eq.), derivado de bromo (0.67 eq. a 1.1 eq.), una base (Cs_2CO_3, 2eq. o NaOtBu, 1.4 eq.), Xantphos (0.12 eq.) y un solvente (tolueno o dioxano). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (0.06 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 115°C por 4,5h y, o bien se filtra sobre celpure P65, o bien se somete a la acción de agua/EtOAc. El filtrada es concentrado *in vacuo* para permitir la obtención de la arilpiperazina esperada, luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

----- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-(3-Ciano-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazina*.-----



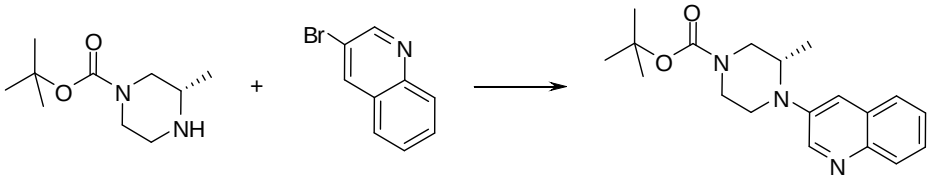
----- **(206)** Un matraz es cargado con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (100 mg, 0.50 mmol, 1 eq.), 3-bromo-5-fluoro-benzonitrilo (110 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), NaOtBu (67 mg, 0.7 mmol, 1.4 eq.), Xantphos (35 mg, 0.06 mmol, 0.12 eq.) y tolueno (2 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol, 0.06 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 115°C por 4,5h y se filtra sobre celpure P65. El filtrado es

concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 319; m/z MW (obsd): 320 (M+H).----------

----- 1.2.2.1.5 **Método A2f ($Pd_2(dba)_3$/DavePhos)**.----------

----- **(207)** Un matraz es cargado con piperazina protegida por N-Boc (1 eq.), derivado de bromo (1.1 eq.), DavePhos (0.12 eq.), NaOtBu (1.2 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (0.06 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 90-110°C por 2h-20h y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo* para permitir la aparición de la arilpiperazina esperada luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-Metil-4-quinolina-3-io-piperazina*.----------

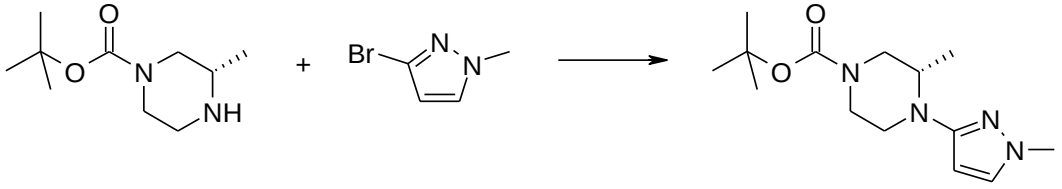


----- **(208)** Un matraz es cargado con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (100 mg, 0.50 mmol, 1 eq.), 3-bromoquinoleína (114 mg, 0.55 mmol, 1.1 eq.), DavePhos (24 mg, 0.06 mmol, 0.12 eq.), NaOtBu (58 mg, 0.60 mmol, 1.2 eq.) y tolueno (2 mL). La mezcla de reacción es

desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol, 0.06 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 95°C de un día para otro y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 327; m/z MW (obsd): 328 (M+H).----------

----- 1.2.2.1.6 **Método A2g ($Pd_2(dba)_3$/Xphos)**.----------

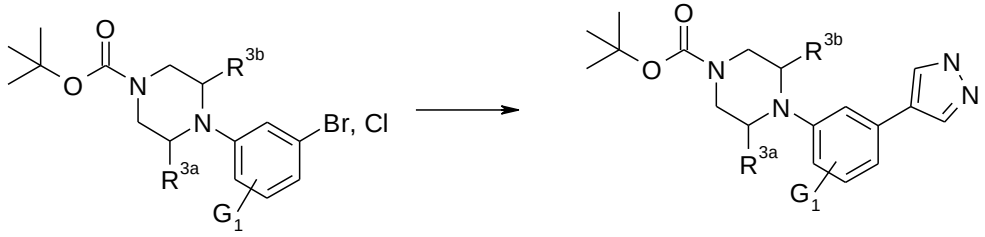
----- (209) *Síntesis ilustrativa de* ácido *1-carboxílico de* éster tert-butílico *(S)-3-Metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazina*.----------



----- **(209)** Un matraz es cargado con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (500 mg, 2.5 mmol, 1 eq.), 3-bromo-1-metil-1H-pirazola (442 mg, 2.75 mmol, 1.1 eq.), NaOtBu (288 mg, 3 mmol, 1.2 eq.), XPhos (143 mg, 0.3 mmol, 0.12 eq.) y tolueno (15 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0.15 mmol, 0.06 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 105°C de un día para otro, enfriada con solución de $NaHCO_3$, y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son

lavadas con solución salina, se secan sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentran *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir el producto esperado. LCMS: MW (calcd): 280; m/z MW (obsd): 281 (M+H).----------

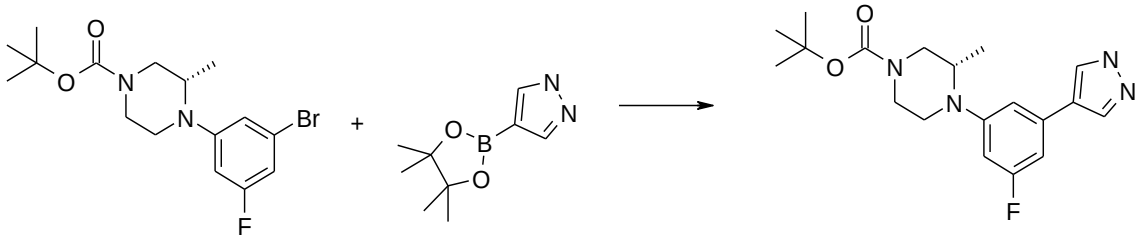
----- 1.2.2.2. **Método A3: reacción de Suzuki**.----------



----- G_1=H, C o F.----------

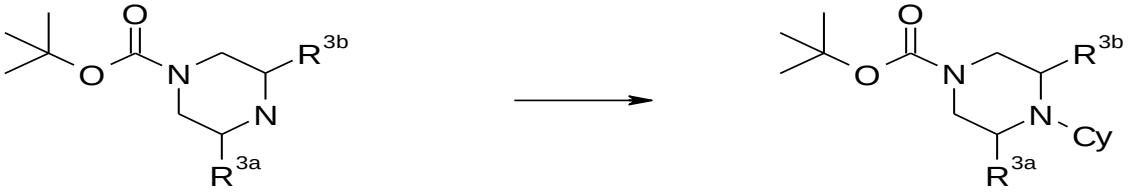
----- **(210)** Una solución de Na_2CO_3 (3 eq.) en agua es añadida a una mezcla de derivado de halogenuro (1 eq., obtenida mediante cualquiera de los métodos A2), éster de boro (2 eq.) y dioxano desgasificado con argón. Se añade $PdCl_2$(dppf) (0.2 eq.), y la reacción se agita a 140°C en un reactor de microondas por 30 a 45 minutos. La mezcla de reacción es vertida en agua y DCM. La capa orgánica es lavada con agua y concentrada *in vacuo* para permitir la arilpiperazina esperada (utilizada como tal o purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice).----------

----- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-[3-Fluoro-5-(1H-pirazola-4-il)-fenil]-3-metil-piperazina-*.----------



----- **(211)** A una solución de Na_2CO_3 (771 mg, 4.02 mmol, 3 eq.) en agua (4 mL) se añade a una mezcla ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico ((S)-4-(3-Bromo-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazina- (500 mg, 1.34 mmol, 1 eq.), 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-1H-pirazola (520 mg, 2.68 mmol, 2 eq.) y dioxano (8 mL) desgasificado con argón. Se añade $PdCl_2$(dppf) (219 mg, 0.27 mmol, 0.2 eq.), y la reacción es agitada a 140°C en un reactor de microondas por 40 minutos. La mezcla de reacción es vertida en 50 mL de agua y 50 mL de DCM y luego es extraída. La capa orgánica es lavada con agua y concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado, utilizado en el próximo paso de reacción sin un proceso de purificación adicional. LCMS: MW (calcd): 360; m/z MW (obsd): 361 (M+H).----------

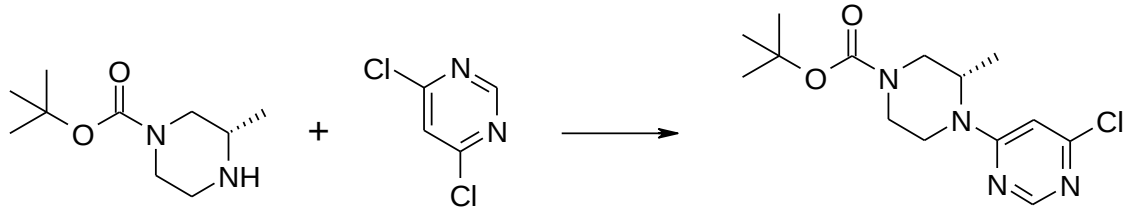
---- **1.2.2.3.- Método A4 : SNAr con NBoc-piperazina.**--------



----- **(212)** Se carga una ampolla con derivado de arilcloruro (1 eq.), ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metill-piperazina (1 a 1,6 eq.), una base (Et_3N o DIPEA, 1 a 3 eq.) y

un solvente (DCM, DMF), THF o MeCN). La mezcla de reacción es calentada (60°C-120°C) por 1,5h a 5 días. La acción apropiada (concentración *in vacuo* o trabajo de extracción acuosa con EtOAc) seguido por purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice permite la obtención de la arilpiperazina esperada.----------

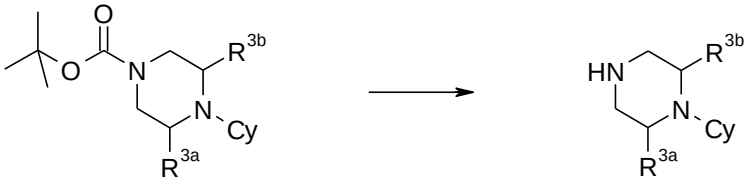
----- *Síntesis ilustrativa de ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-(6-Cloro-pirimidina-4-il)-3-metil-piperazina.*----



----- **(213)** Se carga una ampolla con 4,6-dicloropirimidina (3.55 g, 23.83 mmol, 1 eq.), ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (5g, 25.02 mmol, 1.05 eq.), Et_3N (3.35 mL, 23.83 mmol, 1 eq.) y CH_3CN (70 mL). La mezcla de reacción es calentada a 120°C por 1,5h, concentrada *in vacuo* y el residuo es recogido en EtOAC, lavado con una solución saturada de NH_4Cl, solución salina, secado sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrado y concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 90/10 a 80/20) para permitir el producto esperado. LCMS: MW (calcd): 323; m/z MW (obsd): 313-315 (M+H).----------

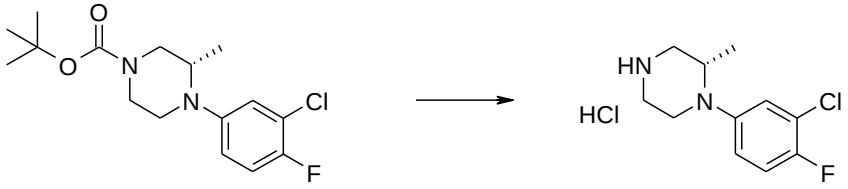
----- **1.2.2.4.- Método A5: Desprotección Nboc**.----------

----- 1.2.2.4.1. Método A5a (HCl).----------



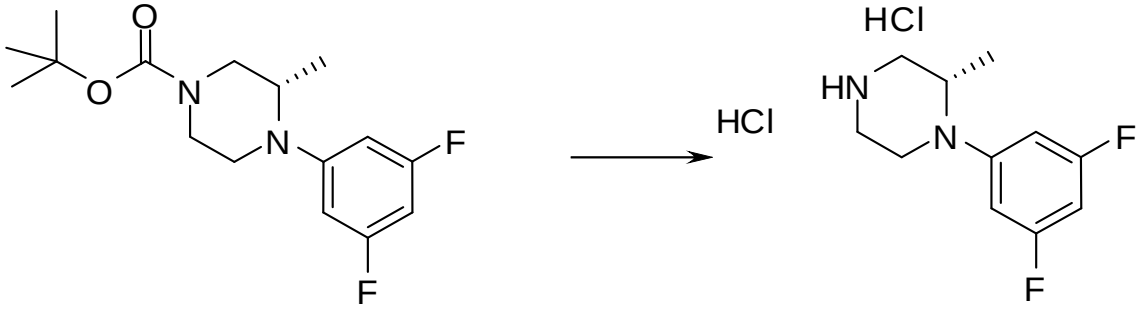
----- **(214)** Un matraz es cargado con derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (1 eq.), y se añade HCl 4N en dioxano (10 a 40 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h a 2 días. Si se forma un precipitado, el mismo es filtrado y lavado con Et_2O o CH_3CN, de otro modo, la mezcla de reacción es concentrada *in vacuo*. Ambos métodos permiten la obtención de la arilpiperazina esperada en forma de sal de hidrocloruro.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 198.***----------



----- **(215)** Un matraz es cargado con derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (4.06g, 12.35 mmol, 1 eq.), y se añade HCl 4N en dioxano (100 mL, 400 mmol, 32 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es triturado en Et_2O, filtrado y secado *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado en forma de sal de hidrocloruro. LCMS: MW (calcd): 229; m/z MW (obsd): 229-231 (M+H).----------

----- *Síntesis ilustrativa de (2S)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metil-piperazina* ***(Int 207).***----------

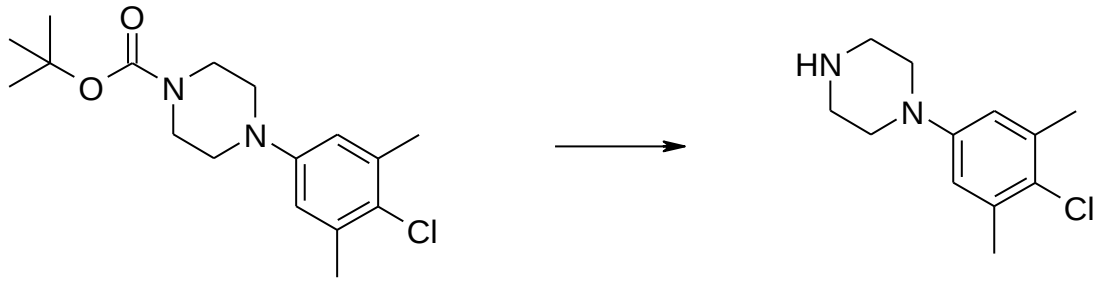


----- **(216)** Un matraz es cargado con ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-metil-piperazina (64g, 0.204 mol, 1eq.) y se añade acetonitrilo (191 mL). HCl 4N en dioxano (255 mL, 1.018 mol, 5 eq.) a 0°C, y la mezcla de reacción es agitada a 0°C por 1,5h, y luego a temperatura ambiente por 3,5h. El precipitado es filtrado, lavado con acetonitrilo y Et_2O, suspendido en una mezcla de acetonitrilo/Et_2O (300 mL/100mL) y agitado a temperatura ambiente de un día para otro. La suspensión es filtrada; el precipitado es lavado nuevamente con acetonitrilo y Et_2O y secado *in vacuo* para permitir la obtención de la sal de hidrocloruro de arilpiperazina esperada. LCMS: MW (calcd): 212; m/z MW (obsd): 213 (M+H).----------

----- **1.2.2.4.2. Método A5b (HCl + modo de acción básico)**.----- **(217)** A una solución de derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (1 eq.) en acetonitrilo o DCM se le añade HCl 4N en dioxano (10 a 40 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h a 2 días, concentrada *in vacuo* y

el residuo es recogido en agua y EtOAc o DCM. La capa acuosa es separada y basificada (ya sea con una solución de NaOH 1N o con una solución saturada de Na_2CO_3 o $NaHCO_3$) y extraída con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico (o $MgSO_4$), filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la arilpiperazina esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 278***.----------



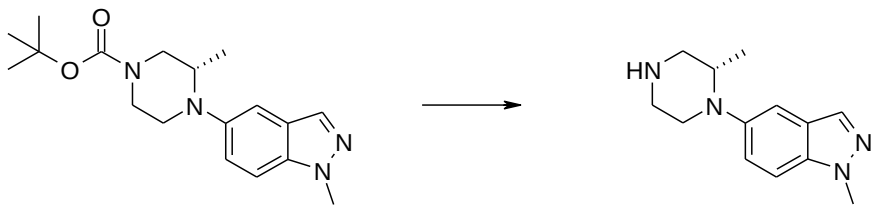
----- **(218)** Un derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (632 mg, 2.88 mmol, 1 eq.) es agitado en HCl 4N en dioxano (6 mL) a temperatura ambiente por 3 horas. La mezcla de reacción se diluye en agua y se añade una solución saturada de $NaHCO_3$, y la capa acuosa es extraída varias veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 224; m/z MW (obsd): 225-227 (M+H).----------

----- **1.2.2.4.3. Método A5c (TFA (ácido trifluoroacético) + modo de acción básico)**.----------

----- **(219)** Se carga un matraz con derivado de N-tert-

butoxicarbonilo (1 eq.) y una mezcla de DCM/TFA (5/1). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h a 3h y concentrada in vacuo. El residuo es recogido en una solución saturada de Na_2CO_3 y extraído con EtOAc y/o EtOAc/n-BuOH. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhídrico, y luego se filtran y concentran *in vacuo* para permitir la obtención de la arilpiperazina esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 259.***----------

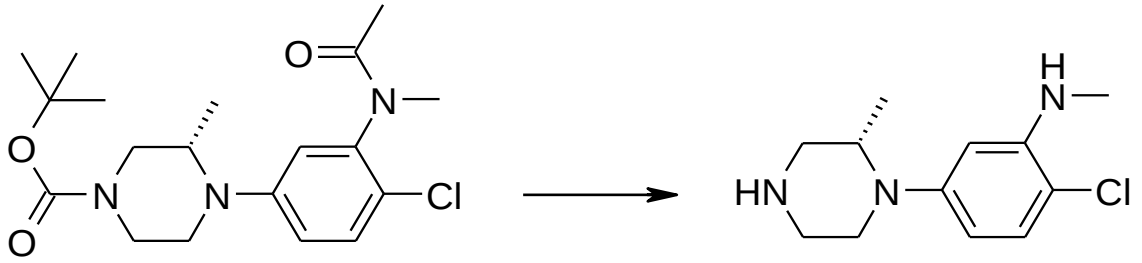


----- **(220)** Un matraz es cargado con derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (320 mg, 0.97 mmol, 1 eq.), DCM (5 mL) y TFA (1 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en una solución saturada de Na_2CO_3 y extraída con EtOAc y EtOAc/n-BuOH. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 230; m/z MW (obsd): 231 (M+H).---------

----- 1.2.2.4.4. **Método A5e (H_2SO_4): Desprotección Boc y**

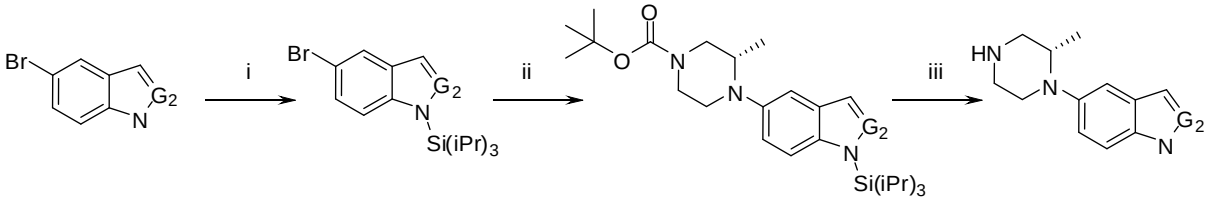
acetamida.----------

---- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 193*****.**----------



----- **(221)** Un matraz es cargado con derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (60 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) y agua (1 mL), y se añade ácido sulfúrico concentrado (0.2 mL). La mezcla de reacción es agitada a 80°C por 16h. Una solución acuosa NaOH 2N es añadida hasta que el pH alcanza un valor de 13, y la fase acuosa es extraída 3 veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 239; m/z MW (obsd): 240 (M+H).----------

----- **1.2.2.5**. **Método A6: con grupo de protección TIPS**.----



----- donde G_2 = C o N.----------

----- ***Paso i)***.----------

----- **(222)** A una solución del derivado de bromo heteroarilo (1 eq.) en THF a 0°C se le añade NaH poco a poco (50% en

aceite, 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h, enfriada a 0°C y se añade por goteo una solución de cloruro de triisopropilsililo (1.2 eq.) en THF. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente y concentrada *in vacuo*. El residuo es particionado entre agua y EtOAc, siendo la capa orgánica secada sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice permite la obtención del derivado de triisopropilsililo esperado.----------

----- ***Paso ii)***.----------

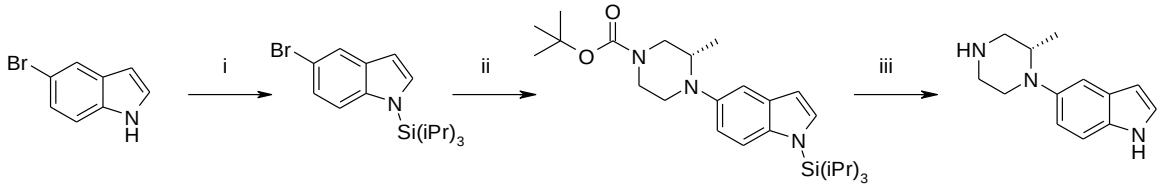
----- **(223)** Un matraz es cargado con derivado de bromo (1 eq.), ácido 1- carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (1.15 eq.), NaOtBu (1.7 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$ (0.05 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 110°C de un día para otro, enfriada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la Nboc-arilpiperazina esperada.-

----- ***Paso iii)***.----------

----- **(224)** A una solución de Nboc-arilpiperazina (1 eq.) en DCM se añade TFA (50 eq.). La mezcla de reacción es agitada

a temperatura ambiente de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en EtOAc y en solución saturada de $NaHCO_3$ y extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 anhídrico, y son filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la NH-arilpiperazina esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 257***.----------



----- ***Paso i)*** *5-Bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-indol*.----------

----- **(225)** A una solución de 5-bromo-1H-indol (1.96 g, 10 mmol, 1 eq.) en THF (80 mL) a 0°C se añade poco a poco NaH (50% en aceite, 1g, 20 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h, enfriada a 0°C y se agrega por goteo una solución de cloruro de triisopropilsililo (2.3 g, 12 mmol, 1.2 eq.) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente y se concentra *in vacuo*. El residuo es particionado entre agua y EtOAc, la capa orgánica es secada sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) permite la obtención del derivado de triisopropilsililo. LCMS: MW (calcd): 352; m/z

MW (obsd): 352-354 (M+H).----------

----- ***Paso ii)*** *ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S) – 3 – Metil l- 4 - (1 - -(triisopropilsilil) – 1 H – indol -5-il)-piperazina.*----------

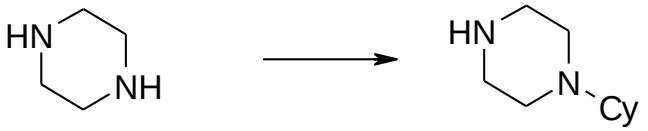
----- **(226)** Un matraz es cargado con derivado de triisopropilsililo de bromo (1.4 g, 3.5 mmol, 1 eq.), ácido 1-carboxílico de éster tert-butílico (S)-3-metil-piperazina (800 mg, 4 mmol, 1.15 eq.), NaOtBu (576 mg, 6 mmol, 1.7 eq.) y tolueno (25 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$ (160 mg, 0.2 mmol, 0.05 eq. La mezcla de reacción es calentada a 110°C de un día para otro, enfriada mediante la adición de agua, y extraída con EtOAc. las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo.* El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir la obtención de la NBoc-arilpiperazina esperada. LCMS: MW (calcd): 472; m/z MW (obsd): 473 (M+H).----------

----- ***Paso iii)*** *5-((S)-2-Metil-piperazina-1-il)-1H-indol.*--------

----- **(227)** A una solución de NBoc-arilpiperazina (370 mg, 0.79 mmol, 1 eq.) en DCM (30 mL) se añade TFA (3 mL). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en

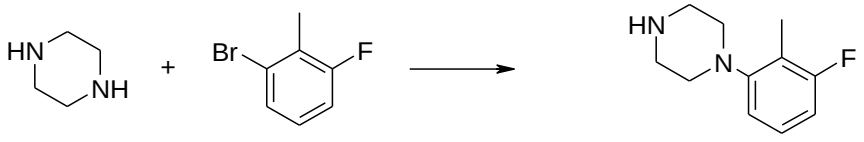
EtOAc y solución saturada de $NaHCO_3$ y extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 215; m/z MW (obsd): 216 (M+H).----------

---- 1.2.2.6 **Método A7: reacción de Buchwald con NH-piperazina**.----------



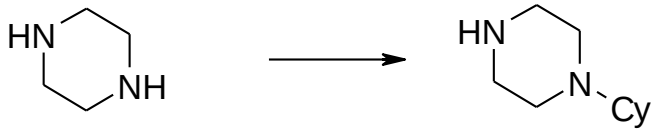
----- **(228)** Un matraz es cargado con derivado de bromoarilo (1 eq.), piperazina (4-6 eq.), BINAP (0.06-0.22 eq.), NaOtBu (1.4-2.5 eq.) y tolueno. La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (0.03-0.11 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 100-110°C por 2h-20h. La mezcla de reacción es extraída con solución de HCl 1N. La capa acuosa es basificada con solución de NaOH 2N y extraída con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina (sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhídricos), filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la arilpiperazina esperada, utilizada sin purificación adicional.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 266.***----------



----- **(229)** Un matraz es cargado con 1-bromo-3-fluoro-2-metil-benceno (189 mg, 1 mmol, 1 eq.), piperazina (517 mg, 6 mmol, 6 eq.), BINAP (37 mg, 0.06 mmol, 0.06 eq.), NaOtBu (135 mg, 1.4 mmol, 1.4 eq.) y tolueno (2 mL). La mezcla de reacción es desgasificada con N_2 y se añade $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0.03 mmol, 0.03 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 110°C de un día para otro. La mezcla de reacción es extraída con solución de HCl 1N. La capa acuosa es basificada con solución de NaOH 2N y es extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 194; m/z MW (obsd): 195 (M+H).----------

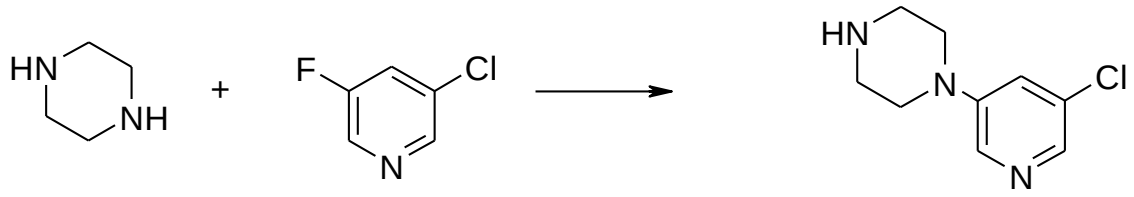
----- 1.2.2.7. **Método A8 : SNAr con NH-piperazina**.----------



----- **(230)** Una ampolla es cargada con derivado de arilfluoruro (1 eq.), piperazina (2-8 eq.), K_2CO_3 (1.5-2.6 eq.) y un solvente (dioxano, DMSO (dimetil sulfóxido)). La mezcla de reacción es calentada a 100°C por 1-3 días, diluida con agua y extraída con EtOAc o DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina (sobre Na_2SO_4 o $MgSO_4$ anhídricos), filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la arilpiperazina utilizada

sin purificación adicional.----------

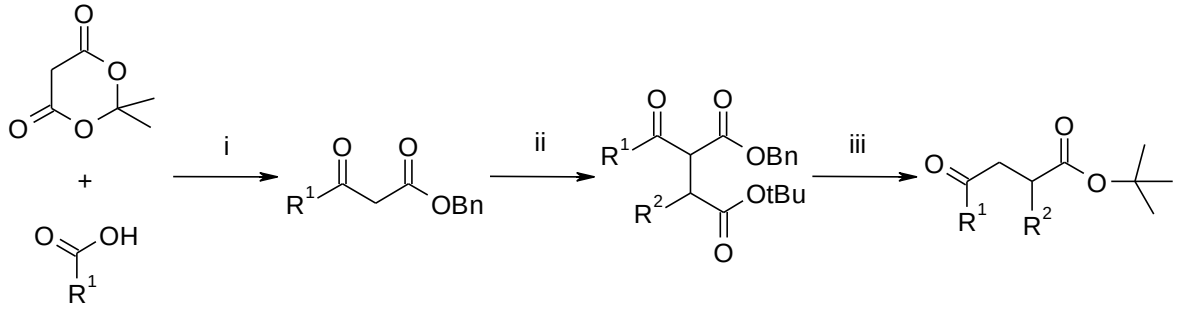
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 269***.----------



----- **(231)** Una ampolla es cargada con 3-cloro-5-fluoro-piridina (195 mg, 1.5 mmol, 1 eq.), piperazina (1.03 g, 12.0 mmol, 8 eq.), K_2CO_3 (553 mg, 4.0 mmol, 2.6 eq.) y un solvente, dioxano seco (5 mL). La mezcla de reacción es calentada a 100°C por 3 días, diluida con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 198; m/z MW (obsd): 198-200 (M+H).----------

----- **1.2.3 Métodos generales: Preparación de un cetoéster**.-

----- 1.2.3.1. **Método C1: a partir del ácido de Meldrum**.-----



----- ***Paso i)***.----------

----- **(232)** A una solución de ácido carboxílico (1 eq.) en DCM a 0°C bajo una atmósfera N_2 se añade poco a poco DMAP

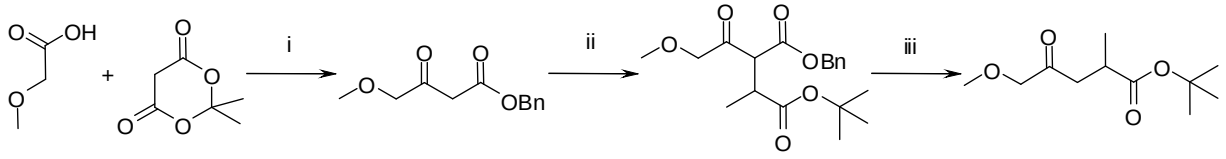
(dimetil amino piridina) (1.5 eq.), luego 2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-dion (1.1 eq.), luego EDC.HCl (1.2 eq.). Luego de 10min a 0°C, la mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente y agitada por 4h. La mezcla de reacción es enfriada con una solución de $KHSO_4$ al 5%. La fase acuosa es extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas son lavadas con una solución de $KHSO_4$ 5%, agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. Este residuo es recogido en tolueno anhídrico y se añade alcohol de bencilo (1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 120°C por 16h a 20h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del β-cetoéster esperado.----- ***Paso ii)***.----------

----- **(233)** - A una solución de β-cetoéster (1 eq.) en MEK se añaden K_2CO_3 (2 eq.), NaI (0.1 eq.) y derivado de bromo (1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 90°C por 6h a 16h y enfriada a temperatura ambiente. Se añade agua, la mezcla de reacción es acidificada a un pH de 8 y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

----- ***Paso iii)***.----------

----- **(234)** A una solución del γ-cetoéster (1 eq.) en MeOH (o EtOH) se añaden $Pd(OH)_2/C$ (0.01 eq.), y ciclohexeno (10-50 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 70-80°C por 19h. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65 y el filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es utilizado como tal o es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 158*****.**----------



----- ***Paso i) Ácido butírico de éster bencílico 4-metoxi-3-oxo***.----------

----- **(235)** A una solución de ácido metoxi-acético (5.11 mL, 0.067 mol, 1 eq.) en DCM (160 mL) a 0°C bajo una atmósfera N_2 se añade poco a poco DMAP (12.21 g, 0.100 mol, 1.5 eq.) luego 2,2-Dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (10.56 g, 0.073 mol, 1.1 eq.) luego EDC.HCl (15.32 g, 0.080 mol, 1.2 eq.). Después de 10min a 0°C, la mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente y agitada por 4h. La mezcla de reacción es enfriada con una solución de $KHSO_4$ al 5%. La fase acuosa es extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas son lavadas con una solución de $KHSO_4$ al 5%, agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y

concentradas *in vacuo*. Este residuo es recogido en tolueno anhídrico (220 mL) y se añade alcohol de bencilo (7.59 mL, 0.073 mol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 120°C por 16h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión DCM 100%) para permitir la obtención del β-cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 222; m/z MW (obsd): 245.3 (M+Na).----------

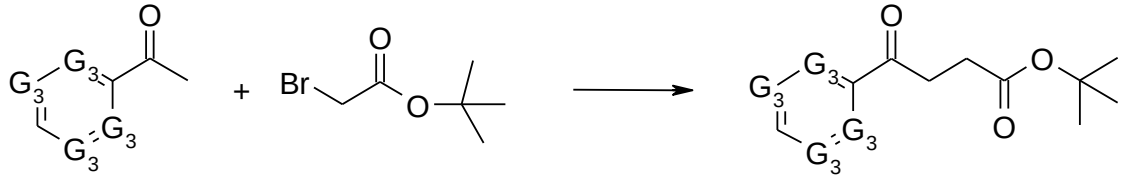
----- ***Paso ii)***. **Á***cido succínico 2-(2-Methoxi-acetil)-3-bencilo de éster 4-tert-butil éster 1metil*.----------

---- **(236)** A una solución del β-cetoéster (8.96 g, 0.040 mol, 1 eq.) en MEK (120 mL) se añaden K_2CO_3 (11.14 g, 0.081 mol, 2 eq.), NaI (0.6 g, 0.004 mol, 0.1 eq.) y ácido propiónico de éster tert-butílico 2-bromo (6.69 mL, 0.040 mol, 1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 90°C por 6h y enfriada a temperatura ambiente. Se añade agua, la mezcla de reacción es acidificada a un pH de 8 y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir la obtención del γ-cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 350; m/z MW (obsd): 373.4 (M+Na).----------

----- ***Paso iii) Ácido pentanoico de éster tert-butílico 5-Methoxy-2-methyl-4-oxo***.----------

----- **(237)** A una solución del γ-cetoéster (6.42 g, 0.018 mol, 1 eq.) en MeOH se añaden $Pd(OH)_2/C$ (0.642 g, 0.002 mol, 0.01 eq.), y ciclohexeno (93 mL, 0.916 mol, 50 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 70°C por 19h. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65, lavada con MeOH y el filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 70/30) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 216; m/z MW (obsd): 239.3 (M+Na).----------

----- 1.2.3.2. **Método C2: con bromoacetato de tert-butilo**.---

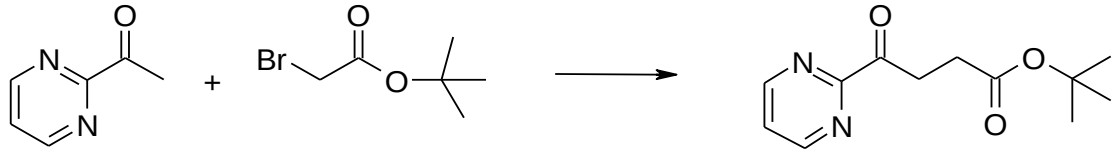


----- G_3=C o N.----------

----- **(238)** A una solución del derivado de acetil (1 eq.) en THF y DMPU, a 0°C, bajo una atmósfera N_2, se añade LiHMDS (solución 1M en THF, 1.2 eq.), por goteo. Luego de 15min a 0°C, se añade bromoacetato de tert-butilo por goteo y la mezcla de reacción es agitada a 0°C por 3h. La mezcla de reacción es enfriada mediante una solución saturada de NH_4Cl, la capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua

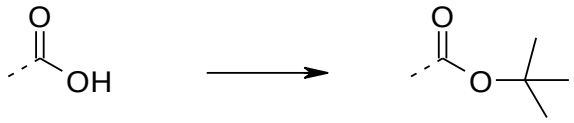
y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice permite la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 141***.----------



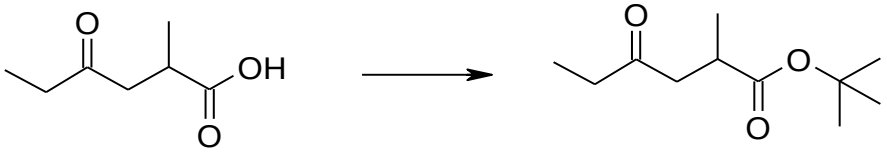
----- **(239)** A una solución de 2-acetil pirimidina (2 g, 16.38 mmol, 1 eq.) en THF y DMPU a 0°C bajo una atmósfera N_2 se añade LiHMDS (solución de 1M THF, 19.6 mL, 19.65 mmol, 1.2 eq.) por goteo. Luego de 15min a 0°C, bromoacetato de tert-butilo (3.96 mL, 24.56 mmol, 1.5 eq.) es añadido por goteo y la mezcla de reacción es agitada a 0°C por 3h. La mezcla de reacción es enfriada mediante una solución saturada de NH_4Cl, la capa orgánica es separada y la capa acuosa es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 80/20 a 50/50) permite la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 236; m/z MW (obsd): 237 (M+H).----------

---- 1.2.3.3. **Método C3: esterificación**.----------



----- **(240)** Un matraz de presión hecho de vidrio es cargado con el ácido carboxílico (1 eq.), DCM y H_2SO_4 concentrado (0.1 eq.). Es tapado y pesado tal como está. Luego es enfriado a -45°C, el matraz se abre y se hace burbujear isobutano a través de la mezcla de reacción fría por aproximadamente 5 min. El matraz se tapa y se pesa. El proceso se repite hasta que se obtiene el peso esperado del isobutano (5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4 días, luego el matraz es enfriado a -45°C antes de ser abierto. Se añade poco a poco una solución saturada de $NaHCO_3$, y se mantiene una agitación vigorosa por 30 minutos. La capa orgánica se separa; la capa acuosa se extrae con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con solución salina, se secan sobre $MgSO_4$ anhídrico y se concentran *in vacuo* (con un vacío mínimo de 50 mbar) para permitir la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

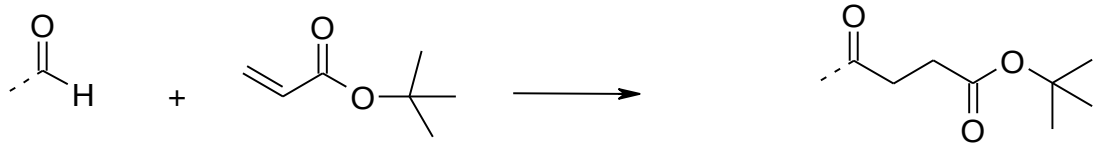
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 171.***----------



----- **(241)** Un matraz de presión hecho de vidrio es cargado con ácido hexanoico 2-Metil-4-oxo (Kato y otros, 2003) (7.3 g, 50.6 mmol, 1 eq.), DCM (40 mL) y H_2SO_4 concentrado (270

µL, 5.06 mmol, 0.1 eq.). El matraz es tapado y se pesa tal como está. Luego es enfriado a -45°C, se abre y se hace burbujear isobutano a través de la mezcla fría de reacción por aproximadamente 5 min. El matraz se tapa y se pesa (se condensan 11g de isobutano). El proceso es repetido hasta que se obtiene el peso esperado del isobutano (14.2 g, 253.2 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4 días, luego el matraz es enfriado a -45°C antes de ser abierto. Una solución saturada de $NaHCO_3$ es añadida poco a poco, y se mantiene una agitación vigorosa por 30 min. La capa orgánica se separa; la capa acuosa es extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico y concentradas *in vacuo* (con un vacío mínimo de 50 mbar) para permitir la obtención del producto esperado.----------

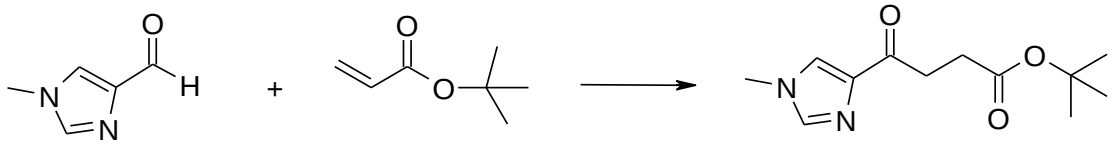
----- 1.2.3.4. **Método C4: reacción de Stetter.**----------



----- **(242)** Una ampolla es cargada con aldehído (1 eq.), acrilato de éster *tert*-butílico (1 eq.), $P(Bu)_3$ (1eq.) y THF seco. La ampolla es tapada y calentada a 70°C por 2h a 16h. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in*

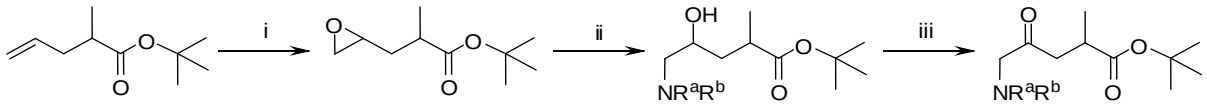
vacuo para permitir la obtención del γ-cetoéster luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 181***.----------



----- **(243)** A una solución de 1-metil-1H-imidazol-4-carboaldehído (1g, 9.1 mmol, 1.1 eq.) en THF (12 mL) se añade $P(Bu)_3$ (2.16 mL, 8.7 mmol, 1.05 eq.) y la mezcla de reacción es calentada a 50°C por 5 min. Se añade acrilato de éster *tert*-butílico (1.2 mL, 8.3 mmol, 1 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a 80°C por 3h. Se añade acrilato de éster tert-butílico (0.3 mL, 0.25 eq.) y este proceso (calentar por 3h y añadir acrilato de éster tert-butílico) es repetido hasta que no se observa ninguna evolución por parte de TLC (EtOAc) y UPLC/MS. La mezcla de reacción se concentra *in vacuo* y el residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 238; m/z MW (obsd): 239 (M+H).---------

----- 1.2.3.5. **Método C5: apertura vía epóxido**.----------



----- ***Paso i)***.----------

----- **(244)** A una solución de alqueno (1eq.) en DCM a 0°C, se añade m-CPBA (1.5 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. El precipitado blanco es filtrado y lavado con DCM. El filtrado es lavado con una solución saturada de $NaHCO_3$ solución salina, secado sobre $MgSO_4$ anhídrico y concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del epóxido esperado.----------

----- ***Paso ii)***.----------

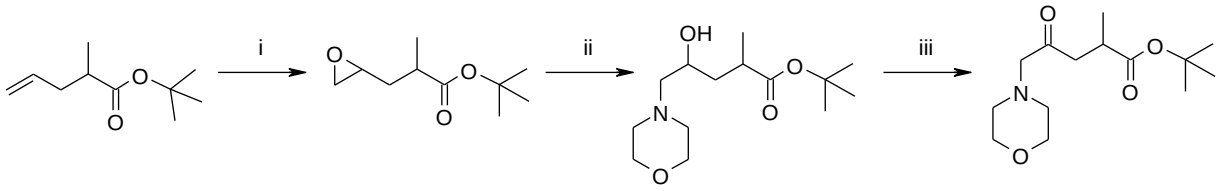
----- **(245)** Un tubo sellado es cargado con el epóxido (1 eq.), EtOH y una amina secundaria (1.5 eq.). Luego de calentar a reflujo por 3h30, la mezcla de reacción es concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en DCM, lavado con una solución saturada de NH_4Cl, secado sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrado y concentrado *in vacuo* para permitir la obtención del amino-alcohol esperado usado para el paso siguiente sin purificación adicional.----------

----- *Paso iii)*.----------

----- **(246)** Un matraz de doble cuello sometido a una atmósfera N_2, es cargado con DCM seco y $(COCl)_2$ (1.1 eq.). La mezcla de reacción es enfriada a -70°C, se añade en forma de gotas una solución de DMSO (2.4 eq.) en DCM seco, y la mezcla de reacción es agitada a -70°C/-60°C por 45 min. Una solución del amino-alcohol (1eq.) en DCM seco es añadida por

goteo y la mezcla de reacción es agitada por 1h a -60°C. Se añade por goteo Et_3N (5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a -40°C por 30 min y luego calentada a temperatura ambiente y agitada de un día para otro. Se añade agua, la capa orgánica es separada y lavada con solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico y concentrada *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 188***.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido propiónico de éster tert-butílico 2-Metil-3-oxiranil*.----------

----- **(247)** A una solución de **Int 148** (2 g, 11.8 mmol, 1eq.) en DCM (20 mL) a 0°C, se añade m-CPBA (3.05 g, 17.7 mmol, 1.5 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. El precipitado blanco es filtrado y lavado con DCM. El filtrado es lavado con una solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina, secado sobre anhídrico $MgSO_4$ y concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para permitir la

obtención del epóxido esperado. ----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido pentanoico de éster tert-butílico 4-hydroxi-2-metil-5-morfolino-4-il.*----------

----- **(248)** Un tubo sellado es cargado con el epóxido obtenido en el paso previo (0.19 g, 1.02 mmol, 1 eq.), EtOH (3 mL) y morfolino (0.134 mL, 1.53 mmol, 1.5 eq.). Luego de calentar a reflujo por 3h30, la mezcla de reacción es concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en DCM, lavado con una solución saturada de NH_4Cl, secado sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrado y concentrado *in vacuo* para permitir la obtención del amino-alcohol esperado, utilizado en el paso siguiente sin purificación adicional.----------

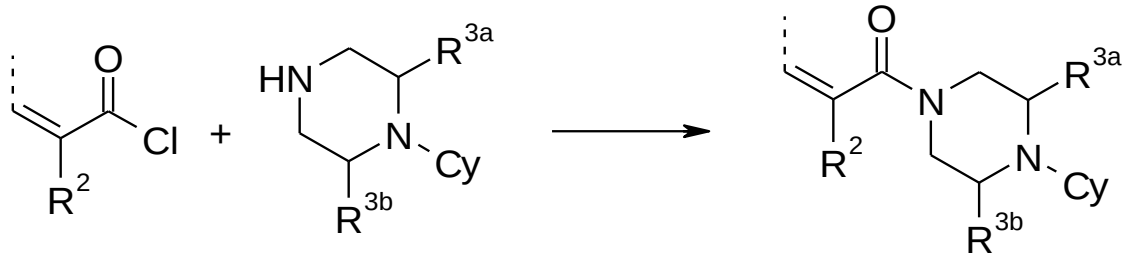
----- ***Paso iii)*** *Ácido pentanoico de éster tert-butílico 2-Metil-5-morfolino-4-il-4-oxo*----------

----- **(249)** Un matraz de doble cuello sometido a una atmósfera N_2, es cargado con DCM seco (5 mL) y $(COCl)_2$ (0.153 mL, 1.81 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción es enfriada a -70°C, se añade por goteo una solución de DMSO (0.281 mL, 3.96 mmol, 2.4 eq.) en DCM seco (0.5 mL) y la mezcla de reacción es agitada a -70°C/-60°C por 45 min. Una solución del amino-alcohol obtenido en el paso previo p (0.450 g, 1.65 mmol, 1eq.) en DCM seco (2 mL) es añadida por goteo y la mezcla de reacción es agitada por 1h a -60°C. Se añade Et_3N por goteo (1.19 mL, 8.24 mmol, 5 eq.). La mezcla de

reacción es agitada a -40°C por 30 min y luego calentada a temperatura ambiente y agitada de un día para otro. Se añade agua, la capa orgánica es separada y lavada con solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico y concentrada *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/acetona 90/10) para permitir la obtención del producto esperado.----------

----- 1.2.4. **Método general D: preparación de cetoamida**.----

----- 1.2.4.1 **Método D1: preparación de acrilamida**.----------

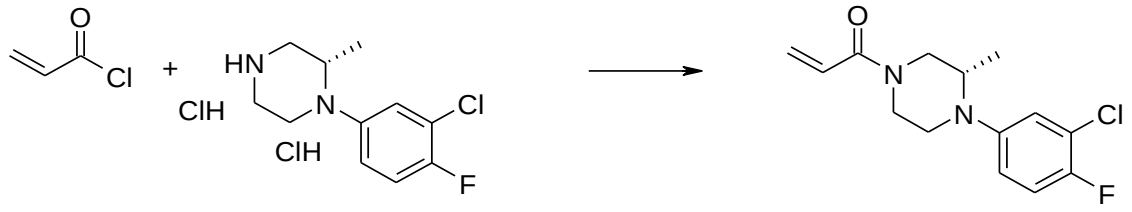


----- 1.2.4.1.1. **Método D1a:** ----------

----- **(250)** A una solución de piperazina (1 eq.) en solución acuosa saturada de EtOAc/$NaHCO_3$ (2/1 v/v) a 0°C se le añade por goteo el derivado de cloruro de acriloilo (1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 30 min, y luego a temperatura ambiente por 1h. La capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, solución salina y secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la acrilamida esperada (utilizada como tal o purificada mediante cromatografía de flash sobre

gel de sílice).----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 006***.----------



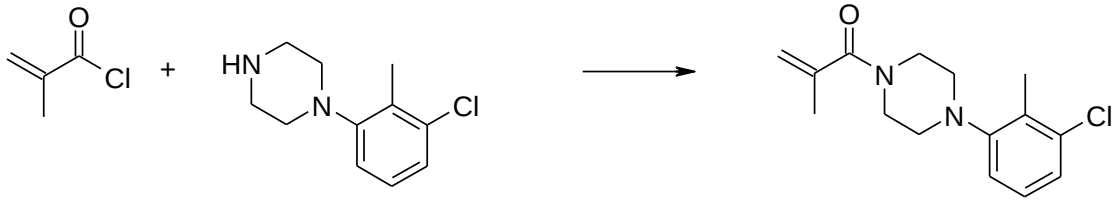
----- **(251)** A una solución de dihidrocloruro de piperazina (S)-1-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil (2 g, 6.63 mmol, 1 eq.) en solución acuosa saturada de EtOAc/$NaHCO_3$ (60 mL/30mL) a 0°C se añade por goteo cloruro de acriloílo (0.595 mL, 7.29 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 30 min y luego a temperatura ambiente por 1h. La capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con EtOAc y las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua, solución salina y secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 283; m/z MW (obsd): 283-285 (M+H).----------

----- 1.2.4.1.2. **Método D1b**.----------

---- **(252)** A una solución de piperazina (1 eq.) y Et3N (1.5 eq.) en DCM a 0°C se añade por goteo el derivado del cloruro de acriloílo (1.5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 1h y se le permite alcanzar temperatura ambiente. Se añaden agua y DCM, y la capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina y secadas sobre Na_2SO_4

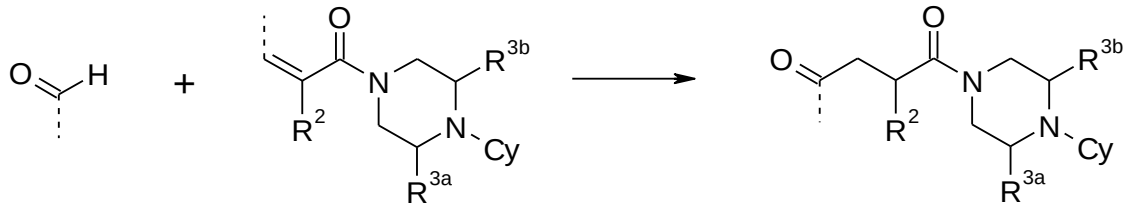
anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención de la acrilamida esperada luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 009.***----------



----- **(253)** A una solución de piperazina 1-(3-Cloro-2-metil-fenil) (2.06 g, 9.8 mmol, 1 eq.) y Et_3N (1.5 mL, 14.7 mmol, 1.5 eq.) en DCM a 0°C se añade por goteo cloruro de 2-Metil-acriloílo (2.05 mL, 14.7 mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 1h y se le permite alcanzar temperatura ambiente. Se añaden agua y DCM, y la capa orgánica es separada. La capa acuosa es extraída con DCM, las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina y secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 279; m/z MW (obsd): 279-281 (M+H).----------

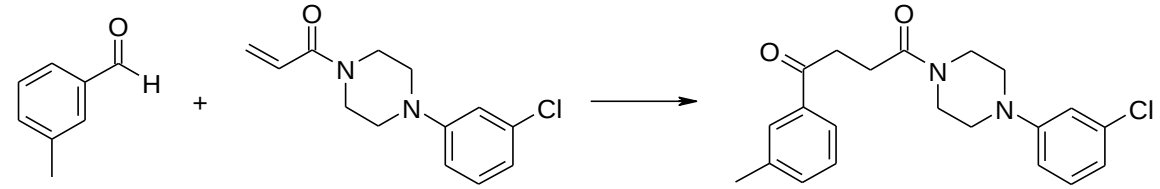
----- 1.2.4.2 **Método D2: reacción de Stetter**.----------



----- 1.2.4.2.1 **Método D2a (P(Bu)$_3$).**-----

----- **(254)** Una ampolla es cargada con aldehído (1 eq.), acrilamida (0.95 eq.), P(Bu)$_3$ (1eq.) y THF seco. La ampolla es tapada y calentada a 70°C por 2h a 3h. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obte4nción de la γ-cetoamida esperada luego de la purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 095***.----------



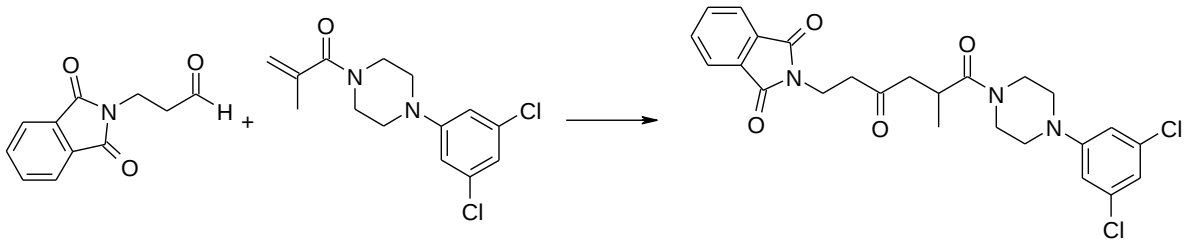
----- **(255)** Una ampolla es cargada con 3-Metil-benzoaldehído (0.141 mL, .1.2 mmol, 1 eq.), **Int 005** (0.300 g, 1.2 mmol, 1 eq.), P(Bu)$_3$ (0.242 mL, 1.2 mmol, 1eq.) y THF seco (2 mL). La ampolla es tapada y calentada a 70°C por 2h. Se añaden P(Bu)$_3$ (15 µL, 0.05eq.) y 3-Metil-benzaldehyde (10 µL, 0.1 eq.) adicionales y la ampolla es tapada y calentada a 80°C por

2h. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas combinadas con lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc, de 100/0 a 0/100) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 370; m/z MW (obsd): 371-373 (M+H).----------

----- 1.2.4.2.2. **Método D2b (catalizador Rh)**.----------

----- **(256)** Una ampolla es cargada con bis(1,5-cyclooctadieno)rodio(I) tetrafluoroborato (0.10 eq.), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.10 eq.), y DCM seco y es sellada con un septum. El recipiente es vaciado y rellenado con H_2 (3 veces) y la mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera de H_2. Después de 3h, las sustancias volátiles son removidas mediante una corriente de nitrógeno. El residuo es combinado con acrilamida (1 eq.), aldehído (1.5 equiv.) 1,2-dicloroetano en una ampolla bajo una atmósfera N_2. La ampolla es sellada con una tapa y calentada a 100°C. Luego de 16h, la mezcla es concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la γ-cetoamida esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 021***.----------

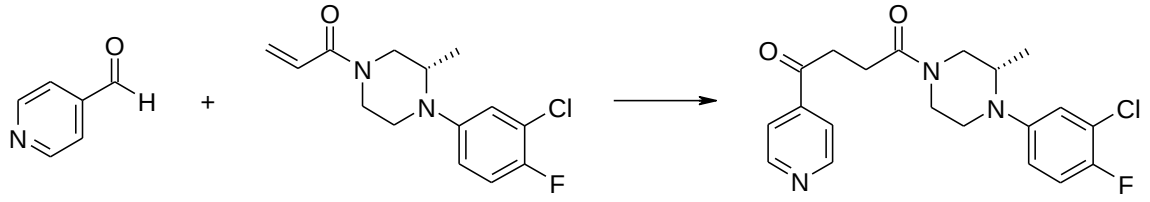


----- **(257)** Una ampolla es cargada con bis(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) tetrafluoroborato (0.054 g, 0.132 mmol, 0.10 eq.), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (0.056 g, 0.132 mmol, 0.10 eq.), DCM seco (2mL) y sellada con un septum. El recipiente es vaciado y rellenado con H_2 (3 veces) y la mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera de H_2. Luego de 3h, las sustancias volátiles son removidas bajo una corriente de nitrógeno. El residuo es combinado con **Int 001** (0.397 g, 1.328 mmol, 1 eq.), 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-propionaldehído (0.406 g, 2.00 mmol, 1.5 equiv.) y 1,2-dicloroetano (2 mL) en una ampolla bajo una atmósfera N_2. La ampolla es sellada con una tapa y calentada a 100°C. Luego de 2 días, la mezcla es concentrada *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100, y luego DCM/MeOH 90/10) para permitir la obtención de **Int 021**. LCMS: MW (calcd): 502; m/z MW (obsd): 502-504 (M+H).----- 1.2.4.2.3. **Método D2c (NaCN**).----------

--- **(258)** Una ampolla es cargada con aldehído (3 eq.) y DMF seco. Se añade NaCN (1.5 eq) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 5 min. Se añade una

solución de acrilamida (1 eq.) en DMF seco, la ampolla es sellada y calentada a 120°C por 3h30 y enfriada a temperatura ambiente. Se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua a la mezcla de reacción y a continuación se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la γ-cetoamida esperada.----------

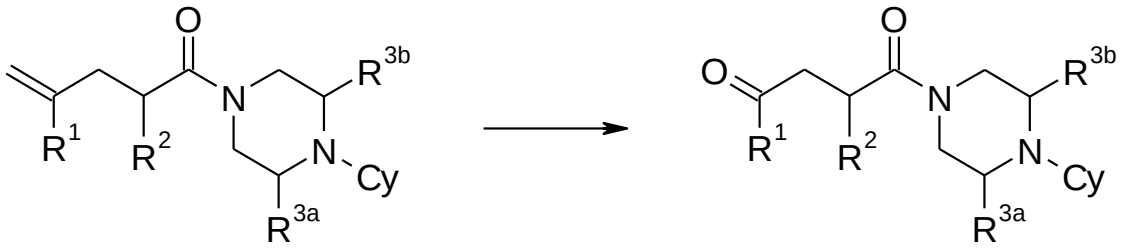
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 060***.----------



----- **(259)** Una ampolla es cargada con piridina-4-carboaldehído (0.227 g, 2.12 mmol, 3 eq.) y DMF seco (4 mL). Se añade NaCN (0.052 g, 1.06 mmol, 1.5 eq) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 5 min. Se añade una solución de **Int 006** (0.200 g, 0.71 mmol, 1 eq.) en DMF seco (2 mL), la ampolla es sellada y calentada 120°C por 3h30 y enfriada a temperatura ambiente. Se añaden una solución saturada de $NaHCO_3$ y agua a la mezcla de reacción y luego se hace extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre anhídrico $MgSO_4$, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo

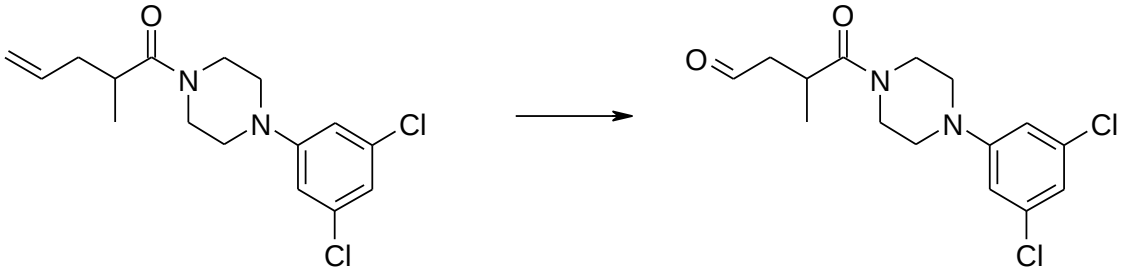
es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 390; m/z MW (obsd): 390-392 (M+H).----------

----- 1.2.4.3. **Método D4 : división oxidativa**.----------



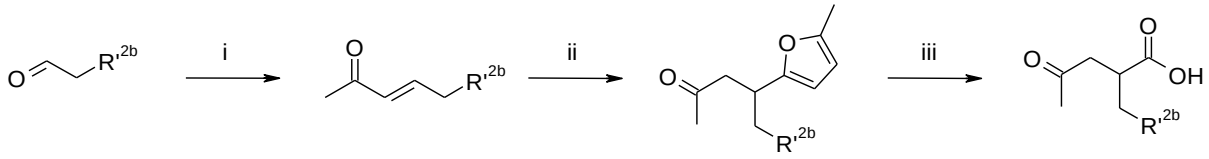
----- **(260)** Una ampolla es cargada con alqueno (1 eq.), una mezcla de dioxano/agua o THF/agua y OsO_4 (0.01-0.06 eq.). Luego de 15 min, se añade $NaIO_4$ (2-4 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h a 20h, combinada con agua o una solución de $NaHSO_3$ y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la γ-cetoamida esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 055***.----------



----- **(261)** Una ampolla es cargada con alqueno **Int 124** (4.95 g, 15.1 mmol, 1 eq.), una mezcla de dioxano (100 mL) y agua (20 mL), y OsO_4 (2.5 wt% in t-BuOH, 2.8 mL, 223 mmol, 0.015 eq.). Luego de 15min, se añade por goteo una solución de $NaIO_4$ (6.61 g, 30.9 mmol, 2 eq.) en agua (150 mL) durante 10 minutos y la mezcla de reacción es agitada de un día para otro a temperatura ambiente, combinada con agua (600 mL) y extraída con $CHCl_3$ (250mL). La capa orgánica es lavada con solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con EtOAc/DCM 20/80) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 329; m/z MW (obsd): 329-331 (M+H).----

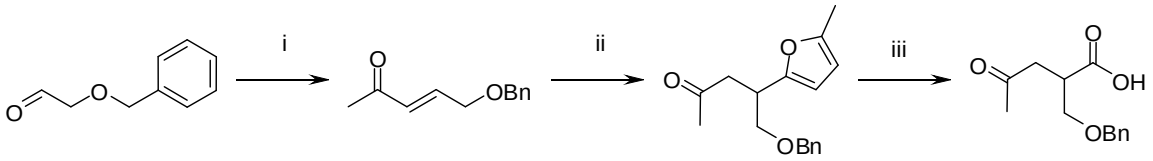
----- 1.2.4.4. **Método D5: a través de oxidación con furano.**--



----- **Paso *i)***.----------

----- **(262)** A una solución de fosfonato (1.1 eq.) en EtOH se añade K_2CO_3 (1.2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h antes de añadir el aldehído (1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente. (1h a 3h), diluida con EtOAc y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es recogido en

EtOAc y lavado con una solución saturada de NH_4Cl, una solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina, y secado sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrado, concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la α,β-cetona insaturada esperada.----- ***Paso ii)***.----- **(263)** A una solución de la α,β-cetona insaturada obtenida en el paso previo (1 eq.) en MeOH seco se añaden $PdCl_2$ (0.1 eq.) y 2-metilfurano (2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3h a 24h, diluida con EtOAc y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la cetona esperada.----- ***Paso iii)***.----- **(264)** A una solución de la cetona obtenida en el paso previo (1 eq.) en Heptano/EtOAc/agua (1/3/4) se añade $NaIO_4$ (7 eq.). La mezcla de reacción es agitada por 10 min y luego se añada $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.02 eq.). La mezcla de reacción es agitada por 30 min a 1h30, filtrada sobre celpure P65, lavada con MeCN, y el filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del γ-cetoácido esperado.----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 138***.-----



----- ***Paso i)***.----------

----- **(265)** A una solución de fosfonato (14.22 g, 73.24 mmol, 1.1 eq.) en EtOH (150 mL) se añade K_2CO_3 (11 g, 79.90 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2 hs antes de añadirle benciloxi-acetaldehído (10 g, 66.59 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3 hs, diluida con EtOAc y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es recogido en EtOAc y lavado con una solución saturada de NH_4Cl, una solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina y secado sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrado, concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para permitir la obtención de la α,β-cetona insaturada esperada.----------

----- ***Paso ii)***.----------

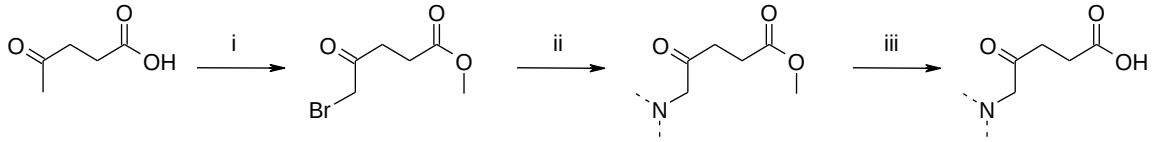
----- **(266)** A una solución de la α,β-cetona insaturada obtenida en el paso previo (8.7 g, 45.73 mmol, 1 eq.) en MeOH seco (183 mL) se añaden $PdCl_2$ (0.811 g, 0.457 mmol, 0.1 eq.) y 2-metilfurano (8.25 mL, 91.46 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3 hs, diluida con EtOAc y filtrada sobre celpure P65. El filtrado es

concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 85/15) para permitir la obtención de la cetona esperada.----------

----- ***Paso iii)***.----------

------ **(267)** A una solución de cetona obtenida en el paso anterior (1g, 3.67 mmol, 1 eq.) in Heptano/EtOAc/agua (6 mL/18 mL/24 mL) se añade $NaIO_4$ (5.48 g, 25.69 mmol, 7 eq.). La mezcla de reacción es agitada por 10 min, y luego se le añade $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0.019 g, 0.073 mmol, 0.02 eq.). La mezcla de reacción es agitada por 1h15, filtrada sobre celpure P65, lavada con MeCN y el filtrado es concentrado *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 98/2 a 95/5) para permitir la obtención del producto esperado (almacenado a 4°C).----------

----- 1.2.4.5. **Método D6: vía una α-bromo cetona**,----------



----- ***Paso i)***.----------

----- **(268)** A una solución de ácido levulínico (1 eq.) en MeOH, se añade bromo (1 eq.) por goteo. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es particionado entre agua

y Et_2O, el pH se ajusta a 8 utilizando una solución saturada de $NaHCO_3$. Luego de la extracción con Et_2O, las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del derivado de bromo esperado en forma de un metiléster.----------

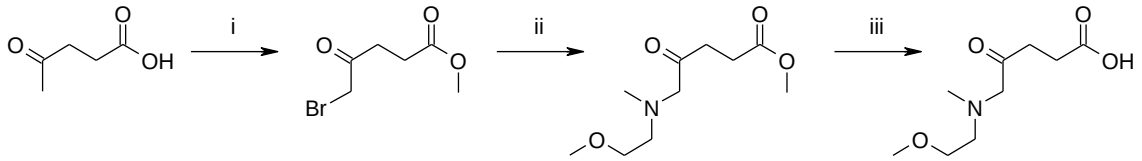
----- ***Paso ii)***.----------

----- **(269)** A una solución del derivado de bromo obtenido en el paso anterior (1 eq.) en MeOH se añaden Et_3N (0 o 1 eq.) y una amina secundaria (1 a 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 30 a 120 min y concentrada *in vacuo*. El residuo es utilizado como tal o purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del derivado de éster amino esperado.----

----- ***Paso iii)***.----------

----- **(270)** El éster amino obtenido en el paso previo (1 eq.) es calentado a 80°C con un exceso de solución de 1M de NaOH por 2 a 3 hs. Luego de una hidrólisis completa (seguida por HPLC/MS), la mezcla de reacción es acidificada y evaporada hasta secarse y el amino ácido crudo es utilizado como tal durante el próximo paso o es triturado en DMF para remover las sales.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 130***.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido pentanoico éster metílico 5-Bromo-4-oxo*---
----- **(271)** A una solución de ácido levulínico (5 g, 43.1 mmol, 1 eq.) en MeOH (103 mL) bajo una atmósfera N_2, se añade bromo por goteo (2.2 mL, 43.1 mmol, 1 eq.). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es particionado entre agua y Et_2O, el pH se ajusta a 8 utilizando una solución saturada de $NaHCO_3$. Luego de la extracción con Et_2O, las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con iso-Hexano/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir la obtención del derivado de bromo esperado en la forma de un metiléster.----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido 4 oxo-pentanoico de metil éster 5-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]*.----------

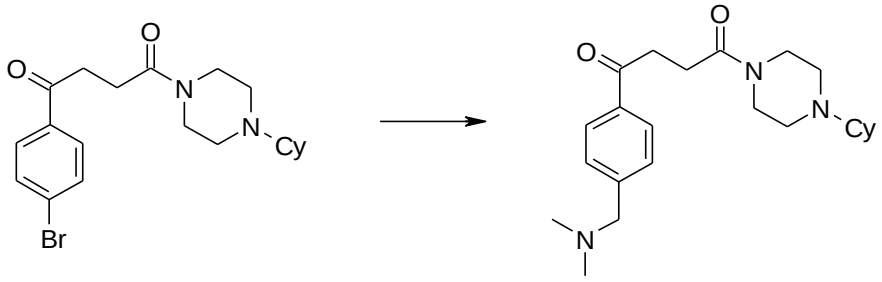
----- **(272)** A una solución del derivado de bromo obtenido en el paso anterior (1g, 4.78 mmol, 1 eq.) en MeOH (12.5 mL) se añade Et_3N (0.670 mL, 4.82 mmol, 1 eq.) y (2-metoxi-etil)-metil-amina (0.420mL, 4.83 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h y concentrada *in vacuo*. El derivado de éster amino esperado es

utilizado como tal en el próximo paso.----------

----- ***Paso iii)*** *Ácido 4 oxo-pentanoico 5-[(2-Metoxi-etil)-metil-amino]*.----------

----- **(273)** El éster amino obtenido en el paso anterior (1.75g crudo asumido como 4.78 mmol, 1 eq.) es calentado a 80°C con un exceso de solución 1M de NaOH (15 mL, 15 mmol, 3eq.) por 2h. Luego de hidrólisis completa (seguida por HPLC/MS), la mezcla de reacción es acidificada y evaporada hasta secarse y el ácido amino crudo es utilizado como tal.-----

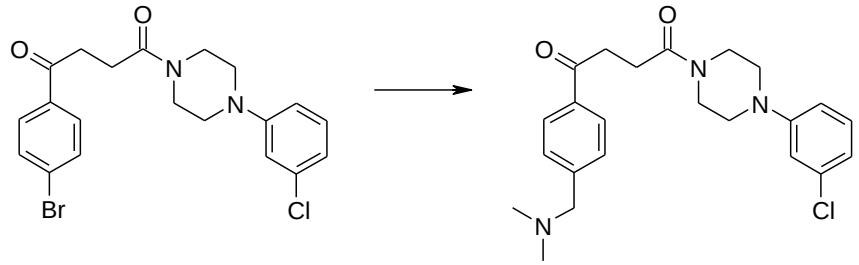
---- 1.2.4.6. **Método D7: funcionalización de cetoamida mediante el acoplamiento de Suzuki**.----------



----- **(274)** Una ampolla es cargada con derivado de bromo (1 eq.), Xphos (0.06-0.018 eq.), $Pd(OAc)_2$ (0.03-0.09 eq.), Cs_2CO_3 (4-5 eq.), sal interna de [(Dimetilamonio)metil] trifluoroborato (3 eq.), THF y agua. La mezcla de reacción es calentada a 80°C hasta que se observa que se completa la reacción por UPLC/MS (6-8 días). Las adiciones de Xphos, $Pd(OAc)_2$, Cs_2CO_3 y de sal interna de [(Dimetilamonio)metil]trifluoroborato se llevan a cabo cada 24h para alcanzar un nivel adecuado de conversión. Se añade

una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción seguida por una extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la γ-cetoamida funcionalizada esperada.----------

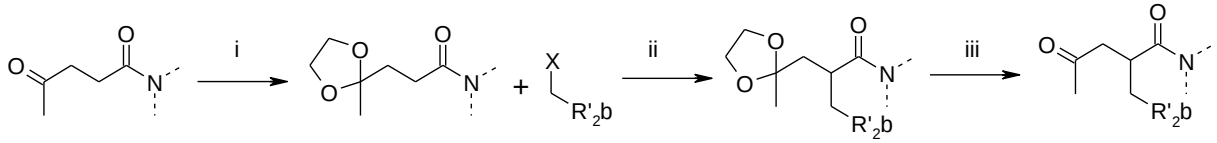
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 090***.----------



----- **(275)** Una ampolla es cargada con **Int 118** (300 mg, 0.69 mmol, 1 eq.), Xphos (59 mg, 0.0124 mmol, 0.018 eq.), $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0.062 mmol, 0.09 eq.), Cs_2CO_3 (1.12g, 3.44 mmol, 5 eq.), sal interna de [(Dimetilamonio)metil]-trifluoroborato (262 mg, 2.07 mmol, 3 eq.), THF (2.3 mL) y agua (0.6 mL). La mezcla de reacción es calentada a 80°C por 2 días. Se añaden Xphos (30 mg, 0.0062 mmol, 0.009 eq.), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.031 mmol, 0.045 eq.) y sal interna de [(Dimetilamonio)metil]trifluoroborato (66 mg, 0.52 mmol, 0.75 eq.) y la mezcla de reacción es calentada a 80°C por 24h. Se añaden Cs_2CO_3 (440 mg, 1.35 mmol, 2 eq.), y sal interna de

[(Dimetilamonio)metil]trifluoroborato (80 mg, 0.63 mmol, 1 eq.) y la mezcla de reacción es calentado a 80°C por 2 días. Se añaden Xphos (30 mg, 0.0062 mmol, 0.009 eq.) y $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0.031 mmol, 0.045 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3 días. Se añade una solución saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción, seguida por la extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con heptano/DCM 1/0 a 0/1 y luego DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 414; m/z MW (obsd): 414-416 (M+H).----------

1.2.5. **Método general E: funcionalización de γ-cetoamida.**----------



----- ***Paso i)***.----------

(276) Un aparato de Dean-Starck es cargado con γ-cetoamida (1 eq.) en tolueno, glicol de etileno (1.2 a 1.4 eq.) y ácido *p*-toluenosulfónico (0.06 a 0.2 eq.). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 2h a 4h. Se añaden una solución de NaOH 0.1N y EtOAc, la capa orgánica es separada, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada, y concentrada *in*

vacuo para permitir la obtención del dioxolano esperado. Este residuo o bien es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o bien es utilizado como tal durante el paso siguiente.----------

----- ***Paso ii)***.----------

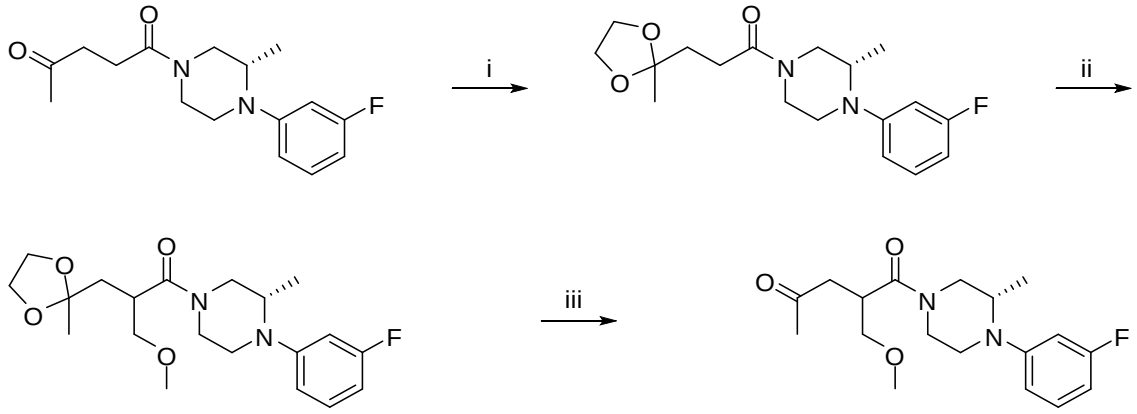
----- **(277)** A una solución del dioxolano obtenido en el paso anterior (1 eq.) en THF seco a -78°C se añade por goteo LDA o LiHMDS (solución 2M en THF, 1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a -78°C por 30 min, luego a 0°C por 10 min, y luego es enfriada a -78°C para agregar por goteo una solución de haluro de alquilo (1.4 eq.) en THF seco. Se permite a la mezcla de reacción calentarse hasta llegar a temperatura ambiente y se la enfría con una solución saturada de NH_4Cl. Luego de la evaporación del THF, la capa acuosa es extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas con lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del dioxolano funcionalizado esperado.----------

----- ***Paso iii)***.----------

----- **(278)** A una solución del dioxolano funcionalizado obtenido en el paso anterior (1 eq.) en MeOH se le añade una solución acuosa de HCl 6N (6 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente 3h, se añade una solución

saturada de $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción seguida por la extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre anhídrico $MgSO_4$, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la γ-cetoamida funcionalizada esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 066***.----------



----- ***Paso i)*** *1-[(S)-4-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-piperazina-1-il]-3-(2-metil-[1,3]dioxolano-2-il)-propano-1-ona*.----------

----- **(279)** Un aparato de Dean-Starck es cargado con **Int 122** (1 g, 3.4 mmol, 1 eq.), tolueno (50 mL), glicol de etileno (220 µL, 3.9 mmol, 1.2 eq.) y ácido *p*-toluenosulfónico (100 mg, 0.58 mmol, 0.17 eq.). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 2h. Se añaden una solución de NaOH 0.1N y EtOAc, la capa orgánica es separada, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada, y concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del dioxolano esperado utilizado como tal durante el

próximo paso. LCMS: MW (calcd): 336; m/z MW (obsd): 337 (M+H).----------

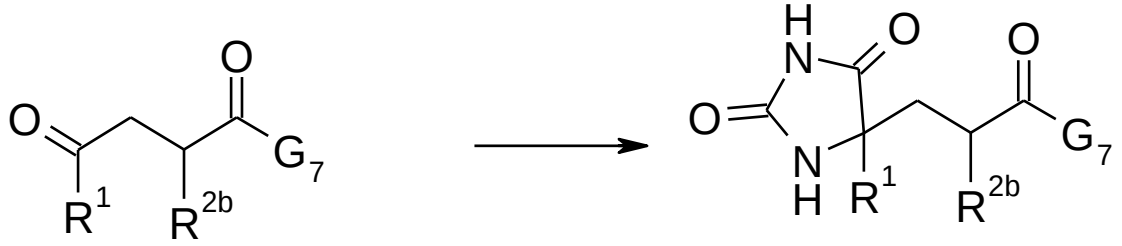
----- ***Paso ii)*** *1-[(S)-4-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-piperazina-1-yl]-2-metoximetil-3-(2-metil-[1,3]dioxolano-2-il)-propano-1-ona.*----------

----- **(280)** A una solución del dioxolano obtenido en el paso previo (380 mg, 1.13 mmol, 1 eq.) en THF seco (30 mL) a -78°C se añade por goteo LDA (solución 2M en THF, 0.6 mL, 1.2 mmol, 1.1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a -78°C por 30 min, luego a 0°C por 10 min y luego es enfriada a -78°C para la adición por goteo de una solución de bromometiléter (137 µL, 1.5 mmol, 1.4 eq.) en THF seco (5 mL). Se permite a la mezcla de reacción calentarse a temperatura ambiente y se la enfría con una solución saturada de NH_4Cl. Luego de la evaporación del THF, la capa acuosa es extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas con lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir la obtención del dioxolano funcionalizado esperado. LCMS: MW (calcd): 380; m/z MW (obsd): 381 (M+H).----------

----- ***Paso iii)*** *1-[(S)-4-(3-Fluoro-fenil)-3-metil-piperazina-1-il]-2-metoximetil-pentano-1,4-diona.*----------

----- **(281)** A una solución del dioxolano funcionalizado obtenido en el paso anterior (190 mg, 0.5 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se añade una solución acuosa HCl 6N (0.5 mL, 3 mmol, 6 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3h, y se le agrega una solución saturada de $NaHCO_3$ seguida de la extracción con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/acetona 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 336; m/z MW (obsd): 337 (M+H).----------

----- 1.2.6 **Método general F: reacción de Bucherer Bergs**.---

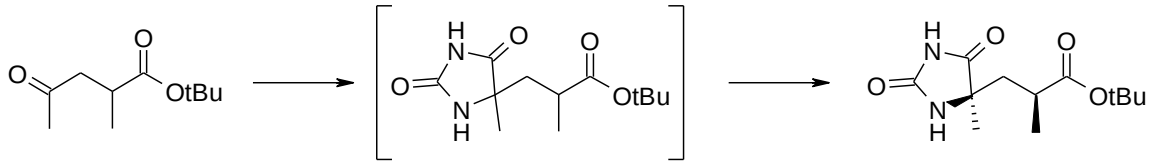


----- G_7=O-Alk_1, Alk_2-N-Alk_3.----------

----- **(282)** Un reactor de presión, o un matraz abierto de fondo redondo equipado con un condensador, es cargado con una solución de $(NH_4)_2CO_3$ o $(NH_4)HCO_3$ (8-12 eq.) en agua. Se añade poco a poco KCN (2 a 4 eq.), y luego una solución de γ-cetoéster o γ-cetoamida (1eq.) en EtOH es agregada. El recipiente es sellado y calentado a 60-90°C por 1h a 2 días. La

mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, combinada con agua y extraída con AcOEt o $CHCl_3$/nBuOH 10%. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas (sobre Na2SO4 anhídrico o $MgSO_4$ anhídrico), filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es o bien re-cristalizado o bien purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del derivado de hidantoína esperado.----------

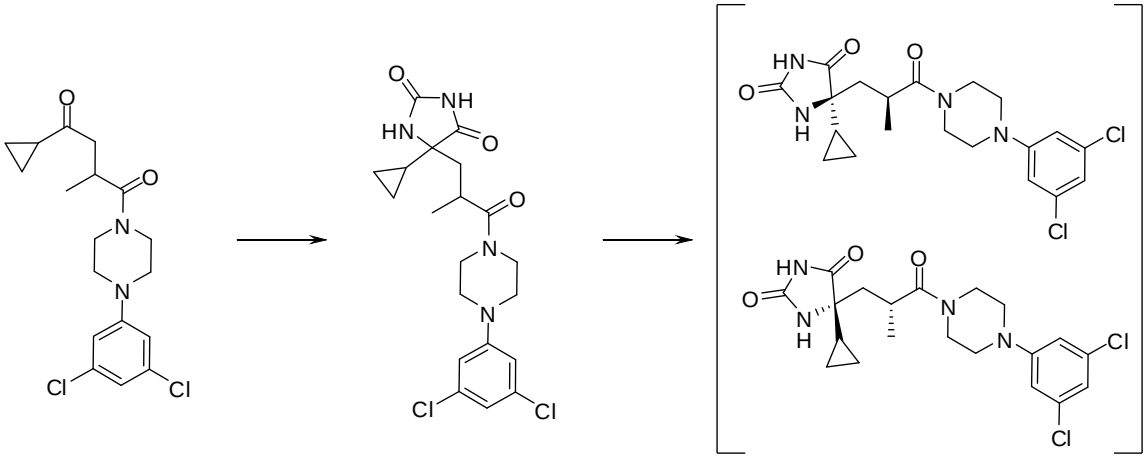
----- *Síntesis ilustrativa de (R)-5-Metil-5-((S)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidina-2,4-diona + (S)-5-Metil-5-((R)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidina-2,4-diona*.----------



----- **(283)** Un reactor a presión es cargado con una solución de $(NH_4)_2CO_3$ (79.4g, 0.826 mol, 8 eq.) en agua (400 mL). Se añade poco a poco KCN (20g, 0.307 mol, 3 eq.) y luego una solución de γ-cetoéster (19.15 g, 0.103 mol, 1eq.) en EtOH (400 mL). El recipiente es tapado y calentado a 90°C de un día para otro. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente, combinada con agua y extraída con $CHCl_3$/nBuOH 10%. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*.----------

----- **(284)** La reacción anterior se realiza dos veces y se reúnen dos residuos crudos para re-cristalización. Un matraz es cargado con los dos residuos crudos, se añade EtOH (250 mL) y la mezcla de reacción es calentada a reflujo. Luego de una completa disolución, se permite a la mezcla de reacción enfriarse a temperatura ambiente por 2 días, la misma es filtrada y el sólido cristalino es combinado con EtOH (200 mL), calentado a reflujo, enfriado a temperatura ambiente de un día para otro y filtrado para permitir la obtención de la hidantoína esperada en forma de una mezcla racémica *trans*-Me. (LCMS: > 99% de, MW (calcd): 256; m/z MW (obsd): 257 (M+H)).----------

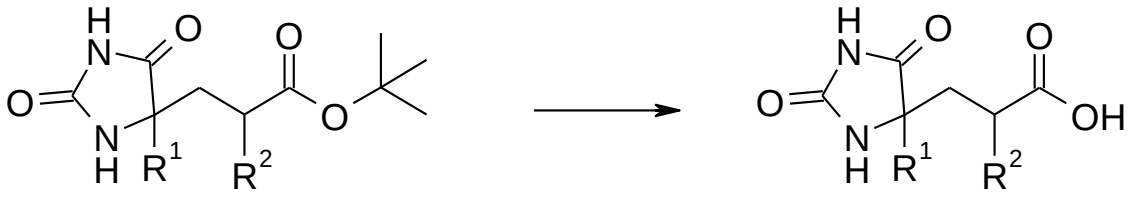
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 172***.----------



----- **(285)** Un reactor de presión es cargado con $(NH_4)_2CO_3$ (0.645 g, 6.71 mmol, 10 eq.), KCN (0.175 g, 2.69 mmol, 4 eq.), **Int 046** (0.248g, 0.671 mmol, 1eq.), EtOH (4 mL) y agua (4 mL). El recipiente es sellado y calentado a 60°C por 40h. La mezcla de reacción es enfriada a temperatura ambiente,

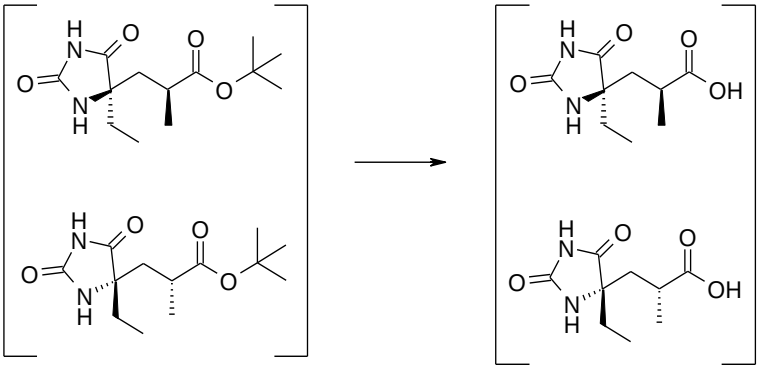
combinada con agua y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, y concentradas *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/iPrOH 20/1) permitió la obtención de dos diasteroisómeros, de los cuales el compuesto de elusión más rápida es el producto esperado. (LCMS: MW (calcd): 439-441; m/z MW (obsd): 439-441 (M+H)).----------

----- **1.2.7.- Método general G: método para la preparación de ácidos propiónicos de hidantoína**.----------



----- **(286)** Un matraz es cargado con éster tert-butilo (1 eq.) y HCl 4N en dioxano (5 a 40 eq.). En algunos casos, un solvente adicional como DCM, dioxano o agua es añadido para aumentar la solubilidad. La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h a 4 días hasta completar la conversión. La mezcla de reacción o bien es concentrada *in vacuo* o filtrada y lavada con Et_2O para permitir la obtención del ácido carboxílico esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 169.***----------



----- **(287)** Un matraz es cargado con **Int 170** (3.6g, 13.32 mmol, 1 eq.) y HCl 4N en dioxano (33.3 mL, 133 mmol, 10 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2 días y concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado.----------

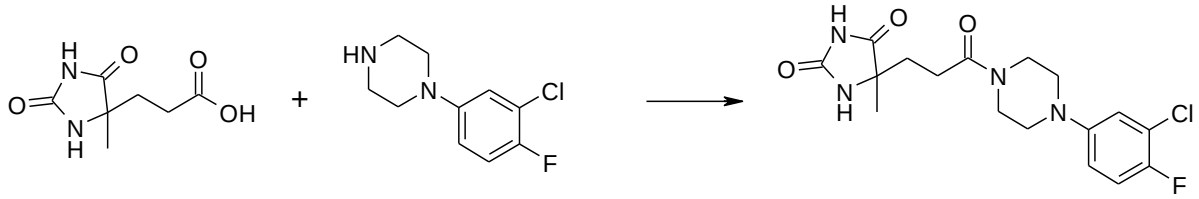
----- 1.2.8. **Método general H: formación de un enlace amida**.----------

----- 1.2.8.1 **Método H1: EDC/HOBt**.----------

----- **(288)** Una solución de ácido (1 eq.), Et_3N (3 a 4 eq.), HOBt (0.1 a 1.1 eq.) en DMF (o DCM) es agitada a temperatura ambiente. Se añade EDC.HCl (1 a 1.2 eq.), y luego amina (0.95 a 2 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 5h a 2 días. La mezcla de reacción es particionada entre DCM (o EtOAC) y agua, y extraída con DCM (o EtOAc). Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico (o $MgSO_4$), filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o LCMS de

preparación para permitir la obtención de la amida esperada.----

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 052***.----------



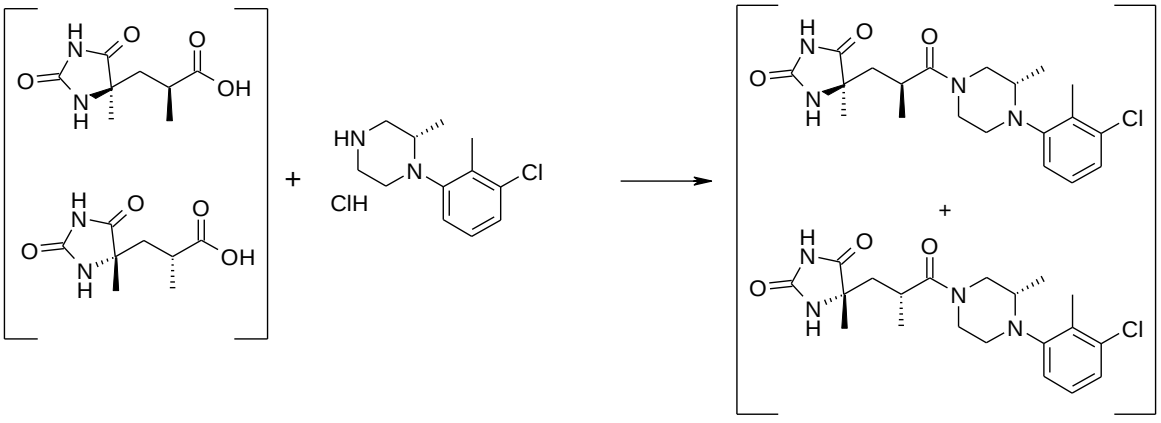
----- **(289)** Una solución de ácido propiónico 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il) (64 mg, 0.34 mmol, 1 eq.), Et_3N (142 µL, 1.02 mmol, 3 eq.), HOBt (46 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) es agitada a temperatura ambiente. Se añade EDC.HCl (78 mg, 0.41 mmol, 1.2 eq.) y luego dihidrocloruro de piperazina 1-(3-cloro-4-fluorofenil) (150 mg, 0.52 mmol, 1.5 2 eq.) es agregado y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción es particionada entre DCM y agua, y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante LCMS de preparación para permitir la obtención del compuesto esperado. LCMS: MW (calcd): 383; m/z MW (obsd): 383-385 (M+H).----------

----- 1.2.8.2. **Método H2: HATU**.----------

----- **(290)** Un matraz es cargado con ácido (1 eq.), amina (0.85 a 1.1 eq.), HATU (0.85 a 1.1 eq.) y DMF (o THF). SE añade DIPEA (2 a 6 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a

temperatura ambiente por 5h a 2 días. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc y agua, y es extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas (sobre Na_2SO_4 anhídrico o $MgSO_4$ anhídrico, o en una columna hidrofóbica), filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o LCMS de preparación para permitir la obtención de la amida esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 237*** *(mezcla de trans-isómeros).*----------



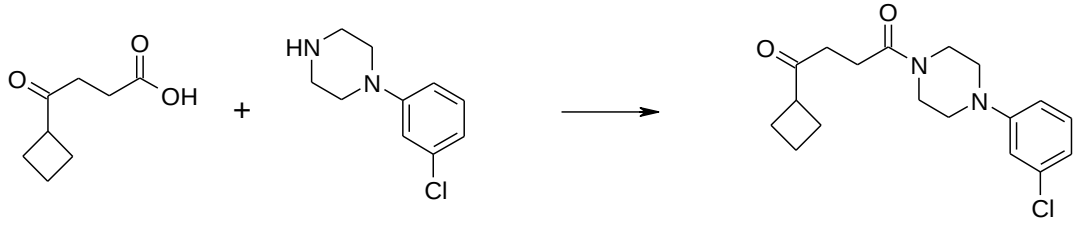
----- **(291)** Un matraz es cargado con **Int 165** (70 mg, 0.35 mmol, 1.1 eq.), **Int 216** (95 mg, 0.32 mmol, 1 eq.), HATU (127 mg, 0.34 mmol, 1.05 eq) y DMF (3 mL). Se añade DIPEA (167 µL, 0.96 mmol, 3 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc y agua, y es extraída con

EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre una columna hidrofóbica, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 96/4) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 407; m/z MW (obsd): 407-409 (M+H).----------

----- 1.2.8.3. **Método H3: BOP**.----------

----- **(292)** Un matraz es cargado con ácido (1 eq.), DMF (o DCM), DIPEA o Et_3N (2 a 6 eq.) y BOP (0.77 a 1.1 eq.). Luego de 5-15 min, se añade amina (0.77 a 1.5 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 5h a 2 días. La mezcla de reacción es particionada entre EtOAc (o DCM) y agua, y es extraída con EtOAc (o DCM). las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas, (sobre Na2SO4 anhídrico, o $MgSO_4$ anhídrico, o sobre una columna hidrofóbica), filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash o LCMS de preparación para permitir la obtención de la amida esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Int 034***.----------



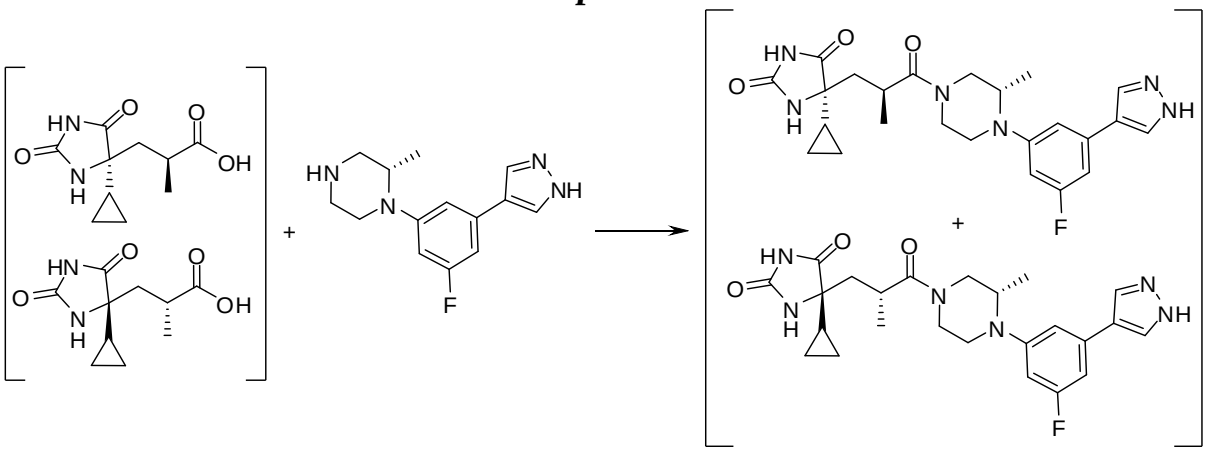
----- **(293)** Un matraz es cargado con ácido 4-ciclobutil-4-oxo-butírico (104 mg, 0.67 mmol, 1 eq.), DMF (2 mL), Et_3N (0.4 mL, 2.88 mmol, 4.3 eq.) y BOP (320 mg, 0.72 mmol, 1.1 eq.). Luego de 5-15 min, se añade 1-(3-clorofenil)piperazina (157 mg, 0.67 mmol, 1 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para el otro. La mezcla de reacción es particionada entre DCM y agua, y es extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/EtOAc 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 335; m/z MW (obsd): 335-337 (M+H).----------

----- 1.2.8.4. **Método H4: CDI**.----------

----- **(294)** Un matraz es cargado con ácido (1 eq.), amina (1 eq.) y DMF. Se añaden HOBt (0.8 eq.), DIPEA (1.5 eq.) y PS-CDI (carga 1.25 mmol/g, 1.3 eq.) y la mezcla de reacción es agitada en un reactor de microondas a 60°C por 30-60 min. La mezcla de reacción es filtrada para remover el PS-CDI, lavada con EtOAc y el filtrado es extraído con EtOAc y solución salina. Las capas orgánicas combinadas son concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o LCMS de preparación para permitir la obtención de

la amida esperada.----------

-------- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 379***.----------

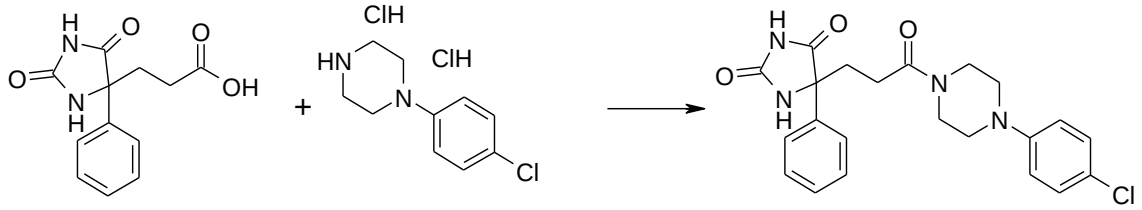


----- **(295)** Un matraz es cargado con **Int 164** (41 mg, 0.23 mmol, 1 eq.), **Int 232** (60 mg, 0.23 mmol, 1 eq.) y DMF (5 mL). Se agregan HOBt (28 mg, 0.18 mmol, 0.8 eq.), DIPEA (60 µL, 0.34 mmol, 1.5 eq.) y PS-CDI (load 1.25 mmol/g, 237 mg, 0.29 mmol, 1.3 eq.) y la mezcla de reacción es agitada en un reactor de microondas a 60°C por 30 min. La mezcla de reacción es filtrada para remover el PS-CDI, lavada con EtOAc y el filtrado es extraído con EtOAc y solución salina. Las capas orgánicas combinadas son concentradas *in vacuo* Y purificadas mediante cromatografía de flash (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 468; m/z MW (obsd): 469 (M+H).----------

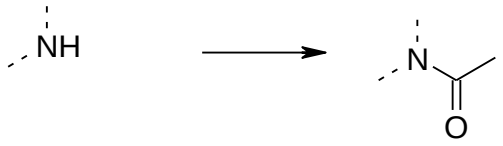
----- 1.2.8.5. **Método H5: reactivo de Mukaiyama**.----------

----- **(296)** Un matraz es cargado con ácido (1 eq.), amina (1.5 eq.) y DMF/DCM. Se agregan Et_3N (4 eq.) y reactivo PS de

Mukaiyama (carga 1.17 mmol/g, 2 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 24h. La mezcla de reacción es filtrada, lavada con DCM y el filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante LCMS de preparación para permitir la obtención de la amida esperada.----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 005.***-----

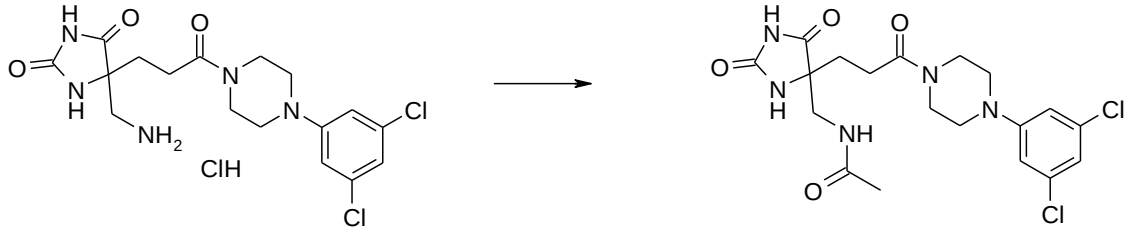


----- **(297)** Un matraz es cargado con ácido propiónico 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidina-4-il) (77 mg, 0.31 mmol, 1 eq.), dihidrocloruro de piperazina 1-(4-cloro-fenil) (126 mg, 0.47 mmol, 1.5 eq.) y DMF/DCM (1mL/4mL). Se añaden Et_3N (169 µL, 1.25 mmol, 4 eq.) y el reactivo PS de Mukaiyama (carga 1.17 mmol/g, 540 mmg, 0.63 mmol, 2 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 24h. La mezcla de reacción es filtrada, lavada con DCM y el filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante LCMS de preparación para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 427; m/z MW (obsd): 427-429 (M+H).----- 1.2.9. **Método general I: Funcionalización del compuesto final**.----- 1.2.9.1. **Método I1: acetilación**.-----



----- **(298)** A una solución de derivado de amino (1 eq.) en piridina se añade anhídrido acético (1.02 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4h a 16h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de gel de sílice para permitir la obtención de la acetamida esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 223***.----------



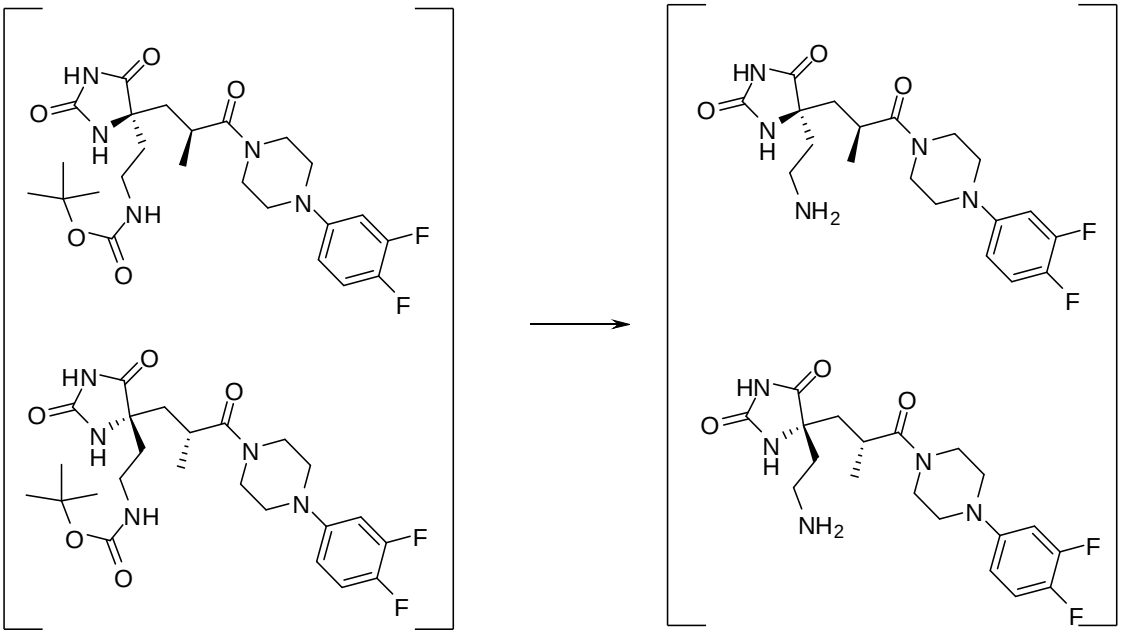
----- **(299)** A una solución de **Cpd 180** (150 mg, 0.33 mmol, 1 eq.) in piridina (2 mL) se añade anhídrido acético (32 µL, 0.34 mmol, 1.02 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 456; m/z MW (obsd): 456-458 (M+H).----------

----- **Método I2: desprotección Nboc**.----------

----- **(300)** A una solución de derivado de N-*tert*-butoxicarbonilo (1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH se añade

HCl 4N in dioxano (10 a 20 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4h a 2 días y es concentrada *in vacuo*. El residuo es, o bien purificado mediante HPLC de preparación, o bien disuelto en DCM/MeOH, neutralizado mediante la adición de una base (NH_3 en MeOH (7N) o $NaHCO_3$) y purificado mediante una columna SCX o cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la amina esperada.----------

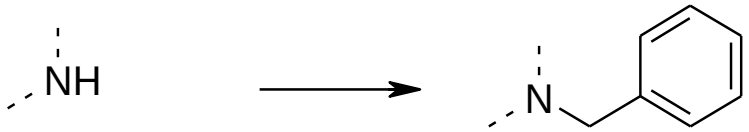
----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 241***.----------



----- **(301)** A una solución de **Cpd 235** (39 mg, 0.076 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DCM/MeOH (1.5mL/1mL) se añade HCl 4N en dioxano (0.37 mL, 1.51 mmol, 20 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 16h y concentrada *in vacuo*. El residuo es disuelto en DCM/MeOH, neutralizado mediante la adición de NH_3 en MeOH (7N, 110

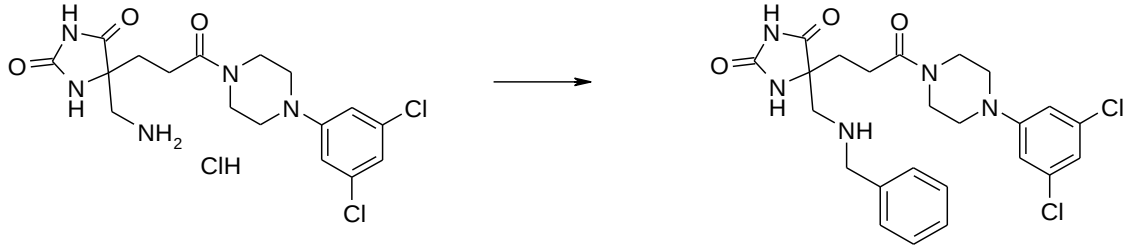
µL, 0.75 mmol, 10 eq.) y purificado mediante columna SCX-2 (haciendo elusión sucesivamente con DCM/MeOH/NH_3 : 8/1/1, 6/3/1 y 0/9/1) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 409; m/z MW (obsd): 410 (M+H). ----------

----- 1.2.9.3. **Método I3: alquilación**.----------



----- **(302)** A una solución de derivado de amino (1 eq.) en DMF se añade K_2CO_3 (3 eq.) y luego bromuro de bencilo (1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 16h a 4 días, enfriada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas son combinadas, lavadas con solución salina, secadas por filtrado sobre columna hidrofóbica, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención de la benciloamina esperada.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 181***.----------



----- **(303)** A una solución de **Cpd 180** (200 mg, 0.444 mmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) se añade K_2CO_3 (184 mg, 1.331 mmol, 3

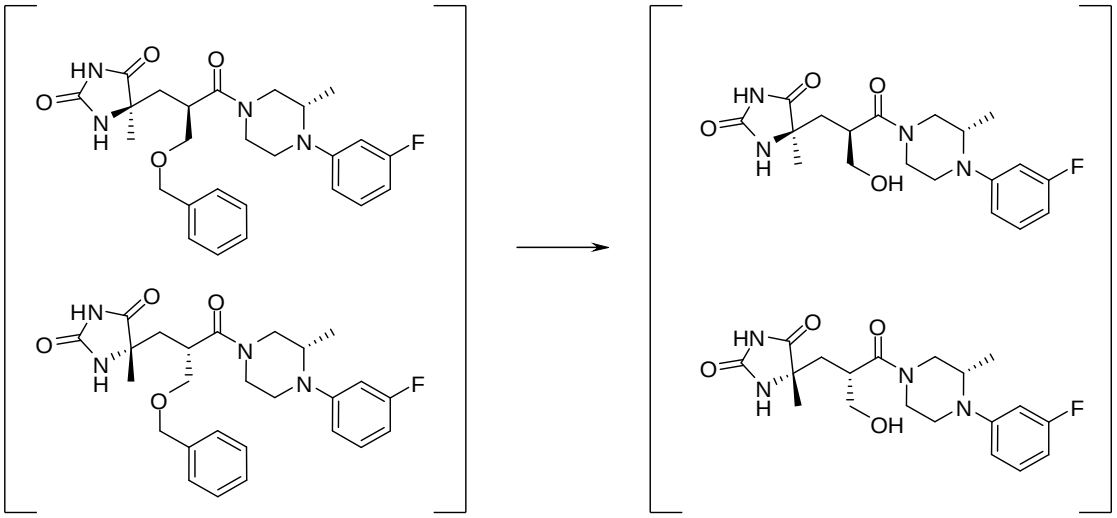
eq.) y luego bromuro de bencilo (76 mg, 0. 444 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción es agitada de un día para otro, enfriada mediante la adición de agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas son combinadas, lavadas con solución salina, secadas por filtrado sobre columna hidrofóbica, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/alcohol isopropílico 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 504; m/z MW (obsd): 504-506 (M+H).----------

----- 1.2.9.4. **Método I4 : O-desbencilación**.----------



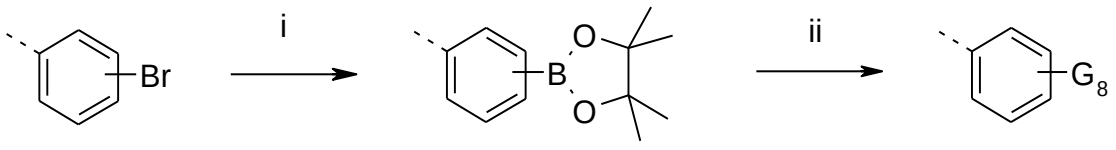
----- **(304)** A una solución de derivado de benciloxi (1 eq.) en THF seco o MeOH bajo atmósfera de argón, se añade $Pd(OH)_2/C$. La mezcla de reacción es agitada bajo una atmósfera H_2 a temperatura ambiente por 5h a 2 días, y luego es filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del alcohol esperado.-------

----- Síntesis ilustrativa *de* ***Cpd 268.*** *(Mezcla de trans-isómeros).*----------



----- **(305)** A una solución de **Int 062** (70 mg, 0.15mmol, 1 eq.) en THF seco (75 mL) bajo atmósfera de argón se añade $Pd(OH)_2/C$ (35 mg, 50%w/w). La mezcla de reacción es desgasificada mediante 3 ciclos de llenado con vacío/hidrógeno, y agitada bajo una atmósfera H_2 a temperatura ambiente por 2 días. Luego es filtrada sobre celpure P65. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 392; m/z MW (obsd): 429-431 (M+H).----------

----- 1.2.9.5. **Método I5: funcionalización en dos pasos mediante reacción de Suzuki.**.----------



----- G_8=Ar, HetAr.----------

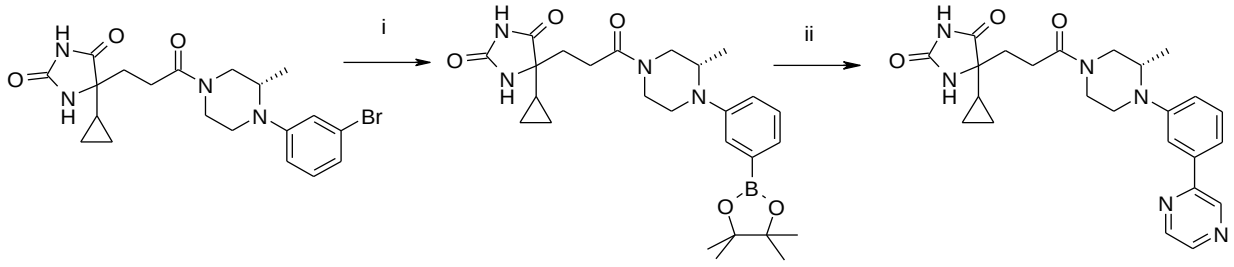
----- ***Paso i)***.----------

----- **(306)** Una ampolla es cargada con derivado de bromo (1 eq.), bis(pinacolato)diboro (1.2 eq.), KOAc (3 eq.) y se añade dioxano desgasificado con N_2. $PdCl_2$(dppf) (0.05 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C de un día para otro. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65, y lavada con EtOAc. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del éster de boro esperado.----------

----- ***Paso ii)***.----------

----- **(307)** Unas ampolla es cargada con el éster de boro obtenido en el paso previo (1 eq.), haluro de arilo (1.1 a 1.2 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.) y se añade una mezcla de dioxano/agua (9/1) desgasificada con N_2. $PdCl_2$(dppf) (0.05 a 0.2 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C de un día para otro. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65, y lavada con EtOAc. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o HPLC de preparación para permitir la obtención del compuesto esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 372.***----------



----- ***Paso i)*** *5-Ciclopropil-5-(3-{(S)-3-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano-2-il)-fenil]-piperazina-1-il}-3-oxo-propil)-imidazolidina-2,4-diona*.----------

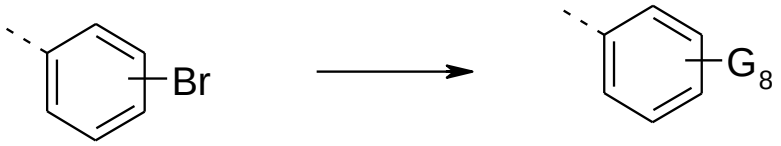
----- **(308)** Una ampolla es cargada con **Cpd 270** (90 mg, 0.200 mmol, 1 eq.), bis(pinacolato)diboro (61 mg, 0.240 mmol, 1.2 eq.), KOAc (59 mg, 0.601 mmol, 3 eq.) y dioxano (2 mL) desgasificado con N_2. Se añade $PdCl_2$(dppf) (7 mg, 0.010 mmol, 0.05 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C de un día para otro. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65, y lavada con EtOAc. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 97/3) para permitir la obtención del éster de boro esperado. LCMS: MW (calcd): 496; m/z MW (obsd): 497 (M+H).----------

----- ***Paso ii)*** *5-Ciclopropil-5-{3-[(S)-3-metil-4-(3-piracina-2-il-fenil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-imidazolidina-2,4-diona*.----------

----- **(309)** Una ampolla es cargada con el éster de boro obtenido en el paso anterior (86 mg, 0.173 mmol, 1 eq.), iodopiracina (39 mg, 0.191 mmol, 1.1 eq.), Na_2CO_3 (100 mg,

0.520 mmol, 3 eq.) y una mezcla de dioxano/agua (2.5 mL, 9/1) desgasificada con N_2. Se añade $PdCl_2$(dppf) (7 mg, 0.009 mmol, 0.05 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C de un día para otro. La mezcla de reacción es filtrada sobre celpure P65, y lavada con EtOAc. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para permitir la obte4nción del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 449; m/z MW (obsd): 450 (M+H).----------

----- 1.2.9.6. **Método I6: reacción de Suzuki**.----------

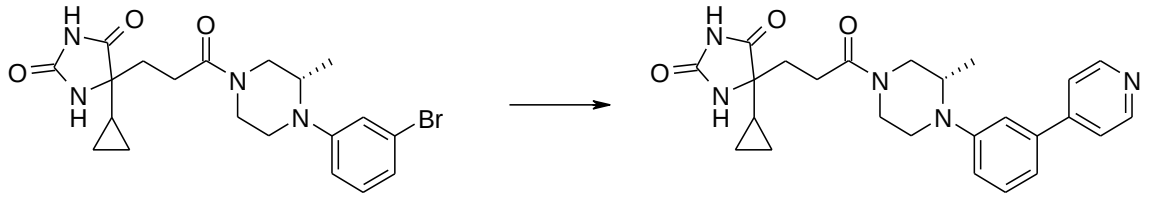


----- G_8=Ar, HetAr.----------

----- **(310)** Una ampolla es cargada con derivado de bromo (1 eq.), ácido de boro o éster de boro (1.3 a 2 eq.), Na_2CO_3 (3 eq.) y una mezcla de dioxano/agua (9/1) desgasificada con N_2. Se añade $PdCl_2$(dppf) (0.05 a 0.2 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C por 3h a 20h. La mezcla de reacción es enfriada con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas (filtración sobre columna hidrofóbica o $MgSO_4$ anhídrico), concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice o HPLC de preparación para permitir

la obtención del compuesto esperado.----------

----- *Síntesis ilustrativa de* ***Cpd 281***.----------

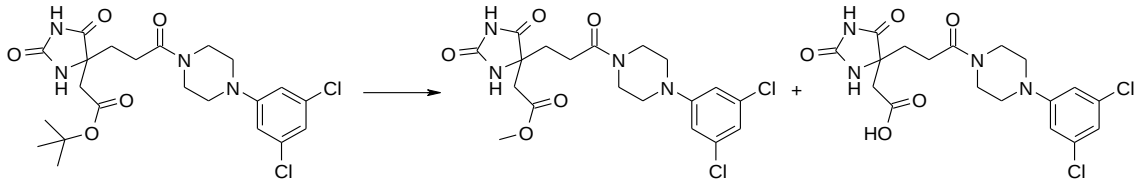


----- **(311)** Una ampolla es cargada con **Cpd 270** (100 mg, 0.223 mmol, 1 eq.), ácido 4- borónico de piridina- (55 mg, 0.445 mmol, 2 eq.), Na_2CO_3 (128 mg, 0.668 mmol, 3 eq.) y una mezcla de dioxano/agua (2 mL, 9/1) desgasificada con N_2. Se añade $PdCl_2$(dppf) (36 mg, 0.045 mmol, 0.2 eq.), la ampolla es sellada y agitada a 90°C por 3h. La mezcla de reacción es enfriada con agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con una solución saturada de $NaHCO_3$, solución salina, secadas por filtración sobre columna hidrofóbica, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 94/6) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 448; m/z MW (obsd): 449 (M+H).----------

----- **Ejemplo 2. Preparación de los compuestos del invento**.-

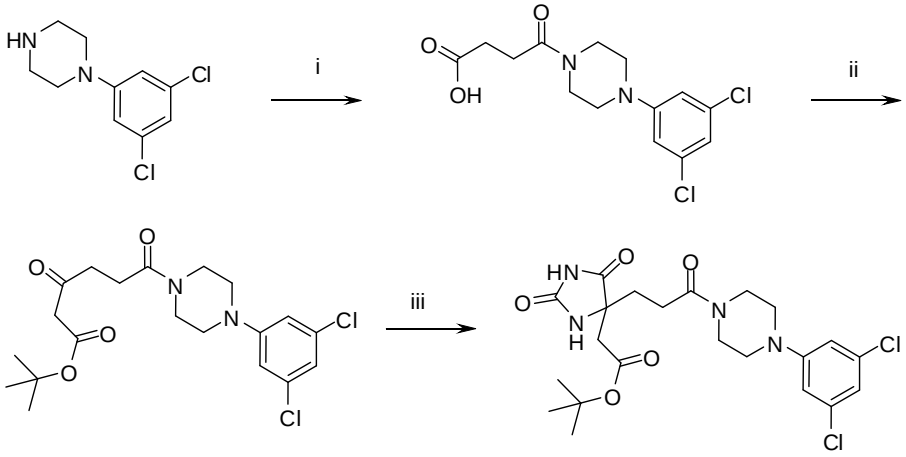
----- 2.1**. Ácido acético de metil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il]acetato (Cpd 182) y ácido acético 2-[4-[3-[4-**

(3,5-diclorofhenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il] (Cpd 183).----------



----- **(312)** Una ampolla es cargada con **Cpd 188** (1.61 g, 3.2 mmol, 1eq.), dioxano (5 mL) y HCl 4N en dioxano (5 mL). La reacción es calentada a 80°C por 20h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/EtOAc 60/40 a 10/90, y luego DCM/MeOH 90/10) para permitir la obtención de **Cpd 182** (LCMS: MW (calcd): 457; m/z MW (obsd): 457-459 (M+H)) y **Cpd 183** (LCMS: MW (calcd): 443; m/z MW (obsd): 443-445 (M+H)).----------

----- 2.2. A**cetato tert-butil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il] (Cpd 188)**.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido 4-oxo butírico 4-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazina-1-il]*.----------

----- **(313)** Una ampolla es cargada con anhídrido succínico (2.38g, 24 mmol, 1.1 eq.), 1-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina (5g, 22 mmol, 1eq.) y tolueno (100 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo de un día para otro, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 80/20) para permitir la obtención del derivado de ácido carboxílico.--------

----- ***Paso ii)*** *Ácido 3-6 dioxo-hexanoico de éster tert-butílico 6-[4-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazina-1-il]*.----------

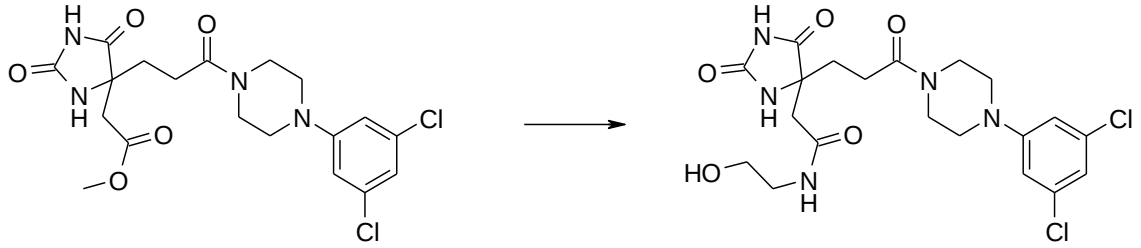
----- **(314)** A una solución del ácido carboxílico obtenida en el paso anterior (7.29g, 22 mmol, 1 eq.) en DCM (125 mL) se añaden DMAP (0.537 g, 4.4 mmol, 0.2 eq.), EDC.HCl (5.06 g, 26.4 mmol, 1.2 eq.) y Et_3N (9.2 mL, 66 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 15 min, y luego se añade una solución de 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (3.8 g, 26.4 mmol, 1.2 eq.) en DCM (25 mL) y la reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. Se añaden DMAP (1 g) y EDC.HCl (1.5g) y la mezcla de reacción es agitada a 40°C por 2h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 90/10). El residuo es recogido en tolueno (100 mL) y se añade t-BuOH

(5.8 mL, 61 mmol). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 4h, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con Hexano/EtOAc 70/30 a 30/70) para permitir la obtención del β-cetoéster esperado.----------

----- ***Paso iii)*** *Acetato de tert-butil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il]*.----------

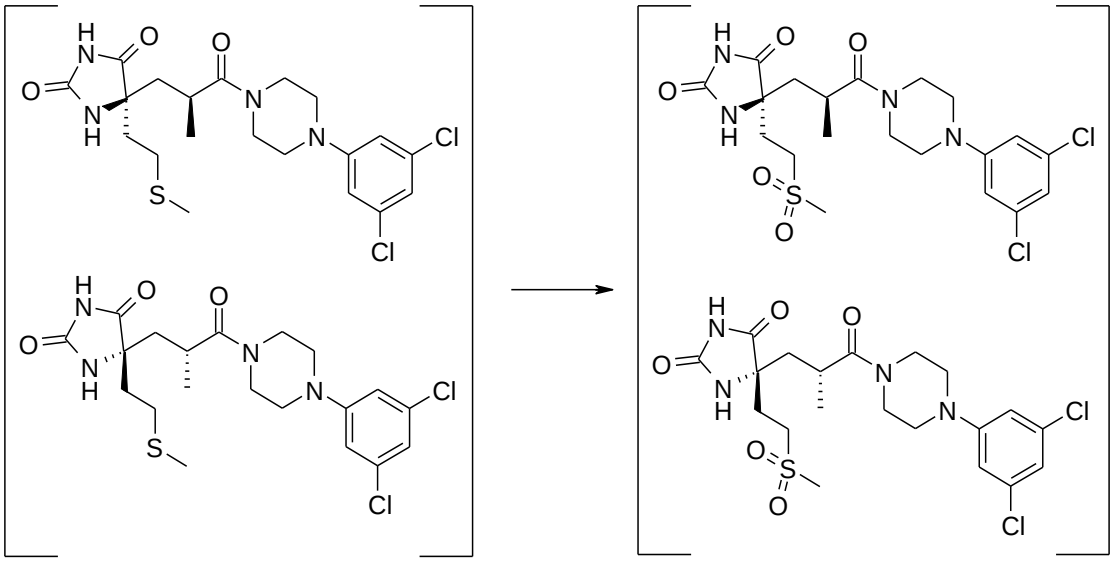
----- **(315)** A partir del β-cetoéster anterior, el producto esperado es obtenido de acuerdo con el método F. LCMS: MW (calcd): 499; m/z MW (obsd): 499-501 (M+H).----------

----- 2.3. **Acetamida 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il]-N-(2-hidroxietil) (Cpd 189)**.----------



----- **(316)** Una ampolla es cargada con **Cpd 182** (150 mg, 0.32 mmol, 1 eq.), 2-amino-etanol (193 µL, 3.2 mmol, 10 eq.) y EtOH (2 mL). La mezcla de reacción es calentada a 160°C por 1h en un reactor de microondas, concentrada *in vacuo* y purificada mediante LCMS de preparación para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 486; m/z MW (obsd): 486-488 (M+H).----------

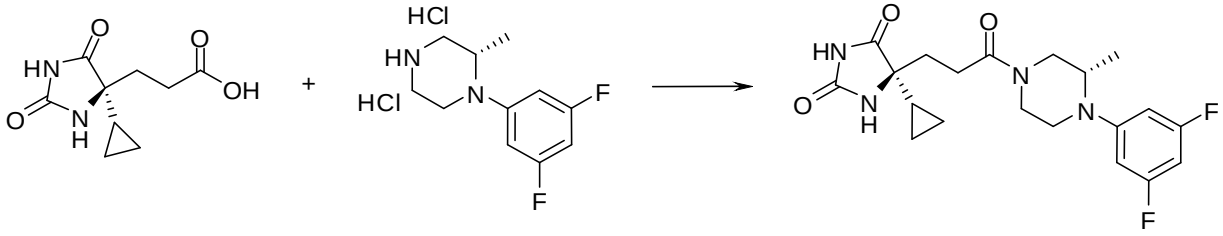
----- 2.4. **5-[3-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidina-2,4-diona (Cpd 218)**.----------



----- **(317)** A una solución de **Cpd 197** (40 mg, 0.084 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) a 0°C se añade ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (32 mg, 0.186 mmol, 2.2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 45min y luego a temperatura ambiente por 24h, enfriada con una solución saturada de $NaHCO_3$, y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas por filtración sobre columna hidrofóbica y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH 100/0 a 98/2) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 505; m/z MW (obsd): 505-507 (M+H).----------

----- 2.5. **(5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-**

metil-piperazina-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 255).----------



----- **(318)** Se disuelve ácido propiónico de (S)-Hidantoína (Int 163, 50 g, 0.24 mol, 1.1 eq.) en DMF (360 mL). Se añaden hidrocloruro de amina (61 g, 0.21 mol, 1 eq.), DIPEA (148 mL, 0.84 mol, 4 eq., añadida a través de un embudo de vidrio por 2min), EDC.HCl (45 g, 0.24 mol, 1.1 eq.) e hidrato de HOBt (4.95 g, 0.032 mol, 0.15 eq.), y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 18h. La mezcla de reacción es vertida en agua fría en agitación (1.8 L) y es agitada por 45 min. Se forma un pequeño precipitado, el cual es filtrado a través de cinta negra. El filtrado es extraído con EtOAc (2x650 mL y 300 mL). Las capas orgánicas combinadas con lavadas con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2x800 mL y 500 mL), solución salina (2x500 mL), secadas sobre Na_2SO_4 y concentradas *in vacuo*. Este residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/MeOH/NH_3 100/0/0 a 90/5/0.5) para permitir la obtención del compuesto deseado.----------

----- **(319)** - HPLC quiral: ee ≥ 99.4%; Las condiciones utilizadas para determinar el exceso enantométrico son las

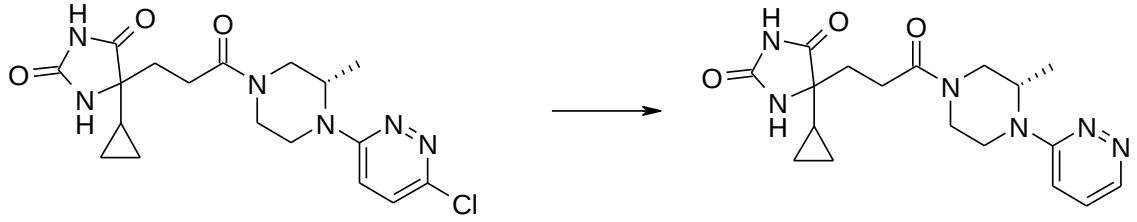
siguientes: ----------

----- **columna: Chiralpak IC (250 x 4.6 mm), 5µm, a temperatura ambiente**.----------

----- **fase móvil: Heptano/Etanol/DEA (70/30/0.1, v/v/v)**.-----

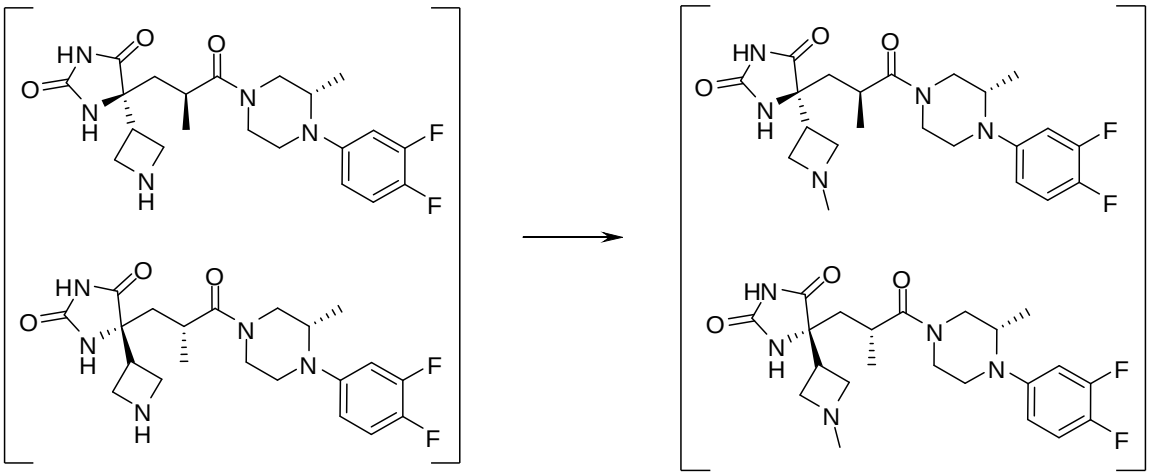
----- **tasa de flujo de mL/min**.----------

----- 2.7. **5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazina-3-il-piperazin-1-Il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 302)**.----------



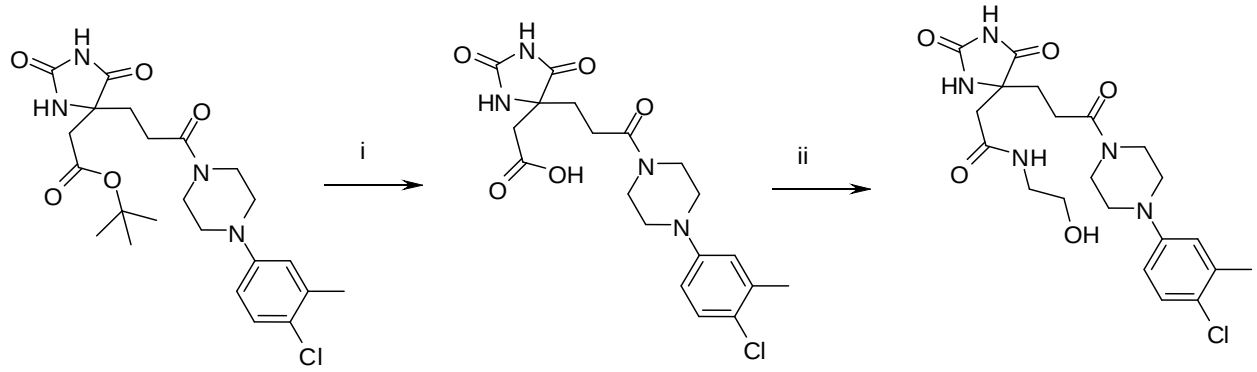
----- **(320)** A una solución de **Cpd 285** (72 mg, 0.177 mmol, 1 eq.) en EtOH (3.7 mL) y DMF (0.7 mL) se añade Et_3N (0.2 mL, 1.44 mmol, 8 eq.) y la mezcla de reacción es calentada a 40°C para incrementar la solubilidad. Se añade Pd/C al 10% (14 mg) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de una día para otro y filtrada. El filtrado es concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100/0 a 94/6) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 372; m/z MW (obsd): 373 (M+H).----------

----- 2.8. **5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazina-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilacetidina-3-il)imidazolidina-2,4-diona (Cpd 399)**.----------



----- **(321)** A una suspensión de **Cpd 247** (55 mg, 0.13 mmol, 1.0 eq.) en MeCN (1 mL) se añade un formaldehído en una solución de agua (37%wt, 37 µL, 0.51 mmol, 4.0 eq.) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente por 10 min. Se añade cianoborohidruro de sodio (16 mg, 0.25 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 1h. Se añade triacetoxiborohidruro (53 mg, 0.25 mmol, 2.0 eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h. Una solución acuosa de $NaHCO_3$ (1 mL) es añadida y la mezcla es concentrada hasta secarse. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice de tipo KP-NH (haciendo elusión DCM/MeOH 100/0 a 95/5) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 449; m/z MW (obsd): 450 (M+H).----------

---- 2.9. A**cetamida 2-[4-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il]-N-(2-hidroxietil) (Cpd 402**).----------



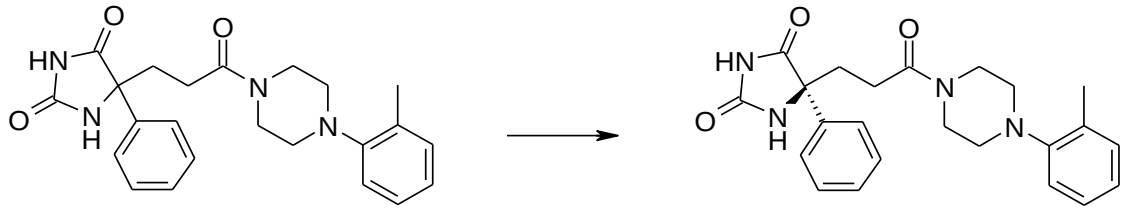
----- ***Paso i)*** *Ácido acético (4-{3-[4-(4-Cloro-3-metil-fenil)-piperazina-1-il]-3-oxo-propil}-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il).*----- **(322)** Se carga un matraz con **Int 116** (30 mg, 0.06 mmol 1.0 eq.) y una solución de HCl en dioxano (4.0M, 630 µL, 40 mmol, 2.5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h, y luego se diluye con agua y se extrae 3 veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir el producto esperado. LCMS: MW (calcd): 422; m/z MW (obsd): 423 (M+H).----------

----- ***Paso ii)***.----------

----- **(323)** Se agitan ácido carboxílico (18 mg, 0.04 mmol, 1.0 eq.) y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol-[4,5-b]piridinio-3-óxido hexafluorofosfato (18 mg, 0.05 mmol, 1.1 eq.) en DMF (0.5 mL) a temperatura ambiente. Luego de 30 minutos, se añade etanolamina (2.6 µL, 0.04 mmol, 1.0 eq.); la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2h, y luego diluida con agua y extraída 3 veces con DCM. Las capas

orgánicas combinadas son secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo*, y purificadas mediante HPLC de preparación para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 465; m/z MW (obsd): 466 (M+H).----------

----- 2.10 **(5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazina-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 027): separación quiral mediante HPLC**.----------



----- **(324) Cpd 007** es purificado mediante HPLC quiral utilizando las siguientes condiciones: ----------

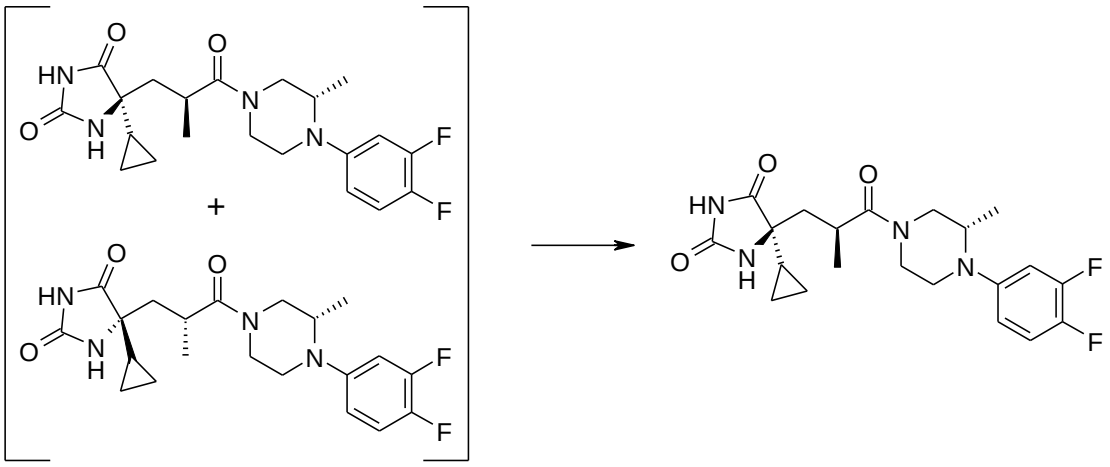
----- Columna: Chiralpak AD 20 µm 250 x 21.7mm,----------

----- Fase Móvil: 100% EtOH,----------

----- Tasa de flujo: 20 mL/min.----------

----- **(325)** Este proceso de purificación permite la obtención del producto esperado en la forma de un enanciómetro singular.----------

----- 2.11. **(5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazina-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 212): separación quiral por SFC**.----------



----- **(326) Cpd 191** es purificado mediante SFC utilizando las siguientes condiciones: ----------

----- Instrumento: Waters Thar SFC prep100.----------

----- Columna: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5 µM.----------

----- Fase móvil: Isocrática 25% iPrOH/DCM (80/20) y 75% CO_2.----------

----- Tasa de flujo: 100 mL/min.----------

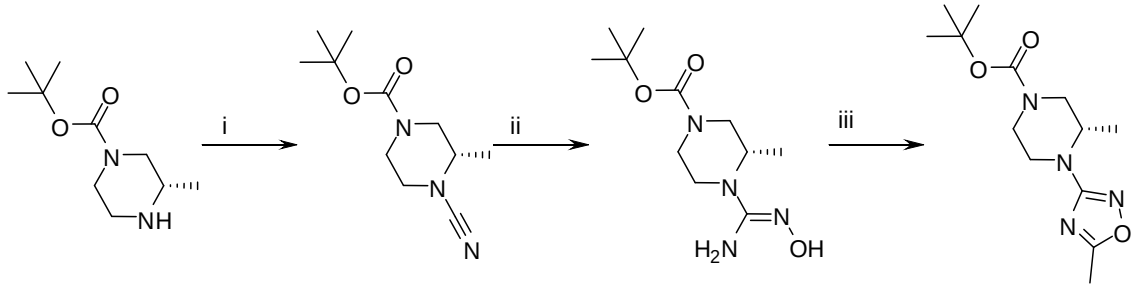
----- **(327)** Se disuelve **Cpd 191** en iPrOH (7 vol) y DCM (3 vol) (aproximadamente 50mg/mL), El volumen de inyección de 1500 µl se iguala a una carga de 75 mg en la columna, por inyección. Este proceso de purificación permite la obtención del producto esperado en la forma de un enanciómetro singular.----------

---- 2.12. **(5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazina-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 265)**: **separación quiral mediante SFC**.----------

----- **(328)** Se purifica **Cpd 405** mediante SFC en las siguientes condiciones: ----------
----- Instrumento: Waters Thar SFC prep100.----------
----- Columna: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5uM.----------
----- Fase móvil: Isocrática 20% iPrOH y 80% CO_2,----------
----- Tasa de flujo: 100 mL/min.----------
----- **(329)** Se disuelve **Cpd 405** en iPrOH (2 vol) y acetonitrilo (1 vol) (aproximadamente 4.5mg/mL). El volumen de inyección de 1500µL es equivalente a una carga de 6.75mg en la columna por inyección. Este proceso de purificación permite la obtención del producto esperado **Cpd 265** en la forma de un enanciómetro singular.----------
----- 2.13. **(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metilpiperazina-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 331): separación quiral mediante SFC**.----------
----- **(330)** Se purifica **Cpd 406** mediante SFC utilizando las siguientes condiciones: ----------
----- Instrumento: Waters Thar SFC prep100.----------
----- Columna: Chiralpak IA (20 x 250mm), 5uM.----------
----- Fase móvil: Isocrática 35% EtOH y 65% CO_2.----------
----- Tasa de flujo: 100 mL/min.----------
---- **(331)** Se disuelve **Cpd 406** en EtOH (70 mL) (aproximadamente 20 mg/mL). El volumen de inyección de

1500µL es equivalente a una carga de 30mg en la columna, por inyección, número total de apilamientos: 49. Este proceso de purificación permite la obtención del producto esperado **Cpd 331** en la forma de un enanciómetro singular.----------

----- 2.14. **Ácido carbóxílico de 1-éster tert-butílico (S)-3-Metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazina – precursor de Int 237**.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-4-ciano-3-metil-piperazina*.----------

---- **(332)** Se suspende ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-3-Metil-piperazina (1g, 4.99 mmol, 1eq.) en acetonitrilo (20 mL), se añade K_2CO_3 (1.851 g, 13.4 mmol, 2.7 eq.) y la suspensión se agita por 10 min antes de la adición de BrCN (5.0M in acetonitrilo, 1.248 mL, 6.24 mmol, 1.25 eq.). La reacción es agitada a temperatura ambiente por 3h y es filtrada; el sólido es lavado con EtOAc y el filtrado es concentrado *in vacuo* para permitir la obtención del ciano derivado esperado. LCMS: MW (calcd): 225; m/z MW (obsd): 226 (M+H).----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-4-*

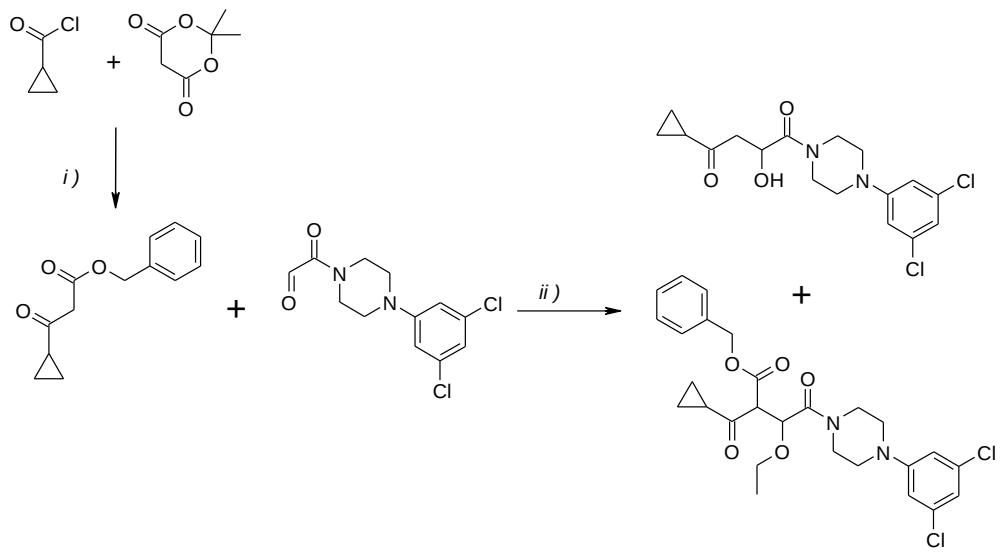
(N-Hidroxicarbamimidoílo)-3-metil-piperazina.----------

---------- **(333)** A una solución de ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-4-Ciano-3-metil-piperazina (500 mg, 2.22 nmol, 1 eq.) en EtOH (10 mL), se añaden hidrocloruro de hidroxilamina (261 mg, 3.75 mmol, 1.5 eq.) y Et_3N (869 µL, 6.25 mmol, 2.5 eq.) y la mezcla de reacción se somete a reflujo por 2 h y es concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del derivado de amidina N-hidroxi esperado, que es utilizado como tal en el próximo paso de reacción.----------

---------- ***Paso iii)*** *Ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-3-Metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazina*.----------

---------- **(334)** Se disuelve el derivado crudo de amidina N-hidroxi (2.22 mmol, 1eq.) en piridina (10 mL) y se añade acetilcloruro (266 µL, 3.75mmol, 1.5 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 120°C por 1h, luego es vertida en agua y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre Na2SO4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado (precursor de **Int 237**). LCMS: MW (calcd): 282; m/z MW (obsd): 283 (M+H).----------

---------- 2.15. **4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-2-hidroxi-butano-1,4-diona (Int 053) y bencil 2-(ciclopropanocarbonil)-4-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-3-etoxi-4-oxo-butanoato (Int 054)**.----------



---- ***Paso i)*** *Ácido propiónico de éster bencílico 3-ciclopropil-3-oxo y oxo-acetaldehído [4-(3,5-Dicloro-fenil)-piperazina-1-il]*.----------

----- **(335)** Un matraz es cargado con ácido de Meldrum (50.3 g, 349 mmol, 1.0 eq.), DCM (300 mL) y piridina (90 mL, 1.1 mol, 3.2 eq), y enfriado en un baño de hielo. A la solución resultante se le añade por goteo cloruro carbonilo de ciclopropano (35.0 mL, 386 mmol, 1.1 eq). Luego de 2h, se retira el baño de hielo. Luego de 16h, la mezcla es combinada con HCl acuoso (2N, 700 mL) y DCM (200 mL) en un embudo de separación y agitada. La fase orgánica es recogida y lavada con HCL acuoso HCl (2N) (500 mL), solución salina (500 mL), y secada sobre $MgSO_4$ y carbón activado. Luego de la filtración, las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa. El residuo es combinado con tolueno (100 mL) y alcohol bencílico (37 mL, 356 mmol, 1.02 eq) en

un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo, y es calentado a reflujo. Luego de 16h, se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa para producir el producto crudo.----------

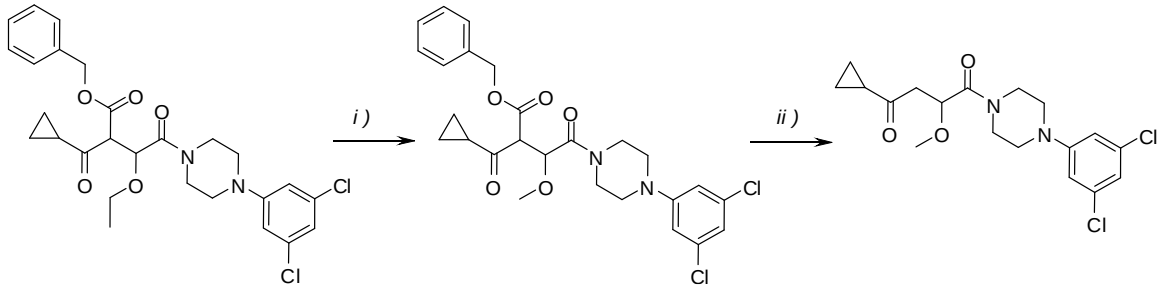
----- ***Paso ii)*** *4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-2-hidroxi-butano-1,4-diona y ácido butírico de éster bencílico 2-Ciclopropanocarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-3-etoxi-4-oxo*.----------

---- **(336)** Una ampolla es cargada con **Int 149** (127 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq), el β-ceto éster del paso i) (189 mg, 0.90 mmol, 2.0 eq), y DCM (2 mL). Luego de 16h, las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa. El residuo es combinado con $Pd(OH)_2/C$ (20%) (81 mg, 0.12 mmol, 0.26 eq), etanol (8 mL), y ciclohexeno (2.0 mL, 20 mmol, 45eq.) en un matraz de fondo redondo, y calentado a reflujo. Luego de 1h, la mezcla es filtrada a través de un tapón de clarcel en un embudo de filtración. Las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa. El residuo es cargado en una columna de gel de sílice y eluído con EtOAc/DCM (1:9), para permitir la obtención del compuesto **Int 053**.----------

----- **(337)** El sub-producto **Int 054** es obtenido cuando el paso iv) es realizado en una escala mayor, con mayor concentración:----------

----- **(338)** Un matraz de fondo redondo es cargado con el aldehído sintetizado en el paso iii) (3.72 g, 12.9 mmol, 1.0 eq), el β-ceto éster del paso i) (7.10 g, 32.5 mmol, 2.5 eq), y DCM (10 mL) y se deja abierto y expuesto al aire. Luego de 16h, las sustancias volátiles fueron removidas a través de evaporación rotativa. El residuo es combinado con $Pd(OH)_2/C$ (10%) (2.06 g, 1.47 mmol, 0.11 eq), etanol (100 mL), y ciclohexeno (25 mL, 250 mmol, 19 eq.) en un matraz de fondo redondo, y calentado a reflujo por 16h, y luego se le permite enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla es filtrada a través de papel de filtro y las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa. El residuo es cargado en una columna de gel de sílice y eluído con EtOAc/DCM (1/20), para permitir la obtención de **Int 054** (3.55 g).----------

----- 2.16 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-2-metoxi-butano-1,4-diona (Int 056).----------

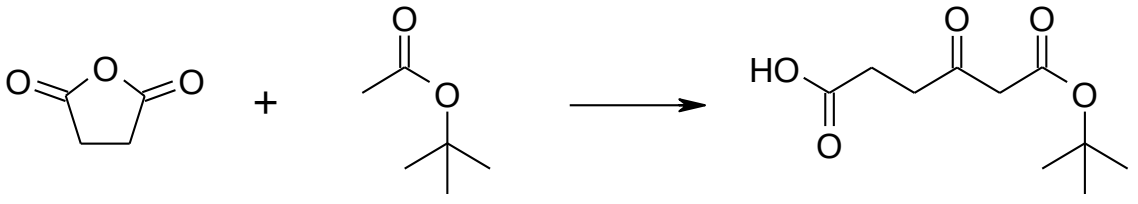


----- ***Paso i)*** *Ácido butírico de éster bencílico 2-Ciclopropanocarbonil-4-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-3-metoxi-4-oxo.*----------

---- **(339)** Un matraz es cargado con **Int 054** (289 mg, 0.54 mmol, 1.0 eq.), y MeOH (8mL), y calentado a 60°C. Luego de 16h, las sustancias volátiles son removidas del filtrado a través de evaporación rotativa. El residuo es cargado en una columna de gel de sílice y eluído con EtOAc/DCM (1:20) para permitir la obtención del compuesto intermedio esperado.----------

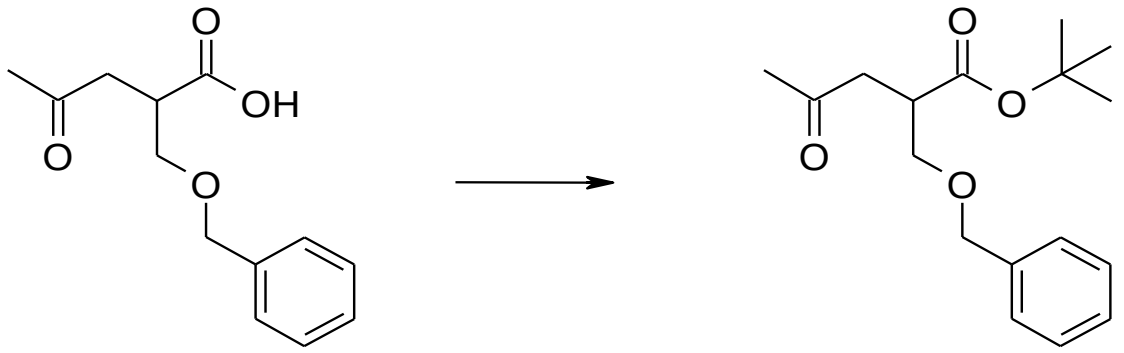
Paso ii) *4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-2-metoxi-butano-1,4-diona (Int 056).*----------

----- **(340)** La sustancia intermedia del *paso i)* es agitada con MeOH (20 mL), $Pd(OH)_2/C$ (10%) (45 mg, 0.032 mmol, 0.10 eq), y ciclohexeno (4 mL, 39.5 mmol, 120 eq.) en un matraz de fondo redondo y calentada a reflujo. Luego de 2h, la mezcla es filtrada a través de papel de filtro. Las sustancias volátiles son removidas del filtrado mediante evaporación rotativa. El residuo es cargado en una columna de gel de sílice y eluído con EtOAc/DCM (1:9) para permitir la obtención de ***Int 056***.----- 2.17. Á**cido hexanoico 6-tert-butoxi-4,6-dioxo (Int 129)**.----------



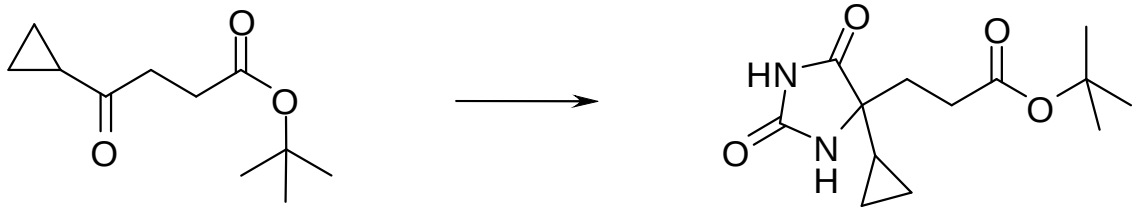
----- **(341)** Se añade una solución de litio n-butilo (1.6M en hexano) (25mL, 40 mmol, 2.0 eq) a 0°C a una solución en agitación de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano (8.5 mL, 41

mmol, 2.04 eq) en THF anhídrico (17 mL). Luego de enfriarse a -78°C, se añade a la solución acetato de tert-butilo (5.44 mL, 40 mmol, 2.0 eq) dentro de un plazo de 20min y se continúa con el proceso de agitación por 45min. La solución de éster acético α-litio es añadida por goteo a través de un período de 30 minutos a una solución de anhídrido succínico (2g, 20 mmol, 1.0 eq) en THF (24 mL). La mezcla resultante es agitada por 3h en un baño de metanol/hielo, mientras se permite que la temperatura aumente a -20°C.---------- **(342)** La mezcla de reacción es calentada a temperatura ambiente, y luego se añaden HCl concentrado (4mL) y agua (25 mL). El solvente orgánico es evaporado y la solución acuosa resultante es ajustada a un pH = 2, y se procede a la extracción con acetato etílico. Las capas orgánicas son combinadas, secadas sobre Na_2SO_4, filtradas, y concentradas bajo presión reducida para producir el producto esperado. (Son utilizadas en el próximo paso sin purificación adicional).---------- 2.18. **tert-butil 2-(benciloximetil)-4-oxo-pentanoato (Int 137)**.----------



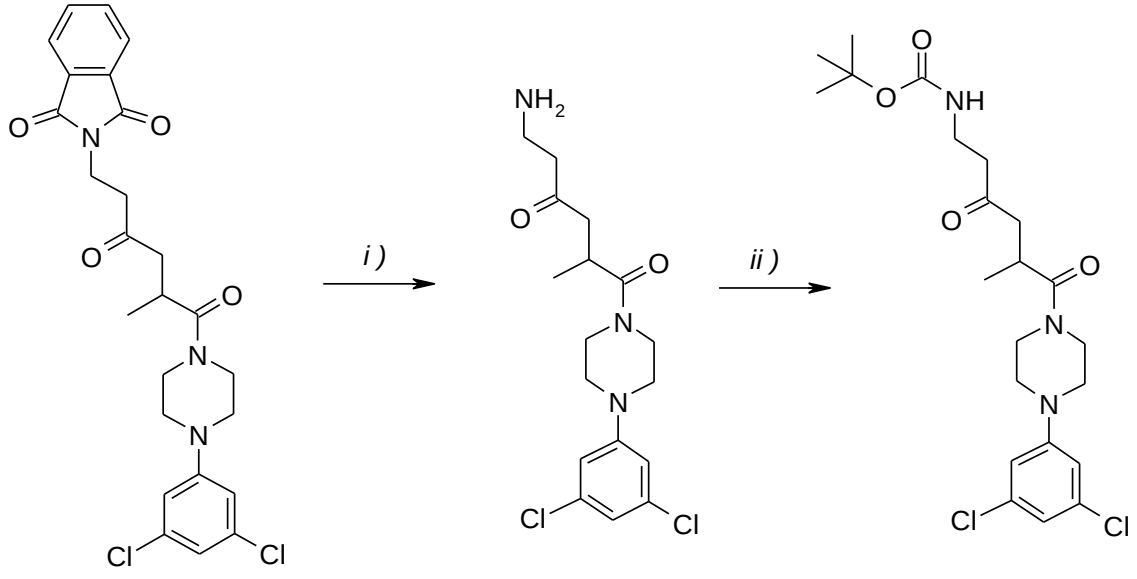
----- **(343)** A una solución de **Int 138** (530 mg, 2.24 mmol, 1 eq.) en tolueno (7 mL) se añade *N*,*N*-dimetilformamida di-*tert*-butil acetálico (2.69 mL, 11.2 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 100°C en un tubo sellado por 4.5h, enfriada mediante la adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ a 0°C, y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución saturada de $NaHCO_3$ solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc 100/0 a 60/40) para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 292; m/z MW (obsd): 315 (M+Na).----------

----- 2.19. **Ácido carboxílico de 1-éster tert-butílico (S)-4-(3,5-Difluoro-fenil)-3-metil-piperazina (Int 110)**.----------



----- **(344)** Una mezcla de ácido butírico de éster tert-butílico γ-cetoéster 4-ciclopropil-4-oxo (120g, 605 mmol, 1 eq.), $(NH_4)_2CO_3$ (494g, 5.15 mol, 8.5 eq.), NaCN (60g, 1.45 mol, 2.4 eq.), H_2O (600mL) y etanol (600mL) es calentada a 60°C por 18h en el reactor sellado. La mezcla de reacción es vertida en una mezcla de EtOAc (900mL) y agua (900mL), y la capa acuosa es extraída adicionalmente con EtOAc (3x600mL). La capa orgánica es concentrada sólo hasta que queden alrededor de 100 mL de EtOAc, y se le añade por goteo 500 mL de éter de petróleo para permitir la obtención del derivado de hidantoína esperado, **Int 110**.----------

---- 2.20 **tert-butil N-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamato (Int 150)**.----------



----- ***Paso i)*** *6-Amino-1-[4-(3,5-dicloro-fenil)-piperazina-1-il]-2-metil-hexano-1,4-diona*.----------

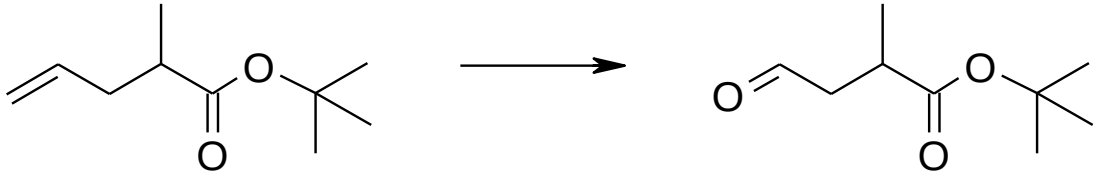
----- **(345)** A una solución de **Int 021** (341 mg, 0.68 mmol, 1.0

eq) en etanol (27 mL) se añade metilamina (40% en agua) (845 µL). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente de un día para otro. El solvente orgánico es luego removido a presión reducida, y el residuo acuoso es diluido con agua y K_2CO_3 (10%), y extraído con acetato de etilo varias veces. La capa orgánica combinada es luego lavada con agua y solución salina, antes de ser secada, filtrada y concentrada a presión reducida para permitir la obtención del compuesto crudo utilizado directamente en el próximo paso.----------

----- ***Paso ii)*** *tert-butil N-[6-[4-(3,5-diclorofenil)piperazina-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamato (Int 150)*.----------

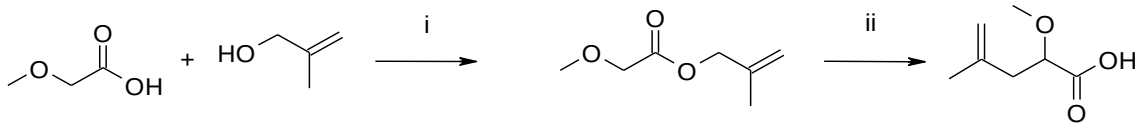
----- **(346)** El compuesto crudo del *paso i)* es agitado en THF/MeOH (1/1) (14 mL). Se añade dicarbonato di-tert-butil (445 mg, 2.04 mmol, 3 eq), y la mezcla es agitada a reflujo por 18h. Los solventes orgánicos son removidos y el compuesto crudo es purificado mediante cromatografía de flash (DCM/Et_2O 100/0 a 0/100 y luego DCM/MeOH 100/0 a 90/10) para permitir la obtención del compuesto intermedio esperado. LCMS: MW (calcd): 472; m/z MW (obsd): 472-474-476 (M+H).----------

----- 2.21. **tert-butil 2-metil-4-oxo-butanoato** (Int 153).------



----- **(347)** Un matraz de cuello triple es cargado con una solución de alqueno **Int 148** (6.3 g, 37 mmol, 1 eq.) y suddan III (cat.) en DCM y enfriado a -78°C. se hace burbujear O_3 a través de la mezcla de reacción hasta que su color se vuelve azul profundo. La mezcla de reacción es purgada con N_2 por 30 min, se añade Me_2S y se permite a la mezcla de reacción calentarse de un día para otro. La mezcla de reacción es lavada con agua y solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) permite la obtención del producto esperado.----

----- 2.22. Á**cido enoico 2-metoxi-4-metil-penta-4 (Int 154)**.-



----- 2.22 ***Paso i)*** *Ácido metoxi-acético de éster de 2-metil-alilo*.----------

----- **(348)** A una solución de ácido metoxi-acético (15.54 g, 173 mmol, 1.1 eq.) y 2-metil-prop-2-eno-1-ol (14.5 mL, 172 mmol, 1 eq.) in piridina (100 mL) a 0°C, se añade cloruro de *p*-toluenosulfonilo (33.08 g, 173 mmol, 1eq.). Luego de 1h, el baño frío es retirado y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro. Luego, la misma es concentrada *in vacuo* y combinada con EtOAc y se añade una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica es recogida,

lavada con una solución de HCl 1N, agua, solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del éster esperado, utilizado como tal en el siguiente paso. LCMS: MW (calcd): 144; m/z MW (obsd): 145 (M+H); 167 (M+Na).----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido enoico 2-metoxi-4-metil-penta-4 (Int 154)*.----------

----- **(349)** A una solución del éster (1 g, 6.94 mmol, 1eq.) en Et_2O seco (10 mL), se añade Et_3N (1 mL, 7.17 mmol, 1.03 eq.) y trimetilsilil trifluorometanosulfonato (1.3 mL, 7.18 mmol, 1.03 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro, y se añade una solución de K_2CO_3 (5.45 g, 39.4 mmol, 5.68 eq.) en agua (20 mL). Luego de 30min, la mezcla de reacción es combinada con Et_2O, la capa acuosa es recogida, enfriada en un baño de hielo y el pH es ajustado a pH=2 con H_3PO_4 (85%). La solución es saturada con NaCl y extraída con Et_2O. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado, utilizado como tal en el próximo paso. LCMS: MW (calcd): 144; m/z MW (obsd): 143 (M-H).----------

----- 2.23. Á**cido propanoico 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il) (Int 162), y ácido propanoico 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il] (Int 163)**.----------

----- ***Paso i)*** *Ácido propanoico 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-yl) (Int 162)*.----------

----- **(350)** Un matraz es cargado con una solución de hidantoína (200 g, 746 mmol, 1 eq.) en dioxano (100 mL), la misma es enfriada en un baño de hielo, y se le añade lentamente HCl 6N en dioxano (1 L). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 4h y concentrada *in vacuo*. El sólido resultante es suspendido en 240 mL de acetonitrilo, y luego es agitado a reflujo por 1h, y se le permite enfriarse hasta alcanzar temperatura ambiente, manteniendo la agitación. El sólido resultante es separado por filtración, lavado dos veces con acetonitrilo (2 x 30 mL), y finalmente es secado bajo vacío a 45°C para permitir la obtención del ácido carboxílico esperado.----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido propanoico 3-[(4S)-4- ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il] (Int 163)*.----------

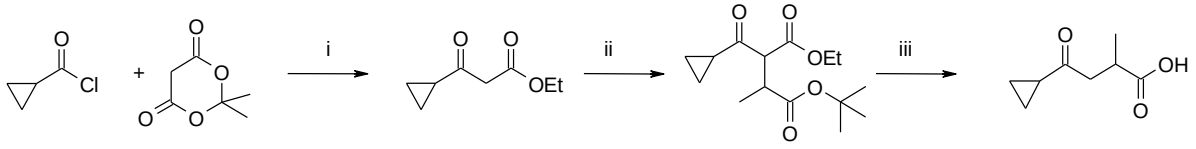
----- **(351)** El ácido propiónico de hidantoína racémica es separado mediante SFC para permitir la obtención de un isómero de elusión rápida ((R)-enanciómetro) y un isómero de elusión lenta ((S)-enanciómetro).----------

----- **(352)** La purificación se hace en 2 etapas.----------

---- **(353)** Condiciones de la primera separación: SFC de preparación, Columna: ChiralPak AD-10µm, 300×50mmI.D., Fase móvil: A para CO_2 y B para Etanol, Gradiente: B 45% ,

Tasa de flujo: 200mL/min, Presión posterior: 100 bar, Temperatura de columna: 38℃, Longitud de onda: 220nm, Tiempo del ciclo: ~10.0min. El compuesto es disuelto en metanol a ~120mg/mL, y cargado en la columna (16mL por inyección). Luego de la separación, las fracciones son secadas a través de un evaporador rotativo para obtener los isómeros deseados.----------

----- **(354)** Condiciones de la segunda separación: HPLC de preparación, Columna: C18, 250×50mm I.D., Fase móvil: A para H_2O y B para Acetonitrilo, Gradiente: B 5%-20% en 15min de forma lineal, Tasa de flujo: 80 mL/min, Longitud de onda: 220nm. El compuesto es disuelto en metanol (～100mg/mL) y cargado en la columna (10mL por inyección). Luego de la separación, la fracción es concentrada mediante un evaporador rotativo y la capa acuosa remanente es liofilizada.----- 2.24. **Ácido butanoico 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo (Int 155)**.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido propiónico de éster etílico 3-Ciclopropil-3-oxo*.----------

----- **(355)** A una solución de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona, 50.10 g, 0.347 mol, 1 eq.) en DCM

(500 mL) y piridina (90 mL, 1.11 mol, 3.2 eq.) a 0°C, se añade por goteo cloruro de ciclopropanocarbonilo (35 mL, 0.386 mol, 1.1 eq.). Luego de 2h, el baño frío es removido y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro y combinada con una solución de HCl 2N. La capa orgánica es recogida, lavada con solución salina, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada sobre carbón activado y concentrada *in vacuo*. Este residuo es recogido en etanol (300 mL) y agitado a reflujo de un día para otro, *in vacuo* y purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc 80/20) para permitir la obtención del β-cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 156; m/z MW (obsd): 157 (M+H); 179 (M+Na).----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido succínico de éster 4-tert-butílico 1-etil éster 2-Ciclopropanocarbonil-3-metil.*----------

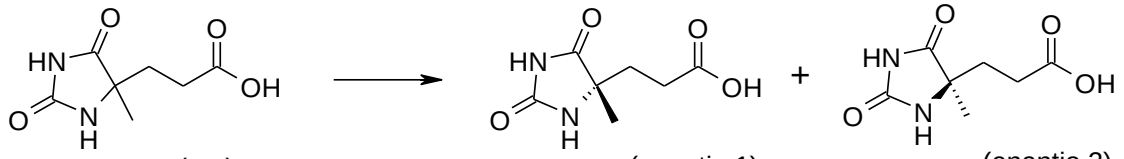
----- **(356)** A una solución del β-cetoéster (16.09 g, 0.103 mol, 1 eq.) en MEK (200 mL) se añaden K_2CO_3 (28.56 g, 0.207 mol, 2 eq.), NaI (1.65 g, 0.011 mol, 0.1 eq.) y ácido propiónico de éster tert-butílico 2-bromo (18 mL, 0.108 mol, 1.04 eq.). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 40h y enfriada a temperatura ambiente. Se añade agua, la mezcla de reacción es acidificada a pH 8 y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para

permitir la obtención del γ-cetoéster esperado, utilizado como tal en el próximo paso. LCMS: MW (calcd): 284; m/z MW (obsd): 307 (M+Na).----------

----- ***Paso iii)*** *Ácido butanoico 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo- (Int 155).*----------

----- **(357)** A una solución del γ-cetoéster (29.2 g, 0.103 mol, 1 eq.) en EtOH (100 mL) se añade una solución de NaOH (12.6 g, 0.315 mol, 3 eq.) en agua (100 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 16h, enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (500 mL) y enfriada en un baño de hielo. Se le agrega H_3PO_4 por goteo (85%, 4 mL, 0.059 mol) y HCl concentrado (24 mL, 0.288 mol), el baño de hielo es retirado y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 30min. La mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo y se añade una solución de NaOH (17g, 0.425 mol) en agua (50 mL) para ajustar el pH a 8. La solución es combinada con DCM, la capa acuosa es recogida, enfriada en un baño de hielo y el pH es ajustado a pH=2 con HCl concentrado. La solución es saturada con NaCl y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 156; m/z MW (obsd): 157 (M+H); 179 (M+Na).--------

----- 2.25. Á**cido propanoico 3-[(4R)-4-metill-2,5-dioxo-imidazolidina-4-yi] (Int 172)**.----------



----- **(358)** El ácido propiónico racémico 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidina-4-il) (805 g) es separado mediante SFC para permitir la obtención de 384 g del isómero de elusión más rápida y 388 g del isómero de elusión más lenta. Condiciones de la separación: Instrumento: Thar350 SFC de preparación, Columna: ChiralPak AD-10μm, 300×50mmI.D., Fase móvil: A para CO_2 y B para iPrOH (0.1%TFA), Gradiente: B 25% , Tasa de flujo: 220mL/min, Presión posterior: 100bar, Temperatura de la columna: 38℃, Longitud de onda: 210nm, Tiempo del ciclo: ~3.8min, Preparación de la muestra: El compuesto es disuelto en metanol a ~80mg/mL, Inyección: 1.0 mL por inyección, Operación: Luego de la separación, las fracciones son secadas a través de un evaporador rotativo a temperatura de baño de 40℃, para obtener los isómeros deseados.----------

----- 2.26. **Ácido pentanoico 5-(tert-butoxicarbonilamino)-4-oxo- (Int 173)**.----------

----- ***Paso i)*** *Ácido pentanoico de éster metílico 5-Amino-4-oxo*.----------

----- **(359)** A una solución de ácido pentanoico de hidrocloruro 5-amino-4-oxo (0.5 g, 2.98 mmol, 1 eq.) en MeOH (3 mL) a 0°C se añade cloruro de tionil (0.7 mL, 8.95 mmol, 3 eq.). La

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente de un día para otro y se concentra *in vacuo* para permitir la obtención del éster de metil (sal de hidrocloruro) esperado, utilizado como tal en el próximo paso.----------

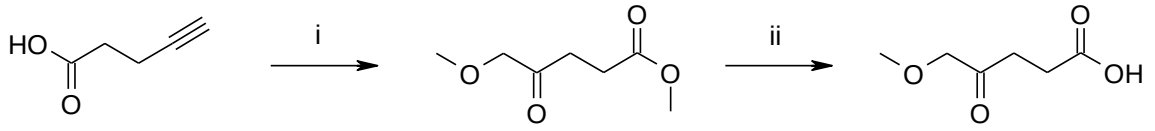
----- ***Paso ii)*** *Ácido pentanoico de éster metílico 5-tert-Butoxycarbonilamino-4-oxo*.----------

----- **(360)** A una solución del metil éster (0.54 g, 2.98 mmol, 1 eq.) y dicarbonato de di-*tert* butilo (1.3 g, 5.97 mmol, 2 eq.) en DMF seco (5 mL) a 0°C se añade Et_3N (0.8 mL, 5.97 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 0°C por 2h, luego a temperatura ambiente de un día para otro, y luego es concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en agua, y extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son secadas por filtrado sobre columna hidrofóbica y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del derivado NBoc esperado.----------

----- ***Paso iii)*** *Ácido pentanoico 5-(tert-butoxicarbonilamino)-4-oxo (Int 173)*.----------

----- **(361)** A una solución del éster metil (0.495 g, 2.02 mmol, 1 eq.) en THF (4 mL) se añade una solución de LiOH 1M (4 mL, 4 mmol, 2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3h, neutralizada a un pH de 5 y concentrada *in vacuo* (azeótropo de tolueno) para permitir la obtención del compuesto esperado, utilizado como tal en el próximo paso.----------

----- 2.27. **Ácido pentanoico 5-metoxi-4-oxo (Int 177)**.--------



----- ***Paso i)*** *Ácido pentanoico de éster metílico 5-Metoxi-4-oxo*.----------

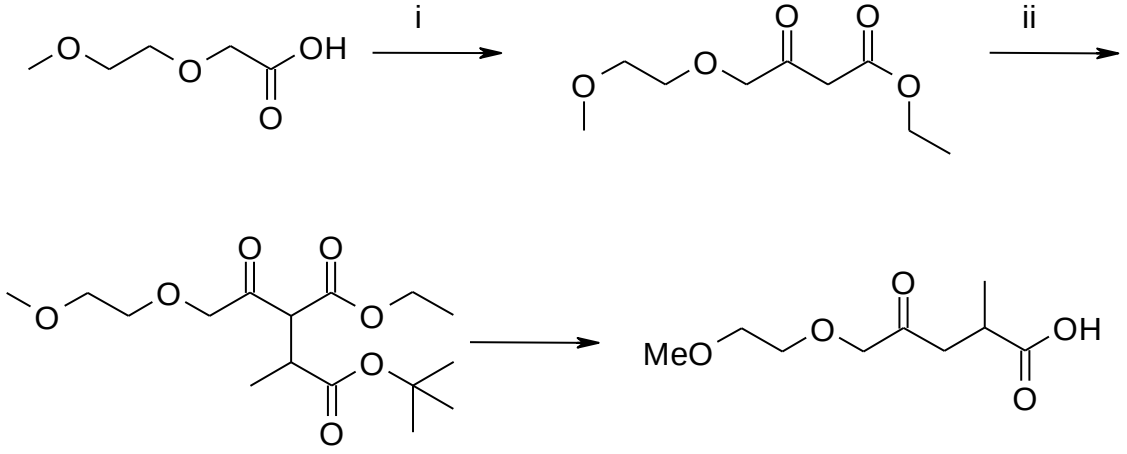
----- **(362)** A una solución de iodosilbenceno (4.75 g, 21.6 mmol, 1.5 eq.) en DCM (200 mL) a 0°C bajo una atmósfera N_2 se añade ácido penta-4-inoico (1.41 g, 14.4 mmol, 1eq.) de a poco. Se añade BF_3.OEt (3.65 mL, 28.8 mmol, 2 eq.) por goteo y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 30 min. El precipitado resultante es separado mediante filtración y secado bajo N_2. Se añade MeOH (100 mL, la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 700/30 a 400/60) para permitir la obtención del derivado de éster de metoxi metil esperado, el cual es usado como tal en el próximo paso.----------

----- ***Paso ii)*** *Ácido pentanoico 5-metoxi-4-oxo (Int 177)*.-------

----- **(363)** Una solución del éster de metilo (500 mg, 3.1 mmol, 1 eq.) y NaOH (625 mg, 15 mmol, 5 eq.) en THF (6.6 mL), agua (4.4 mL) y MeOH (11 mL) es agitada a temperatura ambiente por 2h. Luego, el pH es ajustado a 3.3 con HCl concentrado. La mezcla de reacción es extraída con EtOAc, las capas orgánicas combinadas son secadas sobre

$MgSO_4$anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado, utilizado como tal en el próximo paso.----------

----- 2.28 Á**cido pentanoico 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4-oxo (Int 185)**.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido butírico de éster etílico 4-(2-Metoxi-etoxi)-3-oxo*.----------

----- **(364)** A una solución de ácido malónico monoetílico (5.9 mL, 50 mmol, 1.25 eq.) en THF seco (200 mL), se añade etóxido de magnesio (2.86 g, 25 mmol, 0.625 eq.). La mezcla de reacción es agitada por 1.5h y concentrada *in vacuo*. En otro matraz, se añade CDI (7.13 g, 44 mmol, 1.1 eq.) a una solución de ácido acético (2-metoxi-etoxi) (4.6 mL, 40 mmol, 1eq.) en THF (200 mL) . Luego de 4h a temperatura ambiente, esta mezcla de reacción es añadida a la sal de magnesio preparada anteriormente. Esta nueva mezcla es calentada a reflujo por 4h, agitada a temperatura ambiente por 2 días y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en agua y EtOAc,

se añade una solución de HCl 0.5N, la capa orgánica es recogida, secada sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc 100/0 a 50/50) permite la obtención del β–cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 204; m/z MW (obsd): 205 (M+H); 227 (M+Na).----------

Paso ii) *ácido succínico de éster 4-tert-butílico 1-etil éster 2-[2-(2-Metoxi-etoxi)-acetil]-3-metil*.----------

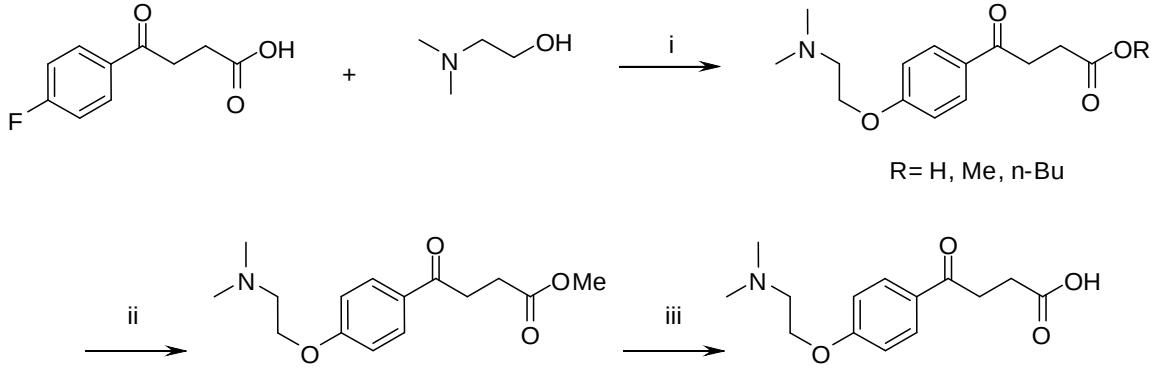
(365) A una solución del β–cetoéster (3 g, 14.7 mmol, 1 eq.) en MEK (60 mL) se añaden K_2CO_3 (4.1 g, 29.5 mmol, 2 eq.), KI (0.32 g, 1.5 mmol, 0.1 eq.) y ácido propiónico de éster tert-butílico 2-bromo (2.4 mL, 14.7 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción es calentada a reflujo de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido en agua y EtOAc, y es extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (Heptano/EtOAc 100/0 a 0/100) para permitir la obtención del γ–cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 332; m/z MW (obsd): 333 (M+H), 355 (M+Na).----------

Paso iii).----------

(366) A una solución del γ–cetoéster (332 mg, 1 mmol, 1 eq.) en EtOH (1.5 mL) se añade una solución de NaOH 2N (1.5 mL). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 16h,

enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (2 mL) y enfriada en un baño de hielo. Se le añade por goteo H_3PO_4 (85%, 16 µL) HCl concentrado (180 µL), el baño de hielo es retirado y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 30min. La mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo, y se añade una solución de NaOH 2N para ajustar el pH a 8. La solución es combinada con DCM, la capa acuosa es recogida, enfriada en un baño de hielo y el pH es ajustado a pH=2 con HCl concentrado. La solución es saturada con NaCl y extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 248; m/z MW (obsd): 249 (M+H); 271 (M+Na).----------

----- 2.29. **ácido butanoico 4-[4-(2-dimetilamino-etiloxi)fenil]-4-oxo (Int 189)**.----------



----- ***Paso i)***.----------

----- **(367)** A una solución de ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico (1g, 5.1 mmol, 1 eq.) en DMA (20 mL) se añaden 2-

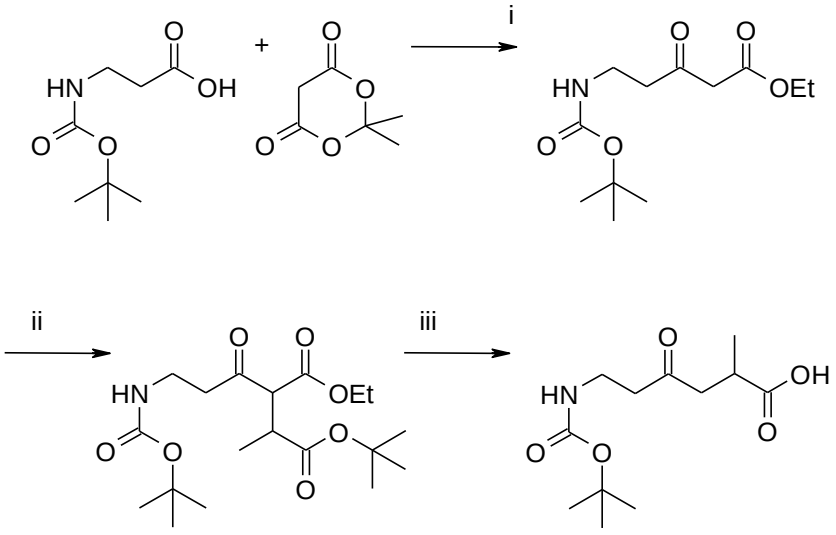
dimetilamino-etanol (1.02 mL, 10.2 mmol, 2 eq.) y KOH (1.43g, 25.5 mmol, 5 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 120°C por 1h, se añade 2-dimetilamino-etanol (1.02 mL, 2 eq.) se procede a calentar por 2h, se añade 2-dimetilamino-etanol (4.08 mL, 8 eq.) y se procede a calentar 3h. Se añade una solución de 2N HCl y la mezcla de reacción es extraída con EtOAc y n-BuOH. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es recogido en MeOH y el precipitado es filtrado. El análisis del precipitado muestra una mezcla del ácido carboxílico esperado contaminado con éster de butilo y éster de n-butilo. La mezcla es utilizada como tal en el próximo paso. LCMS: MW (calcd): 265 (R=H); 279 (R=Me); 321 (R=n-Bu); m/z MW (obsd): 266 (M+H, R=H), 280 (M+H, R=Me), 322 (M+H, R=n-Bu).---------- ***Paso ii)***.---------- **(368)** A una solución de la mezcla anterior de ácido carboxílico, éster metil y éster de n-butilo en MeOH (100 mL) se le añade HCl concentrado (4 mL). La mezcla de reacción es calentada a 70°C de un día para otro y concentrada *in vacuo*. El residuo es recogido con solución saturada de $NaHCO_3$, y extraído con EtOAc, las capas orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. La purificación por

cromatografía de flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100/0 a 80/20) permite la obtención del derivado de éster de metilo esperado. LCMS: MW (calcd): 279; m/z MW (obsd): 280 (M+H).----------

----- ***Paso iii)***.----------

----- **(369)** A una solución del éster de metilo (535 mg, 1.92 mmol, 1 eq.) en MeOH (16 mL) se añade una solución de NaOH 2N (1.15 mL, 2.3 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción es calentada a 70°C por 2h y concentrada *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado, utilizado como tal durante el próximo paso. LCMS: MW (calcd): 265; m/z MW (obsd): 266 (M+H).----------

----- 2.30. **Ácido 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoico (Int 191)**.----------



----- ***Paso i)*** *éster de etil de ácido 5-tert-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoico*.----------

----- **(370)** A una solución de ácido propiónico 3-*tert*-butoxicarbonilamino (1g, 5.29 mmol, 1 eq.) en DCM (30 mL) a 0°C bajo una atmósfera N_2 se añaden poco a poco DMAP (969 mg, 7.93 mmol, 1.5 eq.) y 2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (838 mg, 5.81 mmol, 1.1 eq.), y finalmente, EDC.HCl (1.22g, 6.34 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente de un día para otro, diluida con DCM y lavada con una solución de $KHSO_4$ al 5%, solución salina, secada sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. Este residuo es recogido en etanol seco (20 mL) y la mezcla de reacción es agitada a reflujo de un día para otro, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con DCM/EtOAc 100/0 a 50/50) para permitir la obtención del β–cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 259; m/z MW (obsd): 282 (M+Na).----------

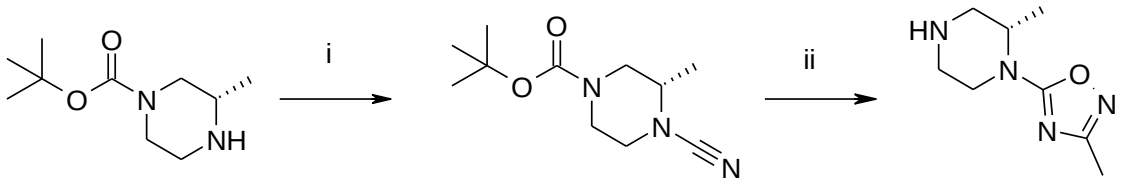
----- ***Paso ii)*** *Ácido succínico de éster 4-tert-butílico de 1-etil éster 2-(3-tert-butoxicarbonilamino-propionil)-3-metil*.---------

----- **(371)** A una solución del β–cetoéster (919 mg, 3.54 mmol, 1 eq.) en MEK se le añaden K_2CO_3 (980 mg, 7.09 mmol, 2 eq.), NaI (53 mg, 0.35 mmol, 0.1 eq.) y ácido 2-bromo-propiónico de éster tert-butílico (588 µL, 3.54 mmol, 1 eq.). La mezcla de reacción es agitada a 95°C por 24h y enfriada a temperatura ambiente. Se añade agua, la mezcla de reacción es

acidificada a pH 8 y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas son lavadas con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo*. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (haciendo elusión con heptano/EtOAc 100/0 a 80/20) para permitir la obtención del γ–cetoéster esperado. LCMS: MW (calcd): 387; m/z MW (obsd): 388 (M+H).---------- ***Paso iii)*** *Ácido 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoico (Int 191).*---------- **(372)** A una solución del γ–cetoéster (1.2 g, 3.1 mmol, 1 eq.) en EtOH (4.7 mL) se añade una solución de NaOH 2N (4.65 mL, 9.29 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción es calentada a reflujo por 16h, enfriada a temperatura ambiente, diluida con agua (500 mL) y enfriada en un baño de hielo. Se le añade por goteo H_3PO_4 (85%, 48 µL) y HCl concentrado (3.4 mL), el baño de hielo es retirado y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 2 días. La mezcla de reacción es enfriada en un baño de hielo, y se añade una solución de NaOH 2N para ajustar el pH a 8. La solución es combinada con DCM, la capa acuosa es recogida, enfriada en un baño de hielo y el pH es ajustado a pH=3-4 con HCl 2N. La solución es extraída con DCM. Las capas orgánicas combinadas son secadas sobre $MgSO_4$ anhídrico, filtradas, y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto

esperado. LCMS: MW (calcd): 259; m/z MW (obsd): 260 (M+H).----------

----- 2.31. **3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazina-1-il]-1,2,4-oxadiazola (Int 238)**.----------



----- ***Paso i)*** *Ácido carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-Ciano-3-metil-piperazina.*----------

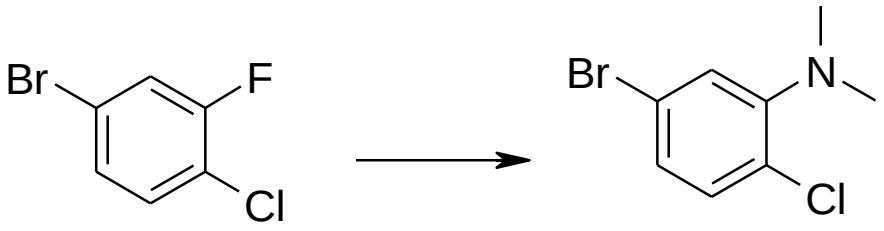
---- **(373)** Igual al numeral 2.13, paso i).----------

---- ***Paso ii)*** *3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazina-1-il]-1,2,4-oxadiazola (Int 238).*----------

----- **(374)** A una solución de ácido carboxílico de éster tert-butílico (S)-4-ciano-3-metil-piperazina-1 (617 mg, 2.74 nmol, 1 eq.) y N-hidroxi-acetamidina (304 mg, 4.11 mmol, 1.5 eq.) en THF (10 mL) y EtOAc (10 mL) bajo argon, se añade lentamente $ZnCl_2$ (1M in Et_2O, 6.85 mL, 6.85 mmol, 2.5eq.) y la mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 3h y es concentrada *in vacuo*. El residuo es disuelto en etanol (20 mL) y se añade HCl concentrado (2.5 mL). La solución resultante es agitada a 100°C por 4h, enfriada y concentrada *in vacuo*. El residuo es disuelto en agua y el pH es ajustado a 12 con 2M NaOH. El precipitado blanco es filtrado y eliminado y el filtrado acuoso es extraído con MeOH al 10% en DCM. Las

capas orgánicas combinadas son evaporadas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 182; m/z MW (obsd): 183 (M+H).----------

----- 2.32. **5-bromo-2-cloro-N,N-dimetil-anilina** (Int 285).----



----- **(375)** 1-bromo-4-cloro-3-fluoro-benceno (367 µL, 3.0 mmol, 1.0 eq.), hidrocloruro de dimetilamina (489 mg, 6.0 mmol, 2.0 eq.) y DIPEA (1.6 mL, 9.0 mmol, 3.0 eq.) son calentados en DMA (5 mL) en un recipiente de microondas sellado por 18h a 115°C, y luego a 125°C por 2 días. Se añade hidrocloruro de dimetilamina (400 mg, 4.9 mmol, 1.6 eq.) a la mezcla de reacción y la ampolla es calentada a 130°C por 2 días. La mezcla de reacción es luego vertida en agua y solución salina. La capa acuosa es extraída 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas son lavadas sucesivamente con agua y solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 233; m/z MW (obsd): 234-236 (M+H).----------

----- 2.33. **N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida (Int 286)**.----------

----- ***Paso i)*** *N-(5-Bromo-2-cloro-fenil)-acetamida.*----------

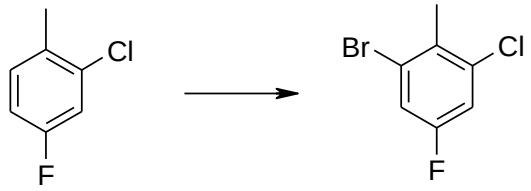
----- **(376)** A una solución de 3-bromo-6-cloroanilina (2.0 g, 9.7 mmol, 1.0 eq.) en DCM (30 mL) se añade anhídrido acético (1.1 mL, 11.6 mmol, 1.2 eq.). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 22h. La mezcla de reacción es lavada sucesivamente con agua y una solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica es secada sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtrada y concentrada *in vacuo*. El residuo crudo es agitado en DCM y se añade Et_2O. La suspensión resultante es filtrada y el sólido es secado bajo succión para permitir la obtención de la acetamida esperada. MW (calcd): 247; m/z MW (obsd): 248-250 (M+H).----------

----- ***Paso ii)*** *N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-N-metil-acetamida (Int 286).*----------

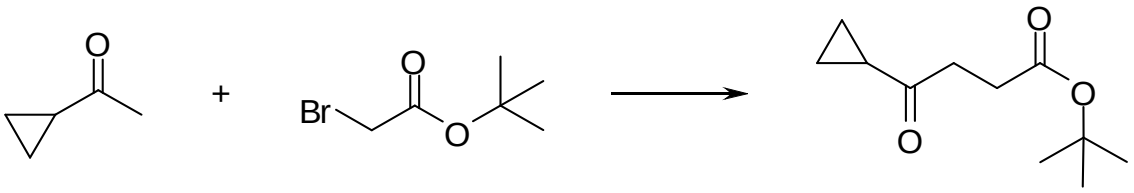
----- **(377)** A una solución de 3-bromo-6-cloroacetoanilida (1.53 g, 6.2 mmol, 1.0 eq.) en DMF (17 mL) se añade hidruro de sodio (322 mg, 8.1 mmol, 1.3 eq.) bajo una atmósfera de nitrógeno. Luego de 10 minutos agitando a temperatura ambiente, se añade ioduro de metilo (502 µL, 8.1 mmol, 1.3 eq.). Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente bajo la atmósfera de nitrógeno por 18h. La mezcla es vertida en agua y solución salina y extraída 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas son lavadas sucesivamente con agua y solución salina, secadas sobre

Na_2SO_4 anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 261; m/z MW (obsd): 262-264 (M+H).----------

----- 2.34. **1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-metil-benceno (Int 287)**.----------

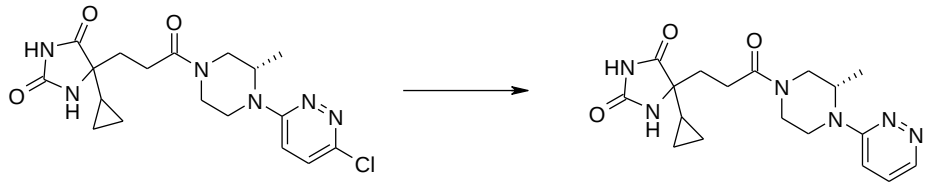


----- **(378)** Se añaden ácido sulfúrico (0.9 mL) y NBS (1.0 g, 6.0 mmol, 1.2 eq.) a una solución de 2-cloro-4-fluorotolueno (604 µL, 5.0 mmol, 1.0 eq.) en TFA (3 mL). Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente por 18h. La reacción es enfriada con solución salina a 0°C, y luego es extraída dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas son lavadas con solución salina, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas, concentradas *in vacuo* y purificadas mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del producto esperado en la forma de una mezcla, la cual es utilizada como tal durante el próximo paso.----- 2.35. **Ácido butírico de éster tert-butílico 4-Cyclo propyl-4-oxo (Int 290)**.----------



----- **(379)** Una solución de LDA (3.0 L, 5.98 mol, 1.17 eq.) en THF (2.5 L) es enfriada a -78°C. Se añade por goteo una solución de 1-ciclopropiletanona (460 g, 5.11 mol, 1 eq.) en THF (0.5 L), y luego se calienta a -20°C y se agita por 30 min. La mezcla de reacción es enfriada a -78°C y se añade lentamente bromoacetato de tert-butilo (997 g, 5.11 mol, 1 eq.) en THF (0.5 L). La mezcla de reacción es agitada a 0°C de un día para otro, enfriada con una solución acuosa saturada de NH_4Cl aq. (3.3 L), y extraída con EtOAc (0.5 L x 3), lavada con agua (0.5 L x 2), NH_4Cl acuoso saturado (1L), y solución salina (1 L), secada sobre Na_2SO_4 anhídrico. La purificación por destilación a presión reducida (5 mbar, 95°C) permite la obtención del γ-cetoéster esperado.----------

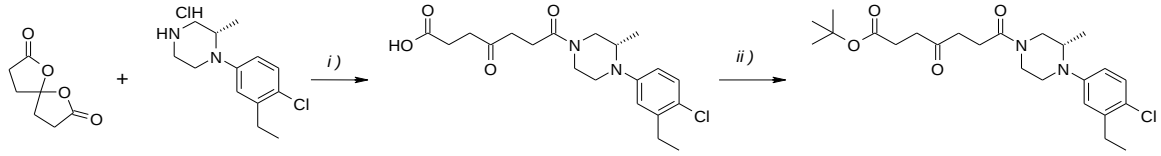
----- 2.36. **5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazina-3-il-piperazina-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidina-2,4-diona (Cpd 302)**.----------



----- **(380)** A una suspensión de Cpd 285 (72 mg, 0.177 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (1.7 mL) y DMF (0.7 mL) se añade Et_3N (0.2 mL, 1.44 mmol, 8 eq.). La mezcla es calentada a 40-50°C y se

añade Pd/C (14 mg). La mezcla de reacción es agitada a temperatura ambiente por 21 horas. La mezcla es filtrada a través de diatonita y evaporada bajo vacío. El residuo crudo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice para permitir la obtención del producto esperado.----------

----- 2.37. **Int 317**.----------



----- ***Paso i)***.----------

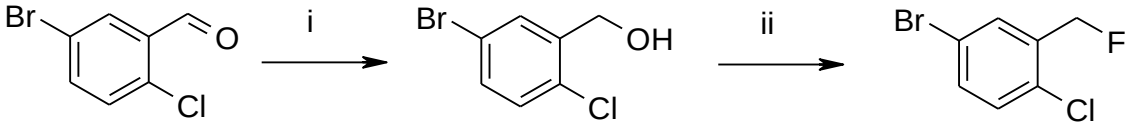
----- **(381)** Una ampolla es cargada con 1,6-dioxaspiro[4.4]nonano-2,7-diona (47.4 mg, 0.30 mmol, 1 eq), **Int 313** (79 mg, 0.29 mmol, 0.95 eq), dioxano seco (2 mL), y amina de trietilo (0.2 mL, 1.4 mmol, 4.7 eq). Luego de 16h, la mezcla es combinada con DCM (100 mL) y H_3PO_4/NaH_2PO_4 acuoso (1M, 100 mL) en un embudo de separación. La fase orgánica es recogida, lavada con solución salina (100 mL), y secada sobre $MgSO_4$. Luego de la filtración, las sustancias volátiles son removidas mediante evaporación rotativa para producir el producto esperado, el cual es utilizado en el siguiente paso sin purificación adicional.----------

----- ***Paso ii)***.----------

----- **(382)** Un recipiente de presión es cargado con el ácido sintetizado en el *paso i)* (0.92 mol), DCM (10 mL), y enfriado en un baño de NaCl/hielo (-20°C). Isobuteno (3.06 g, 54.5

mmol, 59 eq) es condensado en la solución fría y se añade H_2SO_4 concentrado (0.1 mL, 1.8 mmol, 2.0 eq). El recipiente es sellado herméticamente y luego el baño frío es retirado. Luego de 16h, el recipiente es enfriado en un baño de NaCl/hielo (-20°C), y se abre. Se añade Et_3N (1.0 mL, 7.2 mmol, 7.8 eq) y se retira el baño frío. Luego de que todas las sustancias volátiles se hayan evaporado, la mezcla es combinada con H_2O (100 mL) y DCM (100 mL) en un embudo de separación, y la misma es agitada. La fase orgánica es recogida, lavada con solución salina (100 mL) y secada sobre $MgSO_4$. Luego del filtrado, las sustancias volátiles son removidas mediante evaporación rotativa. El residuo es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (EtOAc/DCM 1:4), para permitir la obtención del compuesto esperado, **Int 317**.----------

----- 2.38. **Int 318**.----------



----- ***Paso i)***.----------

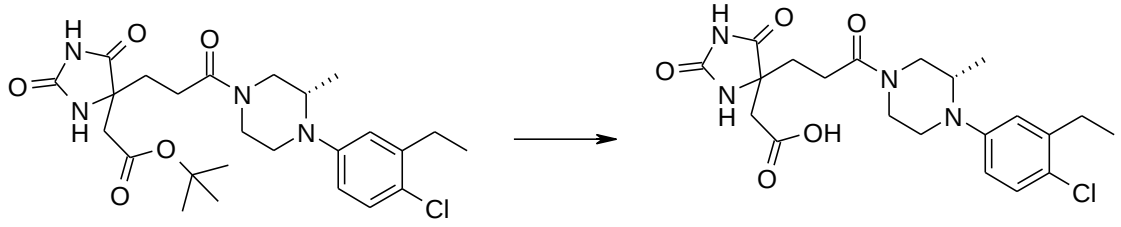
----- **(383)** Se añade tetraborohidruro de sodio poco a poco (345 mg, 9.1 mmol, 2.0 eq.) a una solución de 5-bromo-2-cloro-benzaldehído (1.0 g, 4.6 mmol, 1.0 eq.) en EtOH (12.5 mL). Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente por 40min. Se añaden agua y EtOAc y la

mezcla de reacción es extraída 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas son combinadas, secadas sobre Na_2SO_4 anhídrico, filtradas y concentradas *in vacuo* para permitir el compuesto intermedio esperado..----------

----- ***Paso ii)***.----------

----- **(384)** Se añade lentamente trifluoruro de dietilaminosulfuro (393 µL, 2.7 mmol, 2.0 eq.) a una solución de alcohol 5-bromo-2-clorobencilo (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 eq.) en DCM (2 mL) a 0°C. Se permite que la mezcla de reacción se caliente a temperatura ambiente por 1h45. La mezcla de reacción es concentrada hasta secarse y se recoge en DCM. Una solución saturada de $NaHCO_3$ se añade cuidadosamente, y las capas son separadas. Las capas orgánicas combinadas son lavadas 3 veces con agua, secadas sobre Na2SO4 anhídrico, filtradas, y concentradas *in vacuo* para permitir la obtención del producto esperado, el cual es usado como tal en el próximo paso.----------

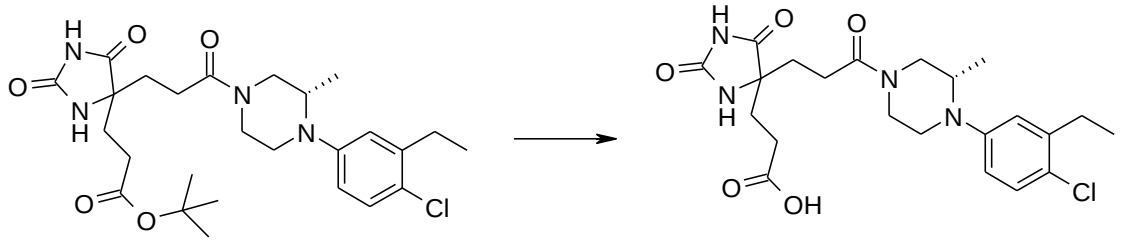
----- 2.39. **Cpd 471**.----------



----- **(385)** Un matraz es cargado con **Int 315** (28mg, 0.06 mmol, 1.0 eq.) y se añade una solución de HCl en dioxano (4N) (1mL), manteniéndose el proceso de agitación a

temperatura ambiente por 3h. La mezcla de reacción es diluida con agua, se añade una solución de $NaHCO_3$ y se extrae con DCM. Las capas orgánicas son combinadas y evaporadas a presión reducida pra obtener el producto crudo, el cual es purificado mediante cromatografía de flash sobre gel de sílice (DCM/MeOH 100/0 a 92/8) para permitir la obtención del ácido carboxílico esperado. LCMS: MW (calcd): 450; m/z MW (obsd): 451-453 (M+H).----------

----- 2.40**. Cpd 477**.----------



----- **(386)** Un matraz es cargado con **Cpd 475** (68 mg, 0.013 mmol, 1.0 eq.) y una solución de HCl en dioxano (4.0M, 10 mL, 40 mmol, 300 eq.). El matraz es tapado con un burbujeador de aceite y lentamente se lava con una corriente de N_2. Luego de 64 h, las sustancias volátiles son removidas a través de evaporación rotativa, y el residuo es disuelto en una solución de HCl en dioxano (4.0M, 10 mL, 40 mmol, 300 eq.). Se permite que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente por 40h. Las sustancias volátiles son removidas

mediante evaporación rotativa. El residuo es disuelto en DMSO y purificado mediante LC-MS de preparación para permitir la obtención del producto esperado. LCMS: MW (calcd): 464; m/z MW (obsd): 465 (M+H).----------

---

----- **2.41.- (5S)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metoximetil-imidazolidina-2,4-diona (Cpd 455): separación quiral por SFC**.----------

----- **(387) - Cpd 432** es purificado mediante SFC utilizando las siguientes condiciones:----------

----- Instrumento: Waters Thar SFC prep100.----------

----- Columna: Quiralpak IA (20 x 250mm), 5uM.----------

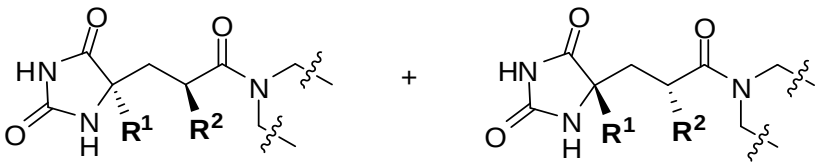
----- Fase móvil: Isocrática 35% EtOH y 65% CO_2, ----------

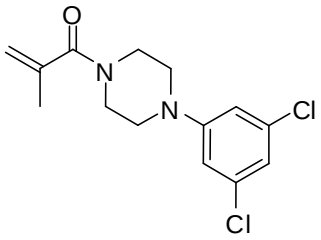
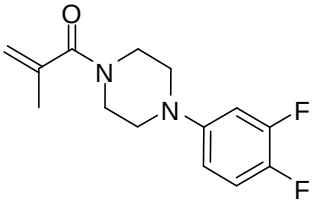
----- Velocidad de Flujo: 100 mL/min.----------

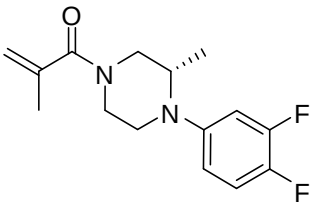
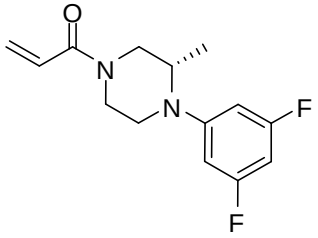
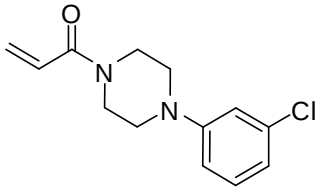
---- **(388) - Cpd 432** (1.372 g) es disuelto en EtOH (70 mL) (aproximadamente 20 mg/mL), Volumen de Inyección 1500µL el cual equivale a la carga de 30mg sobre columna por inyección, cantidad total de pilas: 49.- Esta purificación da el producto esperado **Cpd 455** como un único enantiómero.-------

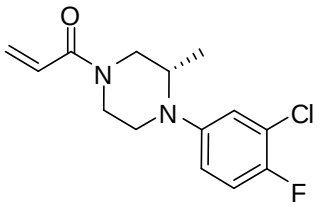
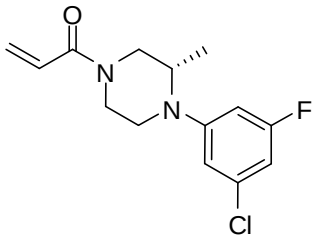
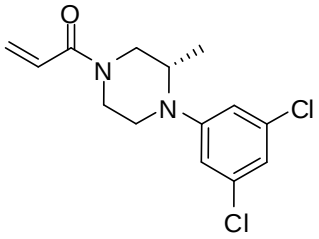
----- Tabla II.- Compuesto intermedio para la síntesis de los compuestos ilustrativos del invento.----------

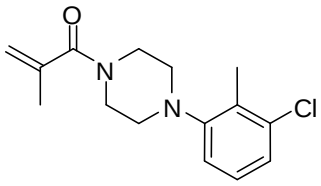
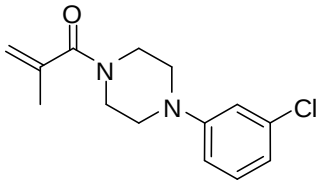
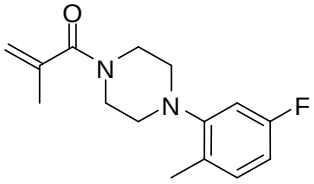
----- trans:----------

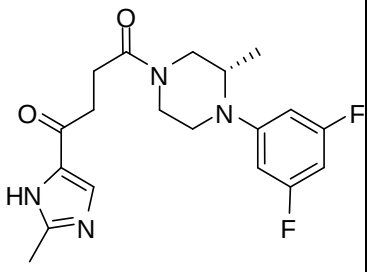
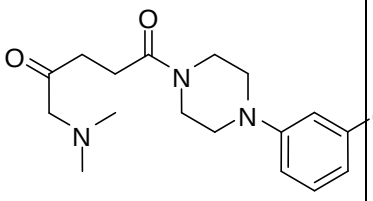


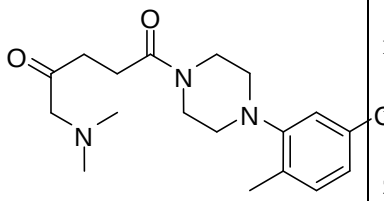
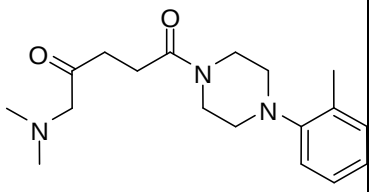
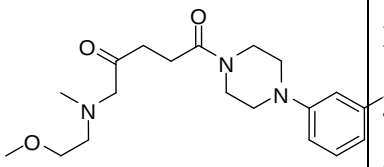
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
001		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de 2-Metil-acriloilo + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	299	299 - 301
002		1-[4-(3,4-difluorofeni) piperazin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de 2-metil-acriloilo + 1-(3,4-difluo-rofenil)pipe-razina	266	267

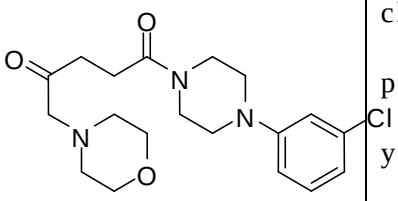
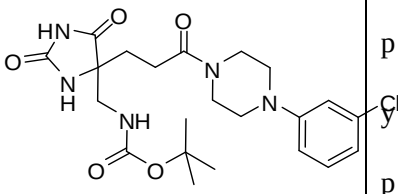
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
003		1-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de 2-metil-acriloilo + Int 199	280	281
004		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de acriloilo + Int 207	266	267
005		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de acriloilo + 1-(3-Clorofenil)piperazina	251	N.A.

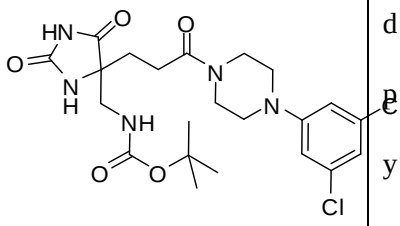
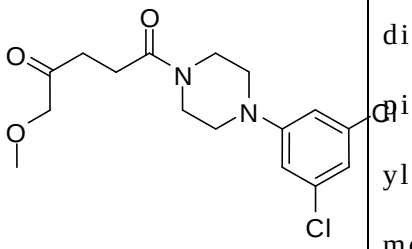
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
006		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de acriloilo + Int 198	283	283 - 285
007		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de acriloilo + Int 206	283	283 - 285
008		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de acriloilo + Int 197	299	299 - 301

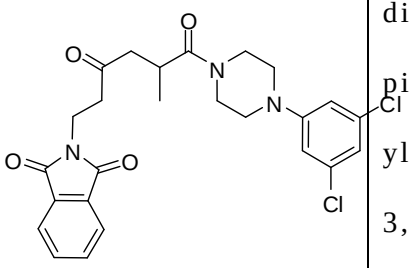
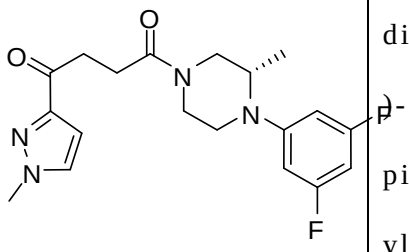
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
009		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil) piperazin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1b	Cloruro de 2-metil-acriloilo + Int 196	279	279 - 281
010		1-[4-(3-clorofenil)pi -perazin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de 2-metil-acriloilo + 1-(3-Cloro fenil) piperazina	265	N.A.
011		1-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-2-metil-prop-2-en-1-one	D1a	Cloruro de 2-metil-acriloilo + Int 204	262	N.A.

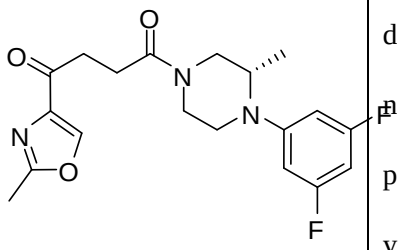
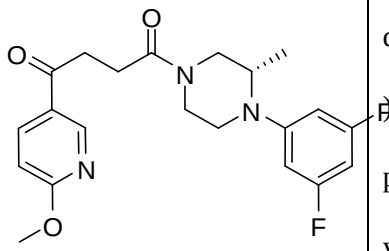
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
012		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-metil-1H-imidazol-5-yl)butano-1,4-diona	D2a	2-metil-1H-imidazola-4-carbaldeido + Int 004	376	377
013		1-[4-(3-clorofenil)pi-perazin-1-yl]-5-(dimetilami-no)pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + 1-(3-cloro fenil) piperazina	338	N.A.

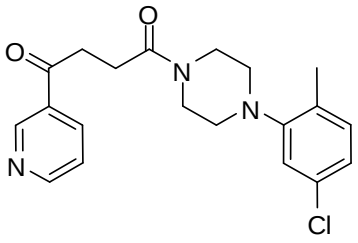
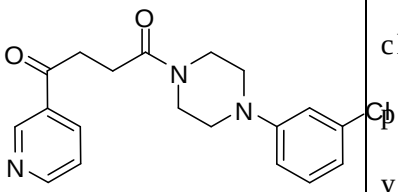
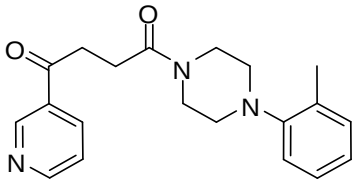
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
014		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-5-(dimetilamino)pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + 1-(5-cloro-2-metil fenil)-piperazina	352	N.A.
015		5-(dimetilamino)-1-[4-(o-tolil)piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	Int 178 + 1-(o-tolil) piperazina dihidrocloruro	317	N.A.
016		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-5-[2-metoximetil (metil)amino]pentano-1,4-diona	H2	Int 130 + 1-(3-cloro fenil) piperazina	382	N.A.

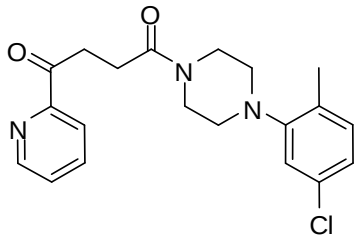
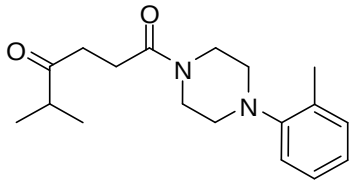
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
017		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-5-morfolino-pentano-1,4-diona	H2	Int 131 + 1-(3-cloro fenil) piperazina	380	N.A.
018		tert-butil N-[[4-[3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metil] carbamato	F	Int 127	480	N.A.

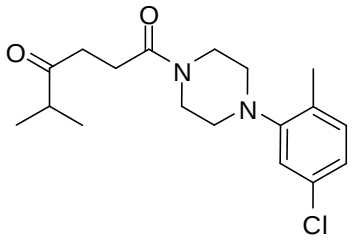
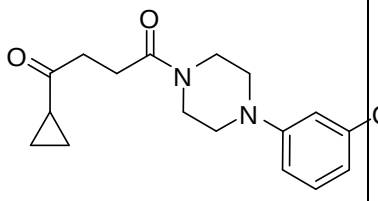
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
019		tert-butil N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metil] carbamato	F	Int 128	514	N.A.
020		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-5-metoxi-pentano-1,4-diona	H2	Int 177 + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	359	359 - 361

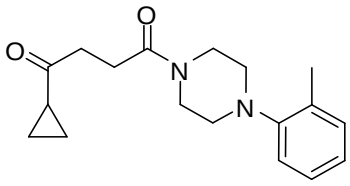
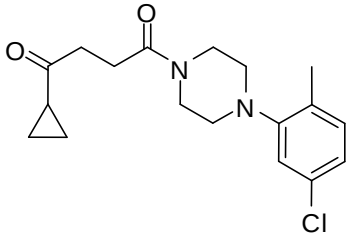
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
021		2-[6-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]isoin-dolina-1,3-diona	D2a	Int 001 + 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-yl)-propion-aldeido	502	502 - 504 - 506
022		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(1-metilpirazol-3-yl)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 1-Metil-1H-pirazola-3-carbaldeido	376	377

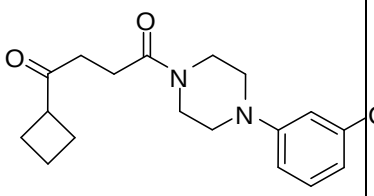
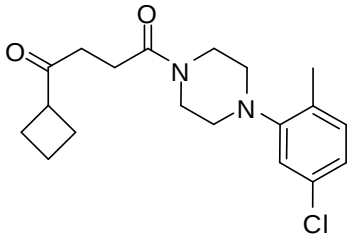
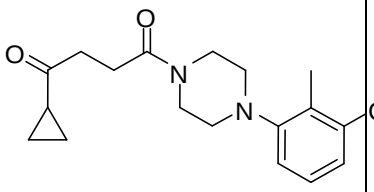
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
023		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofe-nil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-metiloxazol-4-yl)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 2-Metil-Oxazola-4-carbaldeido	377	378
024		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxi-3-piridil)buta-no-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metoxi-piridina-3-carbaldeido	403	404

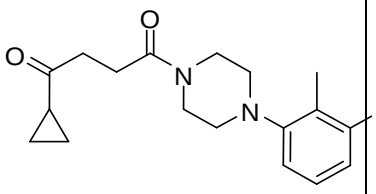
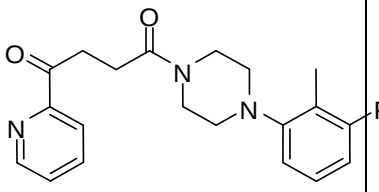
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
025		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-4-(3-piridil)buta-no-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-3-yl-ácido butírico + 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-piperazina	372	372 - 374
026		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-(3-piridil)butano-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-3-yl-ácido butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	358	358 - 360
027		1-[4-(o-tolil) piperazin-1-yl]-4-(3-piridil)butano-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-3-yl-ácido butírico + 1-(o-tolil)-piperazina dihidrocloruro	337	338

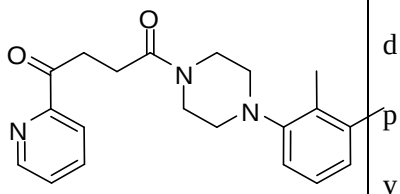
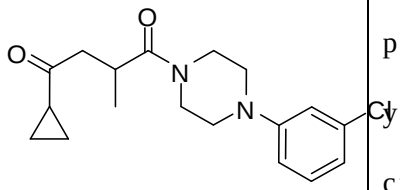
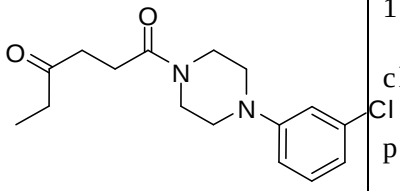
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
028		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-4-(2-piridil)buta-no-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(5-Cloro-2-metilfenil)-piperazina	372	372 - 374
029		5-metil-1-[4-(o-tolil) piperazin-1-yl]hexano-1,4-diona	H3	5-Metil-4-ácido oxohexanoico + 1-(o-tolil)-piperazina dihidrocloruro	302	N.A.

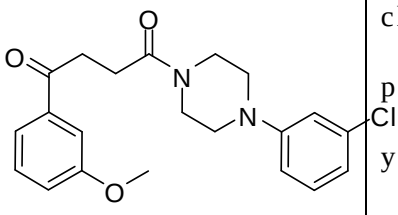
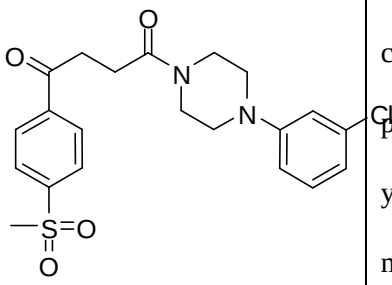
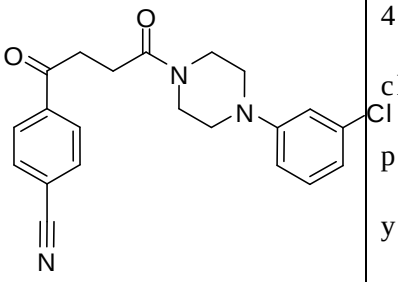
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
030		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-5-metil-hexano-1,4-diona	H3	5-Metil-4-ácido oxohexanoi-co + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	337	N.A.
031		1-[4-(3-clorofenil)pi perazin-1-yl]-4-ciclopropil-butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(3-clorofenil)pi perazina	321	N.A.

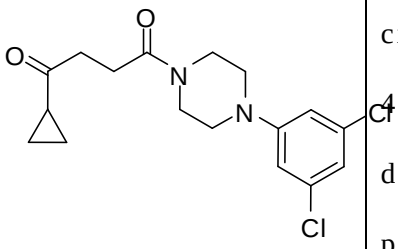
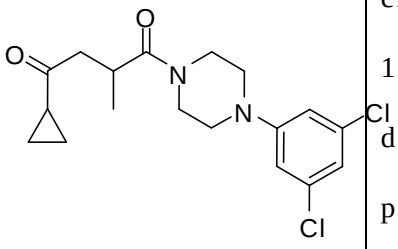
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
032		1-ciclopropil-4-[4-(o-tolil)-piperazin-1-yl]butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(o-tolil)pipe-razina dihidrocloruro	300	N.A.
033		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-4-ciclopropil-butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	335	N.A.

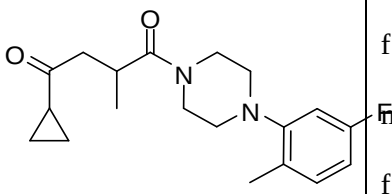
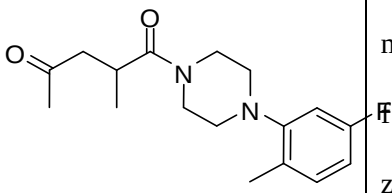
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
034		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-ciclobutil-butano-1,4-diona	H3	4-Ciclobutil-4-oxo-ácido butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	335	335 - 337
035		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-4-ciclobutil-butano-1,4-diona	H3	4-Ciclobutil-4-oxo-ácido butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	349	349 - 351
036		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-4-ciclopropil-butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(3-cloro-2-metilfenil)-piperazina	335	N.A.

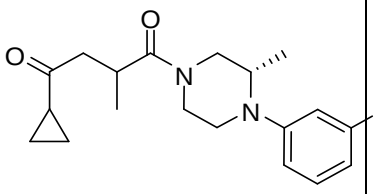
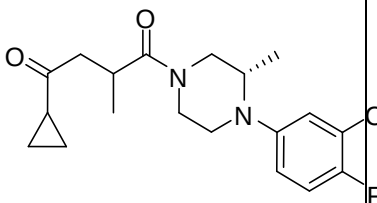
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
037		1-ciclopropil-4-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(3-fluoro-2-metilfenil)-piperazina	318	N.A.
038		1-[4-(3-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(3-fluoro-2-metilfenil)-piperazina	355	N.A.

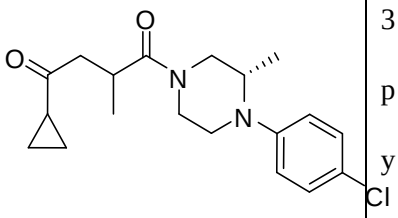
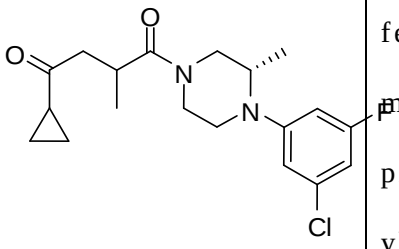
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
039		1-[4-(2,3-dimetilfenil) piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(2,3-Dimetil-fenil)-piperazina	351	N.A.
040		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	D2b	Int 010 + ciclopropano carboxalde-ido	335	335 - 337
041		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]hexano-1,4-diona	D2b	Int 005 + propanal	309	N.A.

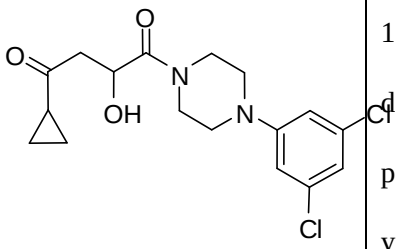
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
042		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-(3-metoxifenil)butano-1,4-diona	D2b	Int 005 + 3-Metoxi benzaldeido	387	387 - 389
043		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-(4-metilsulfonilfenil)butano-1,4-diona	D2b	Int 005 + 4-Metilsulphonyl benzaldeido	435	435 - 437
044		4-[4-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-oxo-butanoil]benzonitrilo	D2a	Int 005 + 4-cyano benzaldeido	382	382 - 384

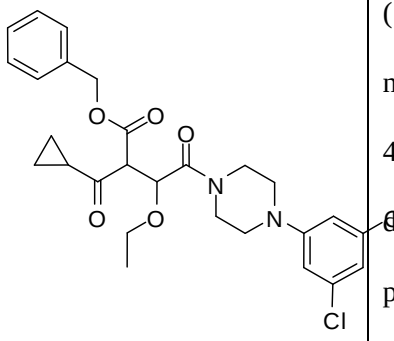
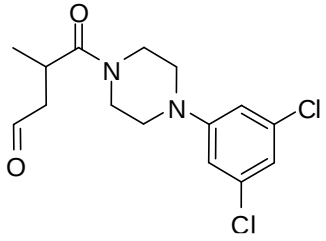
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
045		1-ciclopropil-4-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]butano-1,4-diona	H3	4-Ciclopropil-4-oxoácido butírico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	355	N.A.
046		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-butano-1,4-diona	D2b	Int 001 + ciclopropano carboxaldeido	369	369 - 371

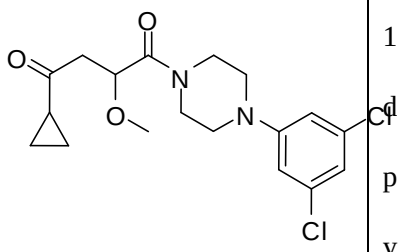
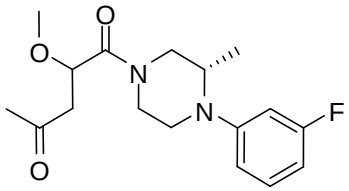
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
047		4-ciclopropil-1-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-2-metil-butano-1,4-diona	D2b	Int 011 + ciclopropano carboxalde-ido	332	333
048		1-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-2-metil-pentano-1,4-diona	D2b	Int 011 + acetaldeido	306	307

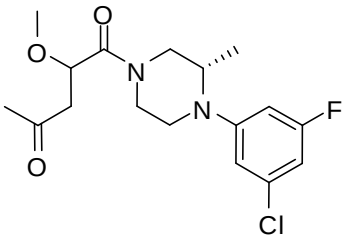
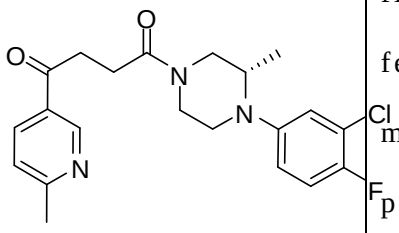
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
049		4-ciclopropil-1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metil-butano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 202	332	333
050		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 198	367	367 - 369

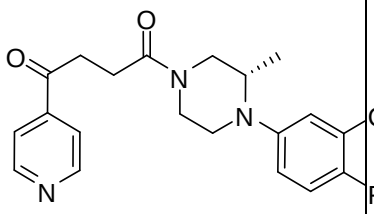
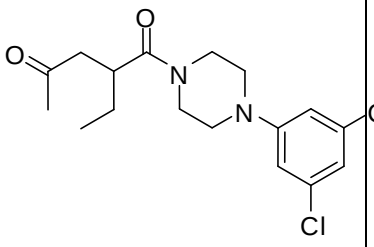
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
051		1-[(3S)-4-(4-clorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 205	349	349 - 351
052		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	H3	Int 155 + Int 206	367	367 - 369

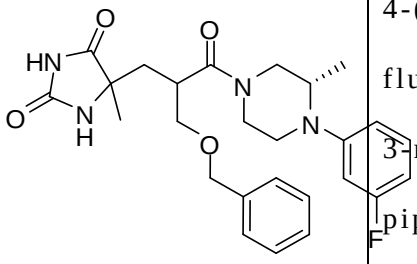
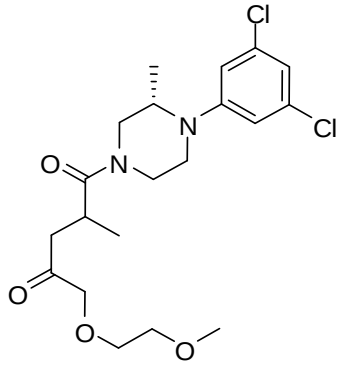
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
053		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-hidroxi-butano-1,4-diona	2.14	Cloruro de ciclopro-pano carbonil + Meldrum's ácidoo + benzil alcohol + cloruro de crotonil + 3,5-diclorofenil piperazina	371	N.A.

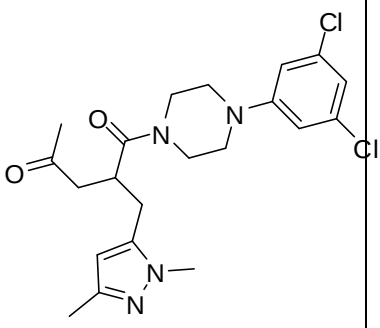
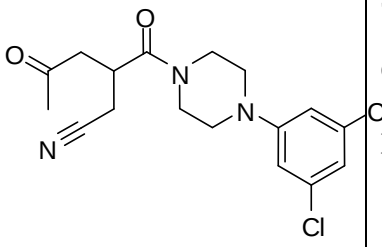
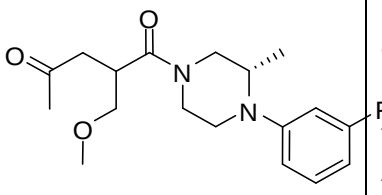
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
054		benzilo 2-(ciclopropa-nocarbonil)-4-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-3-etoxi-4-oxo-butanoate	2.14	Ciclopropano carbonil cloruro + Meldrum's ácido + benzilo alcohol + crotonil cloruro + 3,5-diclorofenil piperazina	533	N.A.
055		4-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-3-metil-4-oxo-butanal	D4	Int 124	329	329 - 331

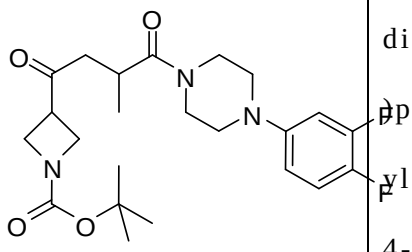
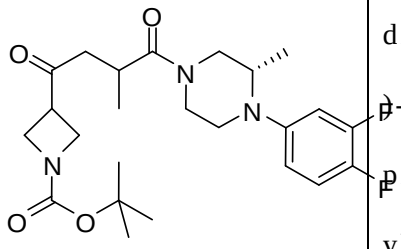
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
056		4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metoxi-butano-1,4-diona	2.15	Int 054	385	N.A.
057		1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 125	322	N.A.

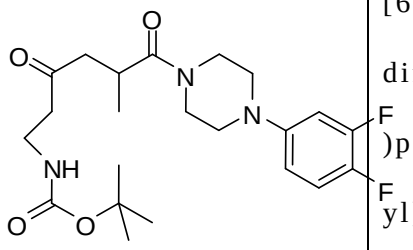
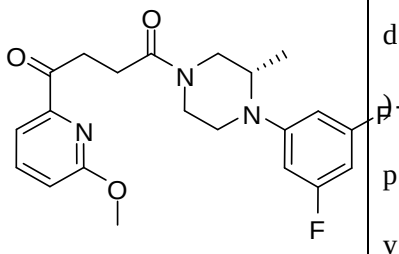
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
058		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 126	357	N.A.
059		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(6-metil-3-piridil)butano-1,4-diona	D2c	Int 006 + 6-Metil-piridina-3-carbaldeido	404	404 - 406

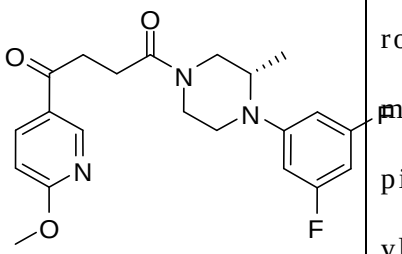
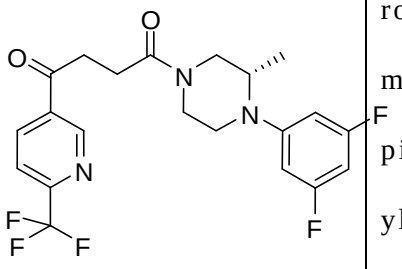
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
060		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(4-piridil)butano-1,4-diona	D2c	Int 006 + Piridin-4-carbaldeido	390	390 - 392
061		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-etil-pentano-1,4-diona	H2	Int 190 + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	357	357 - 359

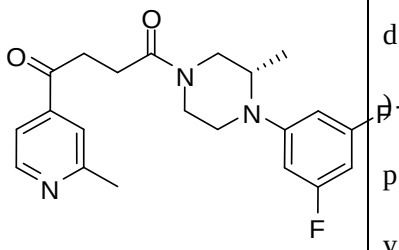
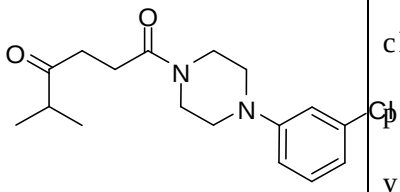
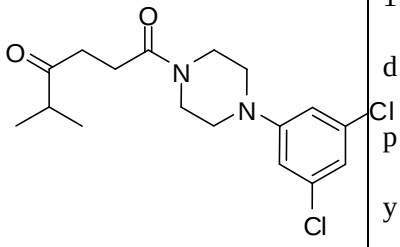
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
062	 *trans*	5-[2-(benziloxi.metil)-3-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidina-2,4-diona	H2	Int 135 + Int 202	483	N.A.
063		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-5-(2-metoxietoxi)-2-metil-pentano-1,4-diona	H2	Int 185 + Int 197	431	431 - 433

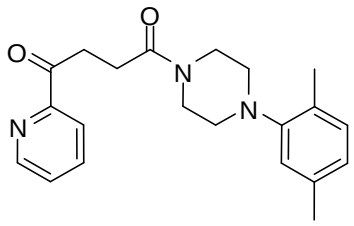
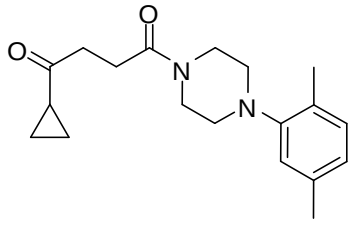
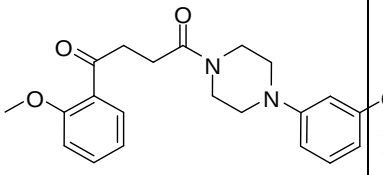
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
064		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-[(2,5-dimetil-pirazoil-3-yl)metil]pentano-1,4-diona	E	Int 121 + 5-Clorometil-1,3-dimetil-1H-pirazola	437	437 - 439
065		3-[4-(3,5-diclorofenil) piperazina-1-carbonil]-5-oxo-hexanonitrile	E	Int 121 + Bromo-acetonitrilo	368	368 - 370
066		1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 122 + Bromo-metoxi-metano	336	337

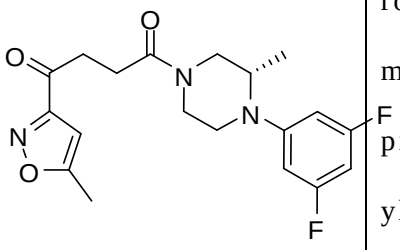
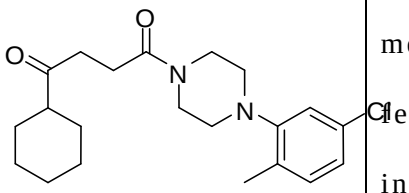
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
067		tert-butil 3-[4-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-yl]-3-metil-4-oxo-butanoil]azetidina-1-carboxilato	D2b	Int 002 + 1-Boc-3-azetidincarboxaldeido	452	453
068		tert-butil 3-[4-[(3S)-4-(3,4-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-3-metil-4-oxo-butanoil]azetidine-1-carboxilato	D2b	Int 003 + 1-Boc-3-azetidincarboxaldeido	466	467

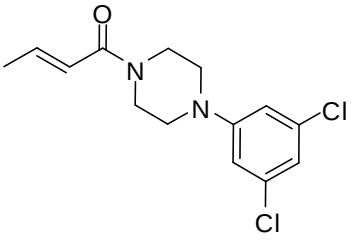
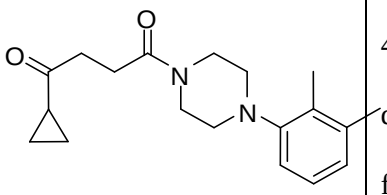
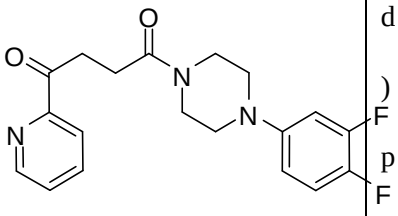
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
069		tert-butil N-[6-[4-(3,4-difluorofenil)piperazin-1-yl]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamato	H2	Int 191 + 1-(3,4-difluoro fenil) piperazina	440	441
070		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxi-2-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metoxi-piridina-2-carbaldeido	403	404

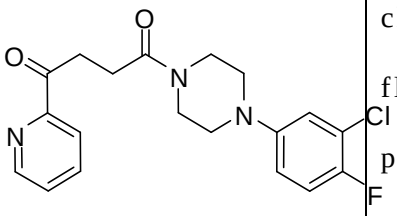
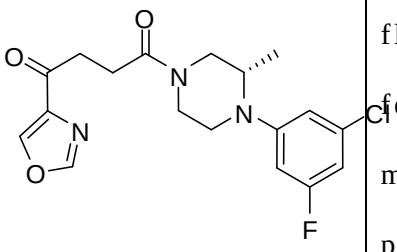
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
071		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxi-3-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Metoxi-piridina-3-carbaldeido	403	404
072		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-[6-(trifluorometil)-3-piridil]butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 6-Trifluorometil-piridina-3-carbaldeido	441	442

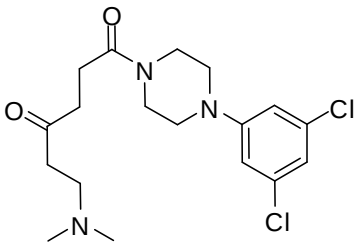
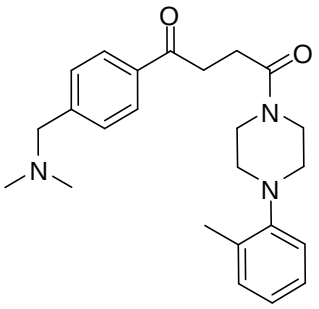
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
073		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-metil-4-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 2-Metil-piridina-4-carbaldeido	387	388
074		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-5-metil-hexano-1,4-diona	H3	5-Metil-4-ácido oxo-hexanoico + 1-(3-clorofenil)piperazina	323	323 - 325
075		1-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-yl]-5-metil-hexano-1,4-diona	H3	5-Metil-4-ácido oxo-hexanoico + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	357	357 - 359

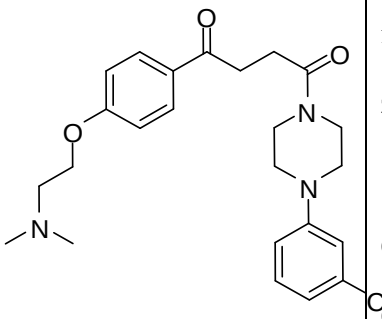
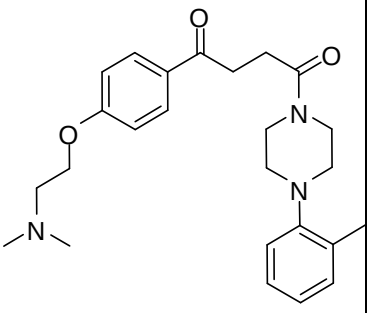
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
076		1-[4-(2,5-dimetilfenil) piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)buta-no-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(2,5-Dime-tilfenil)pipe-razina	351	352
077		1-ciclopropil-4-[4-(2,5-dimetilfenil) piperazin-1-yl]butano-1,4-diona	H1	4-Ciclopropil-4-oxo-ácido butírico + 1-(2,5-Dime-tilfenil)pipe-razina	314	315
078		1-[4-(3-clorofenil)pi perazin-1-yl]-4-(2-metoxifenil) butano-1,4-diona	H2	4-(2-metoxifenil) -4-oxoácido butírico + 1-(3-clorofenil) piperazina	387	387 - 389

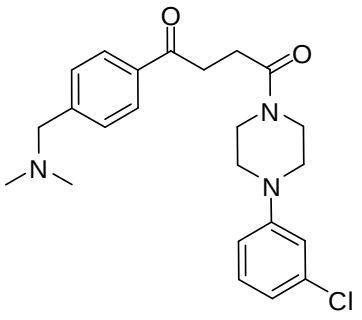
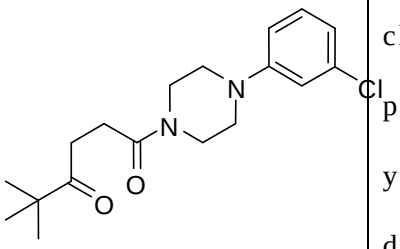
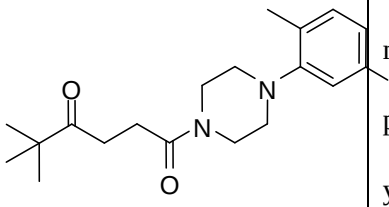
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
079		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(5-metil-isoxazol-3-yl)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 5-Metilisoxazola-3-carboxaldeido	377	378
080		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-4-ciclohexil-butano-1,4-diona	H3	4-ciclohexil-4-oxoácido butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	377	377 - 379

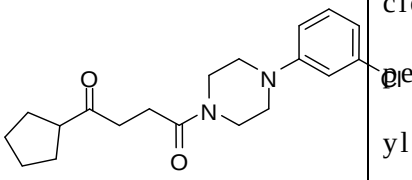
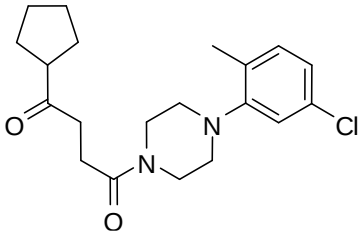
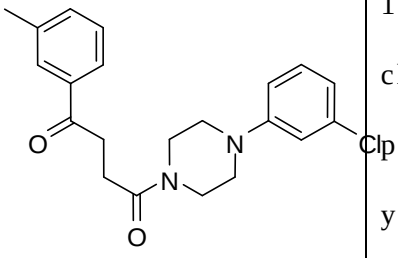
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
081		(E)-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]but-2-en-1-one	D1	crotonil cloruro + 3,5-dicloro fenil piperazina	299	N.A.
082		1-ciclopropil-4-[4-(2,3-dimetil fenil)pipera-zin-1-yl]butano-1,4-diona	H1	4-Ciclopropil-4-oxo-ácido butírico + 1-(2,3-Dime-tilfenil)pipe-razina	314	N.A.
083		1-[4-(3,4-difluorofenil) piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(3,4-difluoro-fenil)pipera-zina	359	360

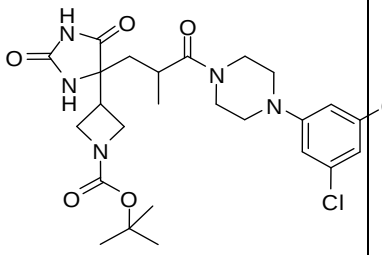
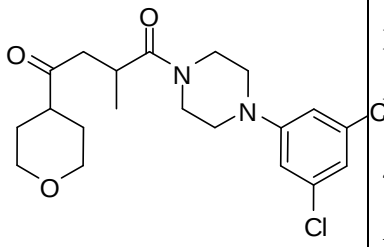
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
084		1-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenil) piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)buta-no-1,4-diona	H1	4-Oxo-4-piridin-2-yl-ácido butírico + 1-(3-Cloro-4-fluorofenil) piperazina dihidrocloruro	376	376 - 378
085		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butano-1,4-diona	D2a	Int 007 + Oxazola-4-carbaldeido	380	380 - 382

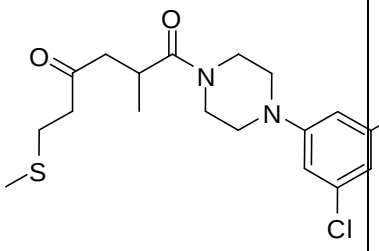
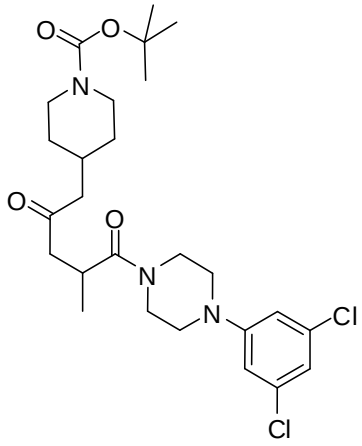
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
086		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-6-(dime-tilamino)he-xano-1,4-diona	H1	6-dimetilamino-4-ketohexanoico ácido clorhídrico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	386	386 - 388 - 390
087		1-[4-(dime-tilamino metil)fenil]-4-[4-(o-tolil) piperazin-1-yl] butano-1,4-diona	D7	Int 117	394	395

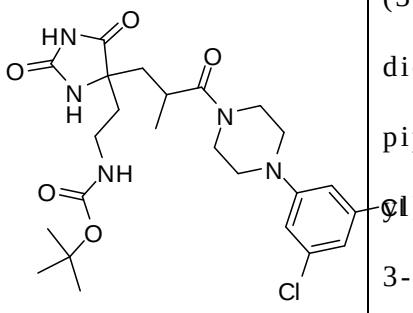
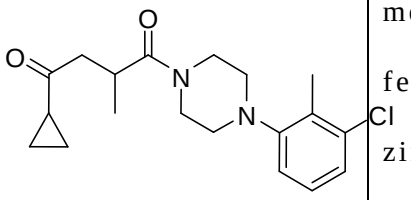
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
088		1-[4-(3-cloro fenil)pipera-zin-1-yl]-4-[4-(2-dimetilamino etiloxi)fenil] butano-1,4-diona	H1	Int 189 + 1-(3-clorofenil)pi perazina	444	444 - 446
089		1-[4-(2-dimetilamino etiloxi)fenil] -4-[4-(o-tolil)pipera-zin-1-yl]butano-1,4-diona	H1	Int 189 + 1-(o-tolil)-piperazina dihidro-cloruro	424	425

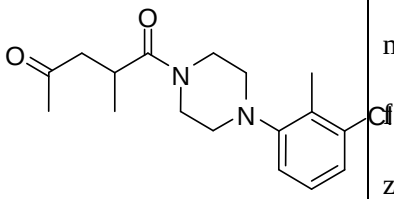
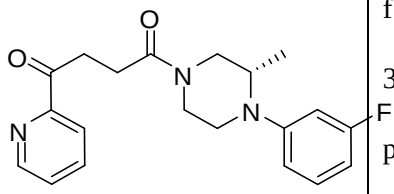
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
090		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-[4-(dimetilaminometil)fenil]butano-1,4-diona	D7	Int 118	414	414 - 416
091		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-5,5-dimetil-hexano-1,4-diona	H1	5,5-Dimetil-4-oxo-ácido hexanoico + 1-(3-clorofenil) piperazina	337	337 - 339
092		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil) piperazin-1-yl]-5,5-dimetil-hexano-1,4-diona	H1	5,5-Dimetil-4-oxo-ácido hexanoico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	351	351 - 353

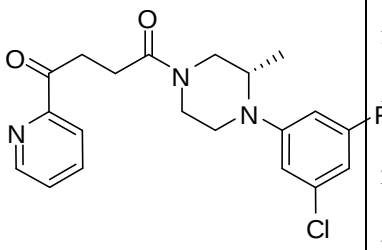
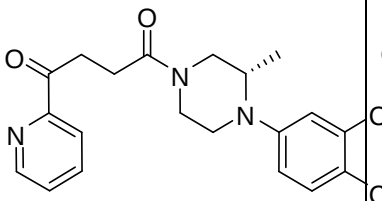
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
093		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-ciclopentil-butano-1,4-diona	H1	4-Ciclopentil-4-oxo-ácido butírico + 1-(3-clorofenil)piperazina	349	349 - 351
094		1-[4-(5-cloro-2-metil-fenil) piperazin-1-yl]-4-ciclopentil-butano-1,4-diona	H1	4-Ciclopentil-4-oxo-ácido butírico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina	363	363 - 365
095		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-4-(m-tolil)butano-1,4-diona	D2a	Int 005 + 3-Metil-benzaldeido	371	371 - 373

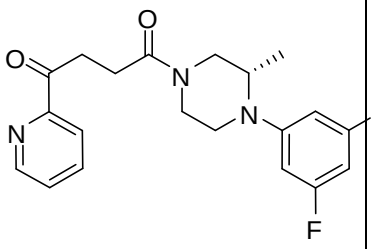
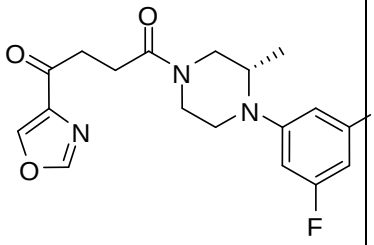
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
096	 trans	tert-butil 3-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]azetidine-1-carboxilato	F	Int 119	554	554 - 556
097		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-4-tetrahidropiran-4-yl-butano-1,4-diona	D2 b	Int 001 + Tetrahydro-pyran-4-carbaldeido	413	413 - 415

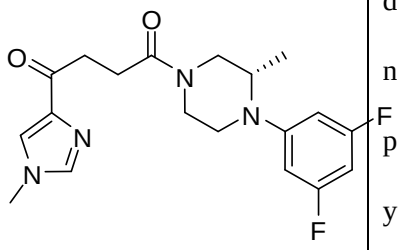
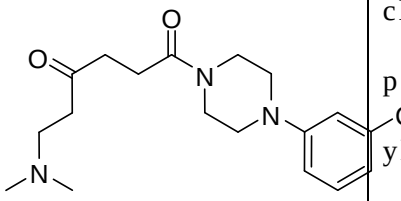
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
098		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-6-metilsulfanil-hexano-1,4-diona	D2b	Int 001 + 3-(Metiltio) Propion-aldeido	403	403 - 405
099		tert-butil 4-[5-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-4-metil-2,5-dioxo-pentil]piperidina-1-carboxilato	D2b	Int 001 + 4-(2-Oxo-etil)-piperidina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester	527	527 - 529

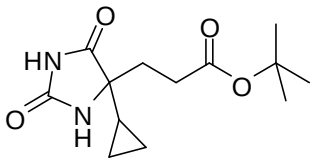
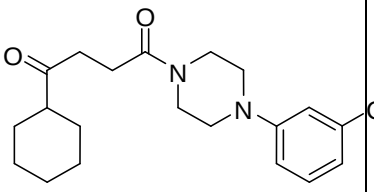
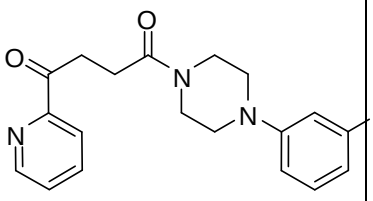
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
100	 trans	tert-butil N-[2-[4-[3-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]etil] carbamato	F	Int 150	542	542 - 544
101		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)pipera-zin-1-yl]-4-ciclopropil-2-metil-butano-1,4-diona	D2 b	Int 009 + ciclopropano carboxalde-ido	349	349 - 351

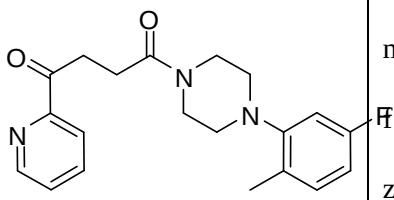
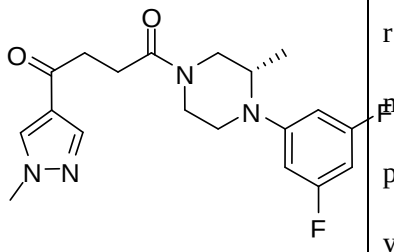
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
102		1-[4-(3-cloro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-2-metil-pentano-1,4-diona	D2b	Int 009 + Acetaldeido	323	323 - 325
103		1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + Int 202	355	356

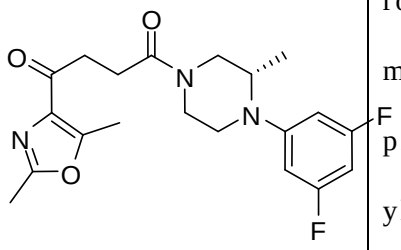
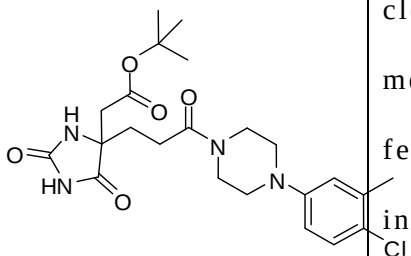
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
104		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2-il ácido butírico + Int 206	390	309 - 392
105		1-[(3S)-4-(3,4-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2-il ácido butírico + Int 201	406	406 - 408

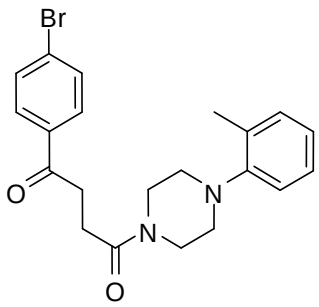
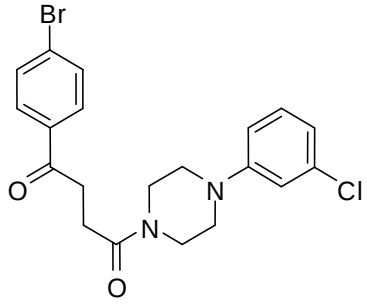
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
106		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + Int 207	373	374
107		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + Oxazola-4-carbaldeido	363	364

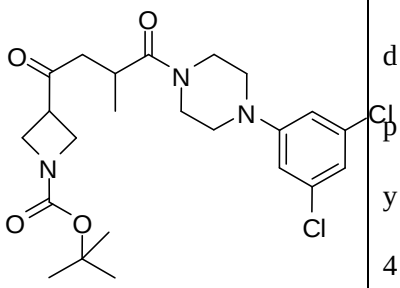
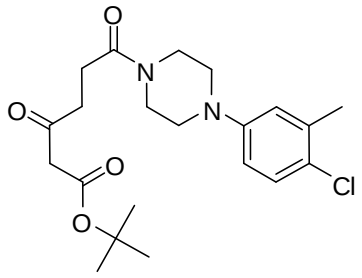
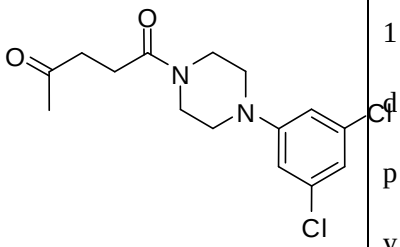
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
108		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metilpiperazin-1-yl]-4-(1-metilimidazol-4-yl)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 1-Metil-1H-imidazola-4-carbaldeido	376	377
109		1-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-6-(dimetilamino)hexano-1,4-diona	H1	6-dimetilamino-4-ketohexanoico ácido clorhídrico + 1-(3-clorofenil)piperazina	352	352 - 354

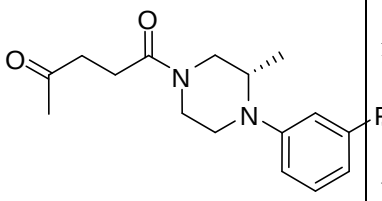
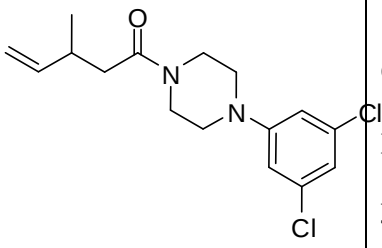
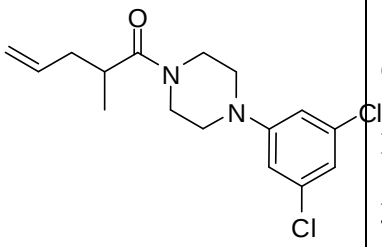
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
110		(S)-4-(3,5-Di fluoro-fenil) -3-metil-pi perazine-1-ácido carboxílico tert-butil ester	2.1 8	Int 290	268	N.A .
111		1-[4-(3-clorofenil)pi perazin-1-yl]-4-ciclohexil-butano-1,4-diona	H3	4-ciclohexil-4-oxoácido butírico + 1-(3-clorofenil)pi perazina	363	363 - 365
112		1-[4-(3-fluorofenil)p iperazin-1-yl]-4-(2-piridil)buta-no-1,4-diona	H1	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + 1-(3-Fluorofenil) piperazina	341	342

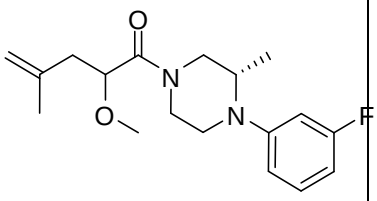
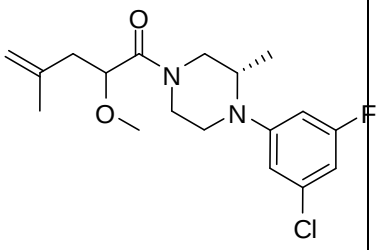
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
113		1-[4-(5-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H1	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + Int 204	355	356
114		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(1-metilpirazol-4-yl)butano-1,4-diona	D2 a	Int 004 + 1-Metil-1H-pirazol-4-carbaldeido	376	377

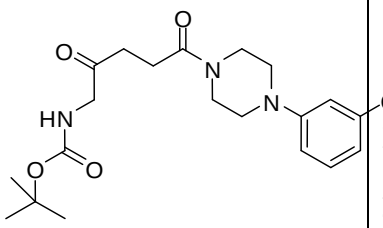
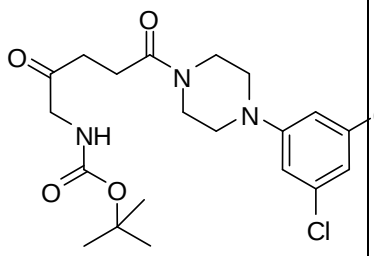
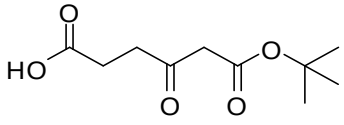
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
115		1-[(3S)-4-(3,5-difluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2,5-dimetil-oxazol-4-yl)butano-1,4-diona	D2a	Int 004 + 2,5-Dimetil-Oxazol-4-carbaldeido	391	392
116		tert-butil 2-[4-[3-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]acetate	F	Int 120	479	479

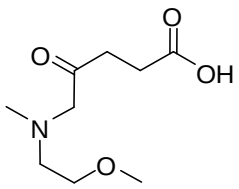
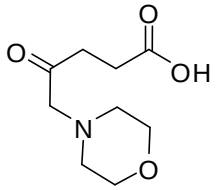
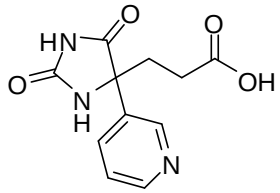
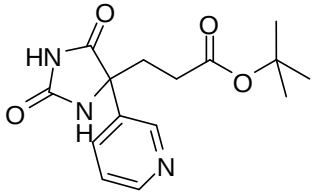
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
117		1-(4-bromofenil)-4-[4-(o-tolil)pipera-zin-1-yl]butano-1,4-diona	H1	4-(4-Bromo-fenil)-4-oxo-ácido butírico + 1-(o-tolil)pipe-razina dihidrocloruro	415	415 - 417
118		1-(4-bromofenil)-4-[4-(3-clorofenil)pi perazin-1-yl]butano-1,4-diona	H1	4-(4-Bromo-fenil)-4-oxo-ácido butírico + 1-(3-clorofenil)pi perazina	436	435 - 437

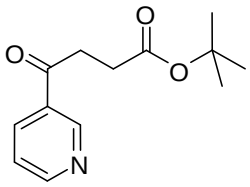
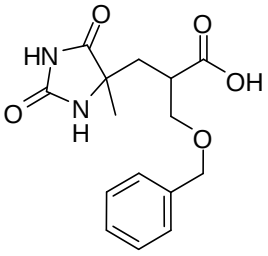
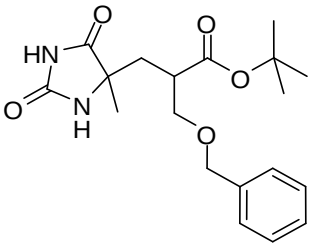
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
119		tert-butil 3-[4-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-3-metil-4-oxo-butanoil]azetidina-1-carboxilato	D2b	Int 001 + 3-Ácido formil-azetidina 1-carboxílico tert-butil ester	484	484 - 486
120		tert-butil 6-[4-(4-cloro-3-metil-fenil)piperazin-1-yl]-3,6-dioxo-hexanoate	H2	Int 129 + Int 284	409	409
121		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	329	329 - 331

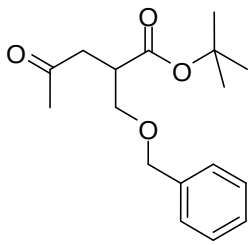
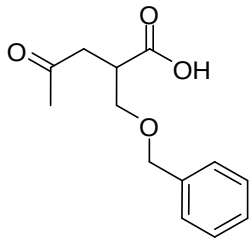
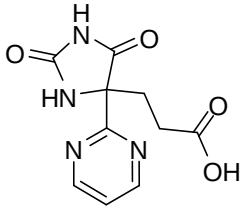
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
122		1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	Ácido levulínico + Int 202	292	293
123		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-3-metil-pent-4-en-1-one	H3	3-Metil-4-ácido pentanoico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	327	N.A.
124		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-pent-4-en-1-one	H3	2-Metil-4-ácido pentanoico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	327	327 - 329

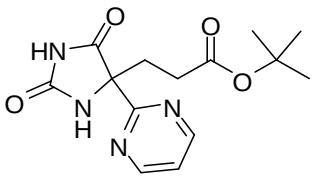
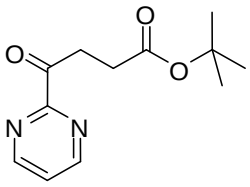
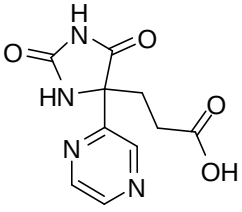
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
125		1-[(3S)-4-(3-fluorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-one	H3	Int 154 + Int 202	320	321
126		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-one	H3	Int 154 + Int 206	355	355 - 357

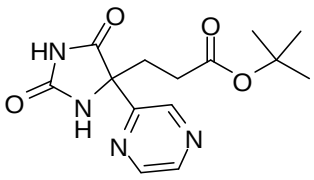
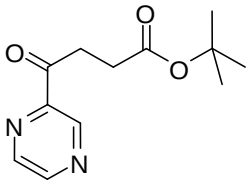
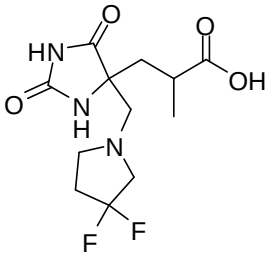
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
127		tert-butil N-[5-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-yl]-2,5-dioxo-pentil]carbamato	H2	Int 173 + 1-(3-clorofenil)piperazina	410	N.A.
128		tert-butil N-[5-[4-(3,5-diclorofenil)piperazin-1-yl]-2,5-dioxo-pentil]carbamato	H2	Int 173 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina	444	N.A.
129		6-tert-butoxi-4,6-ácido dioxo-hexanoico	2.16	Anhidrido succínico + acetato de tertbutilo	216	N.A.

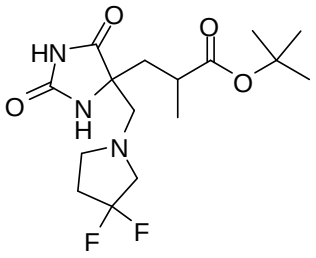
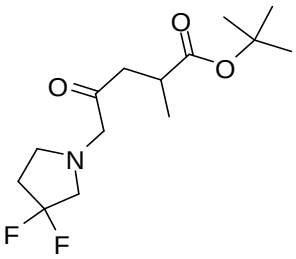
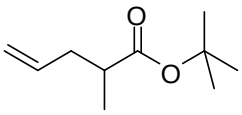
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
130		5-[2-metoximetil (metil) amino]-4-oxo-ácido pentanoico	D6	ácido levulínico + (2-metoxi-etil)-metil-amina	203	N.A.
131		5-morfolino-4-oxo-ácido pentanoico	D6	ácido levulínico + morfolina	201	N.A.
132		3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	G	Int 133	249	N.A.
133		tert-butil 3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidin-4-yl]propano-ato	F	Int 134	305	306

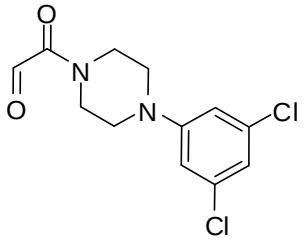
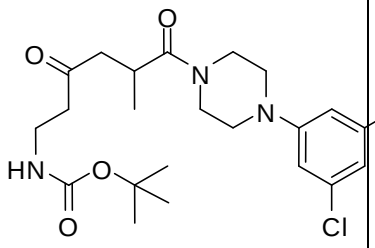
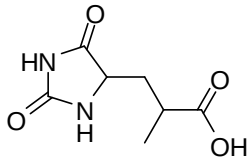
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
134		tert-butil 4-oxo-4-(3-piridil)buta-noate	C4	Piridina-3-carbaldeido + Ácido acrílico ter-butil éster	235	236
135	 trans	2-(benzilooximetil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	G	Int 136	306	307
136	 trans	tert-butil 2-(benzilooxi-metil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-propanoato	F	Int 137	362	N.A.

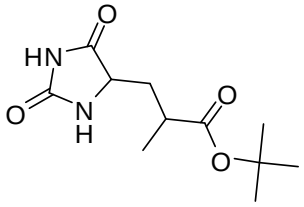
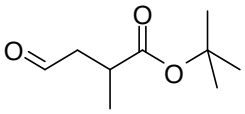
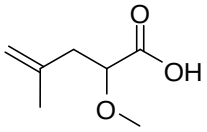
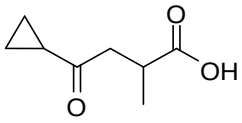
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
137		tert-butil 2-(benziloxi metil)-4-oxo-pentanoato	2.17	Int 138	292	315 (M+Na)
138		2-(benziloxim etil)-4-oxo-ácido pentanoico	D5	benziloxi-acetaldeido	236	N.A.
139		3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-yl-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	G + H_2O	Int 140	250	251

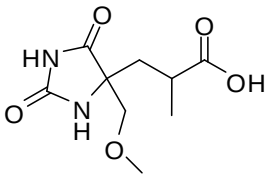
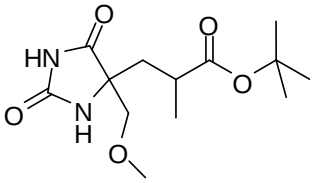
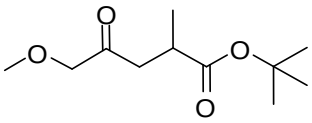
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
140		tert-butil 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-yl-imidazolidin-4-yl)-propanoato	F	Int 141	306	307
141		tert-butil 4-oxo-4-pirimidin-2-yl-butanoate	C2	1-Pirimidin-2-yl-etanona + Bromo-ácido acético tert-butil ester	236	237
142		3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-yl-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	G	Int 143	250	249 (M-H)

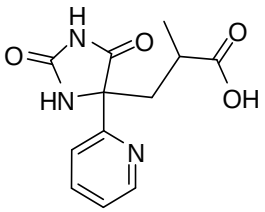
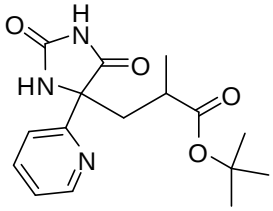
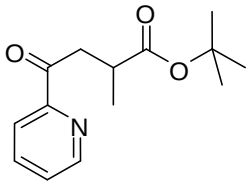
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
143		tert-butil 3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-yl-imidazolidin-4-yl)-propanoato	F	Int 144	306	307
144		tert-butil 4-oxo-4-pirazin-2-yl-butanoate	C2	1-Pirazin-2-yl-etanona + Bromo-ácido acético tert-butil ester	236	237
145	 trans	3-[4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metil-ácido propanoico	G	Int 146	305	N.A.

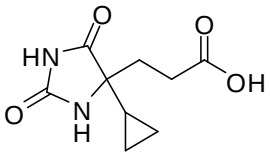
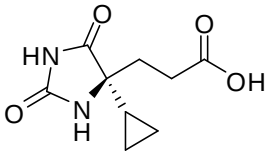
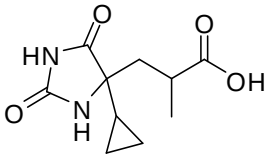
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
146	 trans	tert-butil 3-[4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metil-propanoato	F	Int 147	361	N.A.
147		tert-butil 5-(3,3-difluoropirrolidin-1-yl)-2-metil-4-oxo-pentanoato	C5	Int 148 + 2,2-Difluoro-pirrolidin clorhídrico	291	292
148		tert-butil 2-metilpent-4-enoate	C3	2-Metil-pent-4-ácido enoico	170	N.A.

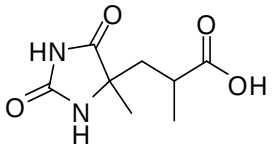
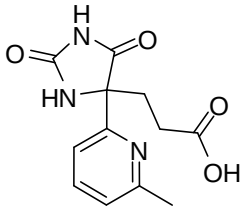
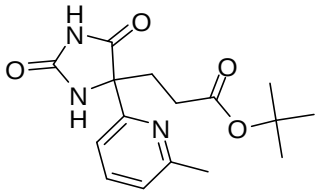
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
149		2-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-oxo-acetaldeido	D4	Int 081	287	N.A.
150		tert-butil N-[6-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carba-mato	2.19	Int 021	472	472 - 474 - 476
151	 trans	3-(2,5-dioxoimida-zolidin-4-yl)-2-metil-ácido propanoico	G	Int 152	186	N.A.

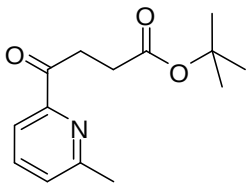
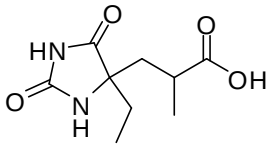
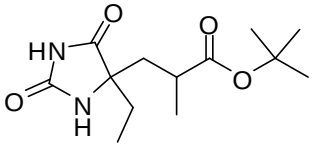
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
152	 trans	tert-butil 3-(2,5-dioxoimida-zolidin-4-yl)-2-metil-propanoato	F	Int 153	242	N.A.
153		tert-butil 2-metil-4-oxo-butanoate	2.20	Int 148	172	N.A.
154		2-metoxi-4-metil-pent-4-ácido enoico	2.21	Metoxi-ácido acético + 2-Metil-prop-2-en-1-ol	144	143 (M-H)
155		4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-ácido bunanoico	2.23	ciclopropano carbonil cloruro + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxane-4,6-diona	156	155 (M-H)

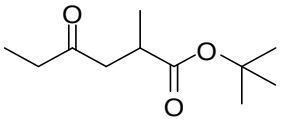
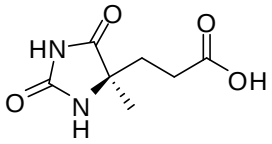
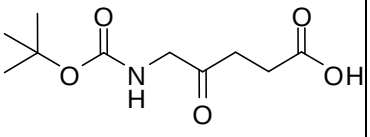
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
156	 trans	3-[4-(meto-ximetil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metil-ácido propanoico	G	Int 157	230	231
157	 trans	tert-butil 3-[4-(meto-ximetil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metil-propanoato	F	Int 158	286	309 (M+ Na)
158		tert-butil 5-metoxi-2-metil-4-oxo-pentanoato	C1	Metoxi-ácido acético + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxane-4,6-diona	216	239 (M+ Na)

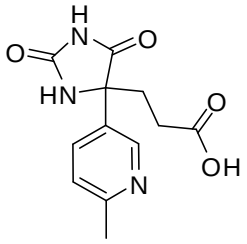
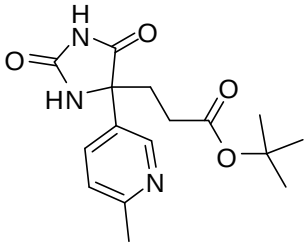
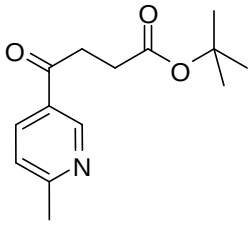
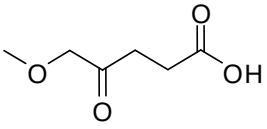
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
159	 trans	3-[2,5-dioxo-4-(2-piridil)imidazolidin-4-yl]-2-metil-ácido propanoico	G	Int 160	263	264
160	 trans	tert-butil 3-[2,5-dioxo-4-(2-piridil)imidazolidin-4-yl]-2-metil-propanoato	F	Int 161	319	320
161		tert-butil 2-metil-4-oxo-4-(2-piridil)butanoate	C1 step ii + step iii	3-Oxo-3-piridin-2-yl-ácido propiónico benzilo ester + Bromo-ácido acético tert-butil ester	249	272 (M+Na)

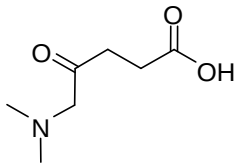
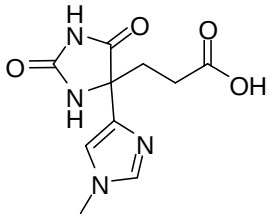
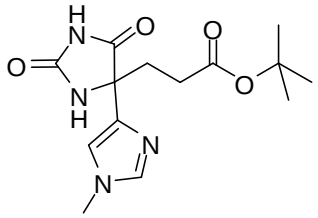
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
162		3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	2.22	Int 110	212	211 (M-H)
163		3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	2.22	Int 162	212	N.A.
164	 trans	3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metil-ácido propanoico	C3 + F + G	Int 155	226	225 (M-H)

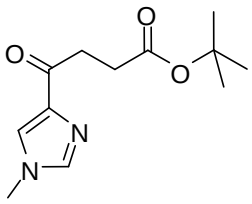
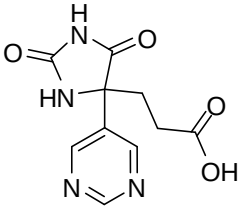
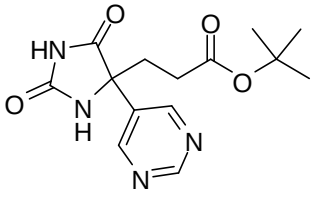
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
165	 trans	2-metil-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	G	Int 289	200	201
166		3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	G	Int 167	263	264
167		tert-butil 3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propanoato	F	Int 168	319	320

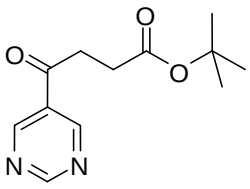
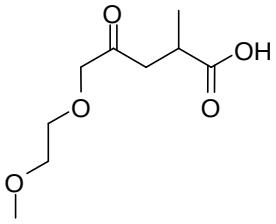
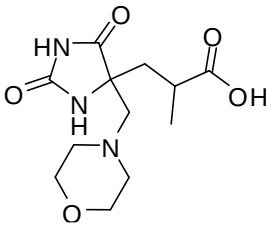
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
168		tert-butil 4-(6-metil-2-piridil)-4-oxo-butanoate	C4	6-Metil-piridina-2-carbaldeido + Ácido acrílico ter-butil éster	249	250
169	 trans	3-(4-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metil-ácido propanoico	G	Int 170	214	215
170	 trans	tert-butil 3-(4-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metil-propanoato	F	Int 171	270	271

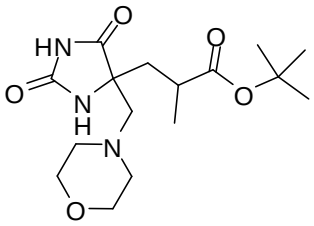
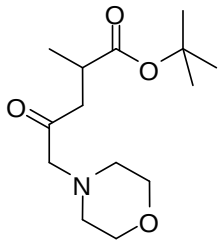
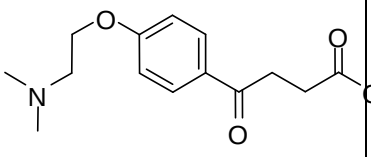
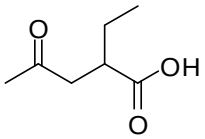
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
171		tert-butil 2-metil-4-oxo-hexanoate	C3	2-Metil-4-oxo-ácido hexanoico [ref.: Revista de la Química Orgánica 2003, 68, 7983-7989]	200	N.A.
172		3-[(4R)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	2.24	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico	186	373 (2M+H)
173		5-(tert-butoxicarbo-nilamino)-4-oxo-ácido pentanoico	2.25	5-Amino-4-oxo-ácido pentanoico	231	N.A.

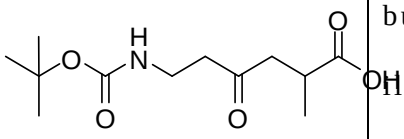
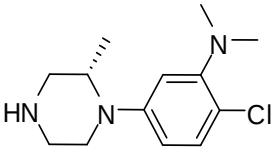
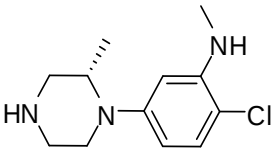
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
174		3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	G	Int 175	263	264
175		tert-butil 3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propanoato	F	Int 176	319	320
176		tert-butil 4-(6-metil-3-piridil)-4-oxo-butanoate	D2c	6-Metil-piridina-3-carbaldeido + Ácido acrílico ter-butil éster	249	250
177		5-metoxi-4-oxo-ácido pentanoico	2.26	pent-4-ácido inoico	146	N.A.

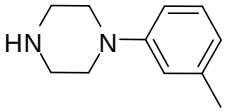
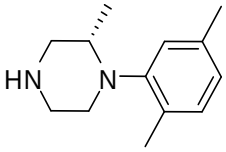
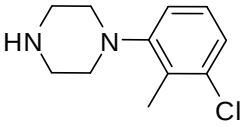
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
178		5-(dimetilamino)-4-oxo-ácido pentanoico	D6	ácido levulínico + dimetilamina	159	N.A.
179		3-[4-(1-metilimidazol-4-yl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	G	Int 180	252	253
180		tert-butil 3-[4-(1-metilimidazol-4-yl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propanoato	F	Int 181	308	309

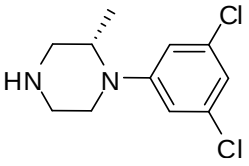
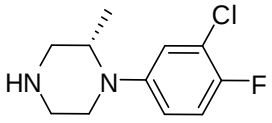
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
181		tert-butil 4-(1-metil-imidazol-4-yl)-4-oxo-butanoate	C4	1-Metil-1H-imidazole-4-carbaldeido + Ácido acrílico ter-butil éster	238	239
182		3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-yl-imidazolidin-4-yl)ácido propanoico	G	Int 183	250	N.A.
183		tert-butil 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-yl-imidazolidin-4-yl)-propanoato	F	Int 184	306	307

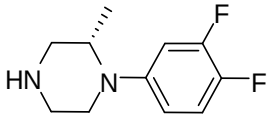
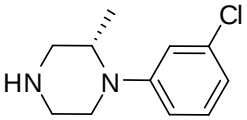
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
184		tert-butil 4-oxo-4-pirimidin-5-yl-butanoato	C2	1-Pyrimidin-5-yl-etanona + Bromo-ácido acético tert-butil ester	236	237
185		5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4-oxo-ácido pentanoico	2.27	(2-metoxi-etoxi)-ácido acético	204	203 (M-H)
186	 trans	2-metil-3-[4-(morfolino-metil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]ácido propanoico	G	Int 187	285	N.A.

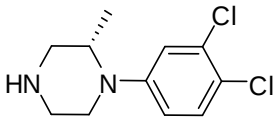
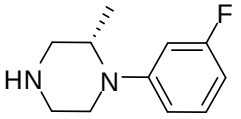
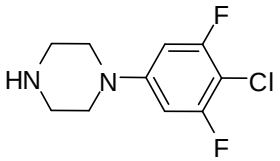
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
187	 trans	tert-butil 2-metil-3-[4-(morfolino-metil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propanoato	F	Int 188	341	342
188		tert-butil 2-metil-5-morfolino-4-oxo-pentanoato	C5	Int 148 + morfolino	271	N.A.
189		4-[4-(2-dimetilamino etiloxi)fenil] -4-oxo-ácido bunanoico	2.28	4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-ácido butírico + 2-dimetilamino-ethanol	265	266
190		2-etil-4-oxo-ácido pentanoico	D5	Propion-aldeido	144	N.A.

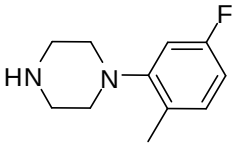
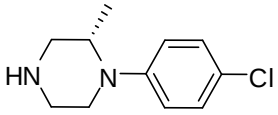
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
191		6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-ácido hexanoico	2.29	3-tert-butoxicarbo-nilamino-ácido propiónico + ácido de Meldrum	259	260
192		2-cloro-N,N-dimetil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]anilina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-1-carboxilic ácido tert-butil ester + Int 285	254	254
193		2-cloro-N-metil-5-[(2S)-2-metilpipera-zin-1-yl]anilina	A2a + A5e	(S)-3-Metil-piperazina-1-carboxilic ácido tert-butil ester + Int 286	240	240

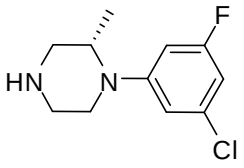
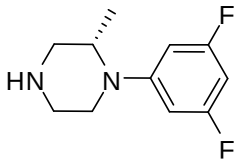
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
194		1-(m-tolil) piperazina	A2a + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-bromo tolueno	176	177
195		(2S)-1-(2,5-dimetilfenil) -2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2-bromo-1,4-dimetil benzeno	204	205
196		1-(3-cloro-2-metil-fenil)pipera-zina	A7	Piperazina + 1-Bromo-3-cloro-2-metil-benzeno	211	211

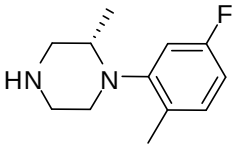
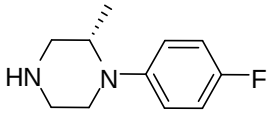
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
197		(2S)-1-(3,5-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	245	245 - 247
198		(2S)-1-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-2-cloro-1-fluoro-benzeno	229	229

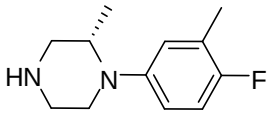
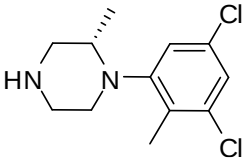
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
199		(2S)-1-(3,4-difluorofe-nil)-2-metil-piperazina	A2 a + A5 b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-1,2-difluoro-benzeno	212	214
200		(2S)-1-(3-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2 a + A5 a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-cloro-benzeno	211	211

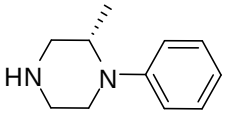
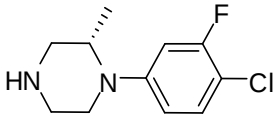
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
201		(2S)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1,2-Dicloro-4-iodo-benzeno	245	245
202		(2S)-1-(3-fluorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-fluoro-benzeno	194	195
203		1-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)piperazina	A7	Piperazina + 5-Bromo-2-cloro-1,3-difluoro-benzeno	233	233

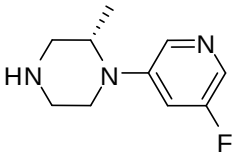
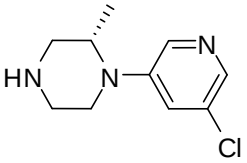
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
204		1-(5-fluoro-2-metil-fenil)pipera-zina	A7	Piperazina + 4-Fluoro-2-bromo-1-metil-benzeno	194	195
205		(2S)-1-(4-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2 a + A5 a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-4-cloro-benzeno	211	211

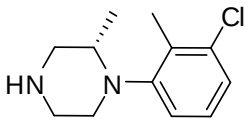
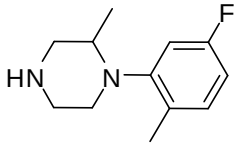
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
206		(2S)-1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-cloro-5-fluoro-benzeno	229	229 - 231
207		(2S)-1-(3,5-di fluorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-difluoro-benzeno	212	213

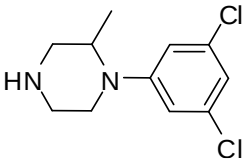
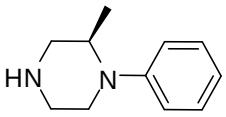
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
208		(2S)-1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-1-carboxilic ácido tert-butil ester + 2-Bromo-4-fluoro-1-metil-benzeno	208	N.A.
209		(2S)-1-(4-fluorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-4-fluoro-benzeno	194	195

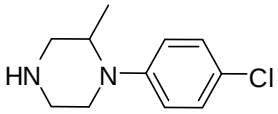
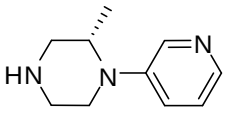
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
210		(2S)-1-(4-fluoro-3-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-1-fluoro-2-metil-benzeno	208	209
211		(2S)-1-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina—ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-dicloro-2-metil-benzeno	259	261

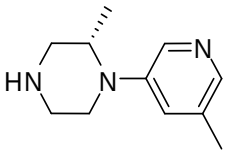
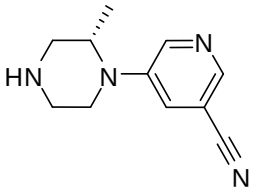
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
212		(2S)-2-metil-1-fenil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + Bromo-benzeno	176	177
213		(2S)-1-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-1-cloro-2-fluoro-benzeno	229	229

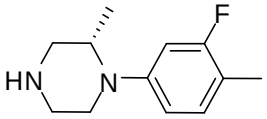
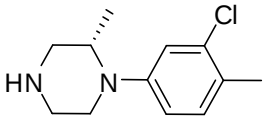
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
214		(2S)-1-(5-fluoro-3-piridil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-5-fluoro-piridina	195	196
215		(2S)-1-(5-cloro-3-piridil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-5-cloro-piridina	212	212

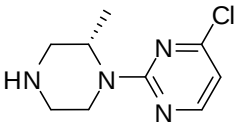
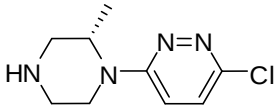
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
216		(2S)-1-(3-cloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-cloro-2-metil-benzeno	225	225
217		1-(5-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2-Bromo-4-fluoro-1-metil-benzeno	208	209

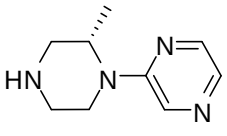
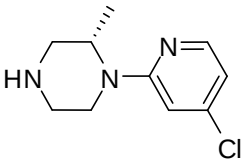
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
218		1-(3,5-diclorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	245	245 - 247
219		(2R)-2-metil-1-fenil-piperazina	A2a + A5b	(R)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + Bromo-benzeno	176	177

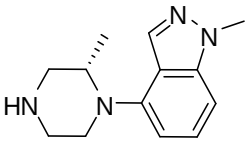
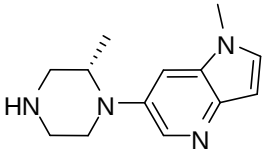
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
220		1-(4-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-4-cloro-benzeno	211	211
221		(2S)-2-metil-1-(3-piridil)pipe-razina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-piridina	177	178

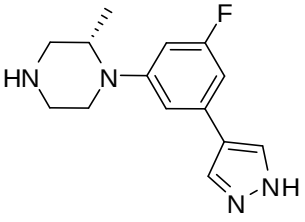
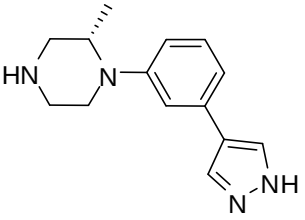
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
222		(2S)-2-metil-1-(5-metil-3-piridil)pipe-razina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-5-metil-piridina	191	N.A.
223		5-[(2S)-2-metilpipera-zin-1-yl]piridina-3-carbonitrile	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-nico-tinonitrilo	202	203

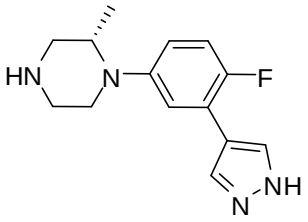
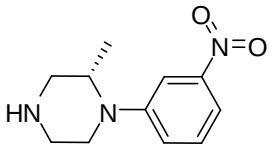
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
224		(2S)-1-(3-fluoro-4-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-2-fluoro-1-metil-benzeno	208	209
225		(2S)-1-(3-cloro-4-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-2-cloro-1-metil-benzeno	225	225 - 227

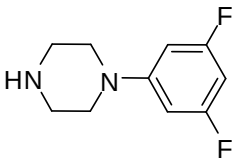
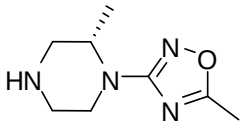
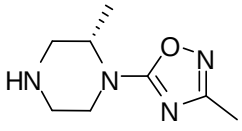
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
226		4-cloro-2-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl]pirimidina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2,4-Dicloro-pirimidina	213	213
227		3-cloro-6-[(2S)-2-metilpipe-ra-zin-1-yl]pirida-zina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3,6-Dicloro-piridazina	213	213

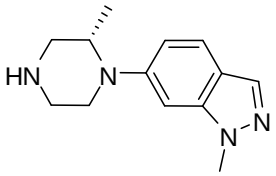
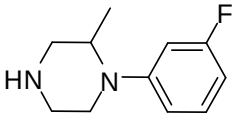
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
228		2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]pirazina	A2c + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2-Cloro-pirazina	178	179
229		(2S)-1-(4-cloro-2-piridil)-2-metil-piperazina	A2b + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2,4-Dicloro-piridina	212	N.A.

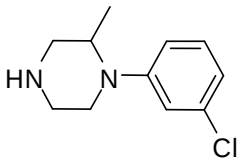
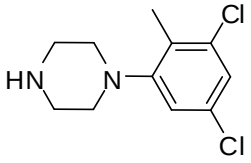
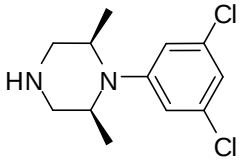
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
230		1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]indazola	A2d + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-1-metil-1H-indazola	230	231
231		1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]pirrolo[3,2-b]piridina	A2d + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 6-Bromo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-b]piridina	230	231

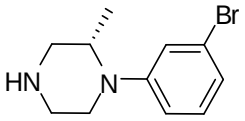
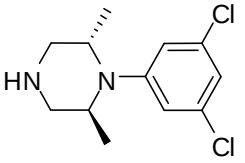
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
232		(2S)-1-[3-fluoro-5-(1H-pirazol-4-yl)fenil]-2-metil-piperazina	A2a + A3 + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1,3-Dibromo-5-fluoro-benzeno	260	261
233		(2S)-2-metil-1-[3-(1H-pirazol-4-yl)fenil]piperazina	A2a + A3 + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1,3-Dibromo-benzeno	242	243

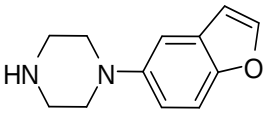
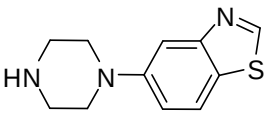
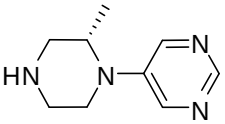
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
234		(2S)-1-[4-fluoro-3-(1H-pirazol-4-yl)fenil]-2-metil-piperazina	A2a + A3 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-2-cloro-1-fluoro-benzeno	260	261
235		(2S)-2-metil-1-(3-nitrofenil)piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-nitro-benzeno	221	222

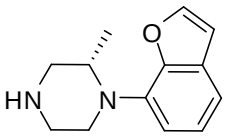
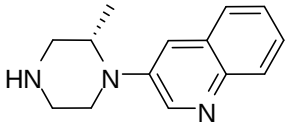
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
236		1-(3,5-difluorofenil)piperazina	A2a + A5b	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-difluoro-benzeno	198	199
237		5-metil-3-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol	2.13 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + BrCN	182	N.A.
238		3-metil-5-[(2S)-2-metilpipera-zin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol	2.30	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + BrCN	182	183

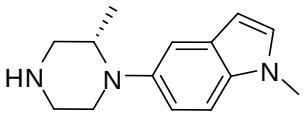
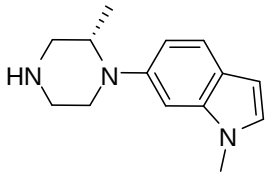
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
239		1-metil-6-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl]indazola	A2d + A5c	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 6-Bromo-1-metil-1H-indazola	230	231
240		1-(3-fluorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-fluoro-benzeno	194	195

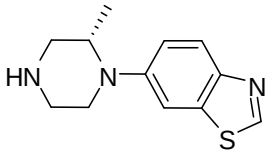
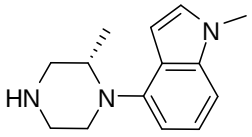
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
241		1-(3-clorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-cloro-benzeno	211	211 - 213
242		1-(3,5-dicloro-2-metil-fenil)pipe-razina	A7	Piperazina + 1-Bromo-3,5-dicloro-2-metil-benzeno	245	245 - 247
243		(2S,6R)-1-(3,5-diclorofenil) -2,6-dimetil-piperazina	A1 + A2a + A5a	cis-2,6-Dimetil-piperazina + 3,5-dicloro bromobenze no	259	259 - 261

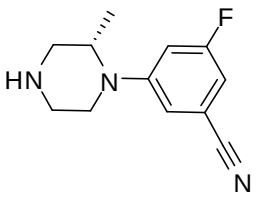
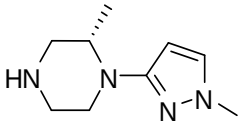
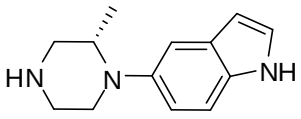
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
244		(2S)-1-(3-bromofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1,3-Dibromo-benzeno	255	255 - 257
245		(2S,6S)-1-(3,5-diclorofenil)-2,6-dimetil-piperazina	A2a + A5a	(3S,5S)-3,5-Dimetil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3,5-dicloro-benzeno	259	259 - 261

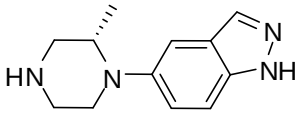
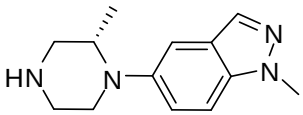
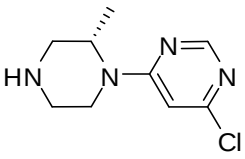
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
246		1-(benzofuran-5-yl)piperazina	A2e + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-benzofuran	202	N.A.
247		5-piperazin-1-yl-1,3-benzotiazol	A2e + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-benzotiazol	219	N.A.
248		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]pirimidina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-pirimidina	178	N.A.

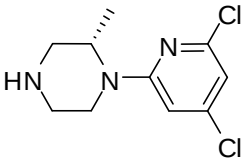
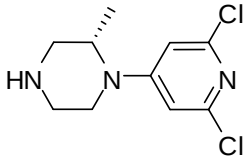
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
249		(2S)-1-(benzofuran-7-yl)-2-metil-piperazina	A2f + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 7-Bromo-benzofuran	216	217
250		3-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl]quinolina	A2f + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-quinolina	227	228

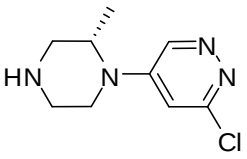
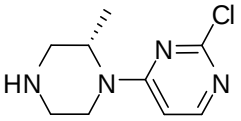
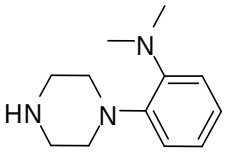
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
251		1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]indol	A2b + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-1-metil-1H-indol	229	230
252		1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]indol	A2d + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 6-Bromo-1-metil-1H-indol	229	230

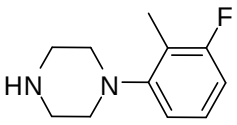
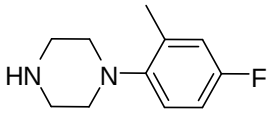
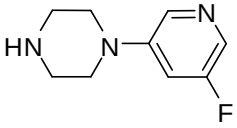
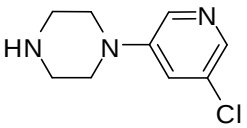
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
253		6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]-1,3-benzotiazol	A2d + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 6-Bromo-benzotiazol	233	234
254		1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]indol	A2d + A5c	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-Bromo-1-metil-1H-indol	229	230

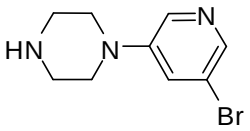
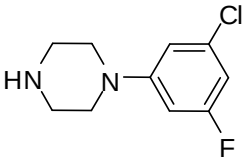
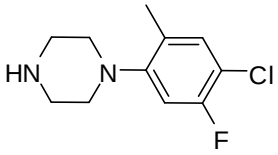
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
255		3-fluoro-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]benzonitrilo	A2e + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-5-fluoro-benzonitrilo	219	220
256		(2S)-2-metil-1-(1-metilpirazol-3-yl)piperazina	A2g + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-1-metil-1H-pirazola	180	181
257		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]-1H-indol	A6	5-Bromo-1H-indol	215	216

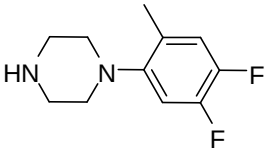
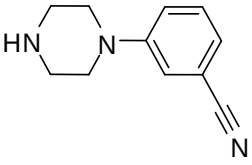
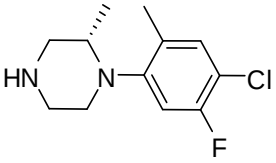
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
258		5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl]-1H-indazola	A6	5-Bromo-1H-indazola	216	N.A.
259		1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-yl] indazola	A2d + A5c	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-Bromo-1-metil-1H-indazola	230	231
260		4-cloro-6-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl] pirimidina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4,6-Dicloro-pirimidina	213	213

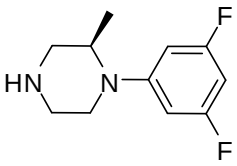
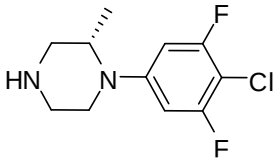
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
261		(2S)-1-(4,6-dicloro-2-piridil)-2-metil-piperazina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2,4,6-Tricloro-piridina	246	246
262		(2S)-1-(2,6-dicloro-4-piridil)-2-metil-piperazina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2,4,6-Tricloro-piridina	246	246

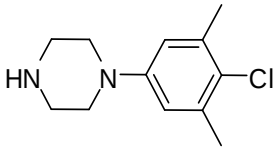
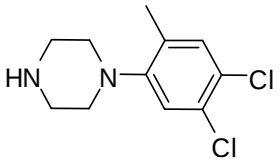
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
263		3-cloro-5-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl] piridazina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3,5-Dicloro-piridazina	213	213
264		2-cloro-4-[(2S)-2-metilpipe-razin-1-yl] pirimidina	A4 + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 2,4-Dicloro-pirimidina	213	213
265		N,N-dimetil-2-piperazin-1-yl-anilina	A7	piperazina + (2-Bromo-fenil)-dimetil-amina	205	N.A.

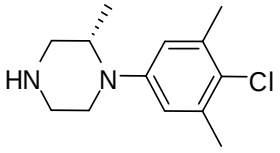
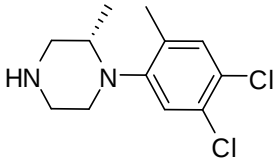
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
266		1-(3-fluoro-2-metil-fenil)pipe-razina	A7	piperazina + 1-Bromo-3-fluoro-2-metil-benzeno	194	195
267		1-(4-fluoro-2-metil-fenil)pipe-razina	A7	piperazina + 1-Bromo-4-fluoro-2-metil-benzeno	194	195
268		1-(5-fluoro-3-piridil)pipe-razina	A2a + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3-Bromo-5-fluoro-piridina	181	N.A.
269		1-(5-cloro-3-piridil)pipe-razina	A8	piperazina + 3-Cloro-5-fluoro-piridina	198	198 - 200

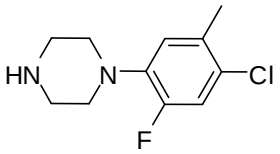
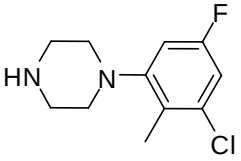
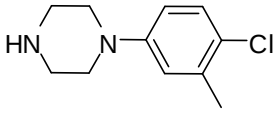
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
270		1-(5-bromo-3-piridil)pi-perazina	A8	piperazina + 3-Bromo-5-fluoro-piridina	242	242 - 244
271		1-(3-cloro-5-fluoro-fenil)pipe-razina	A2 a + A5 a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-Bromo-3-cloro-5-fluoro-benzeno	215	215 - 217
272		1-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)pipe-razina	A7	Piperazina + 1-Bromo-4-cloro-5-fluoro-2-metil-benzeno	229	229 - 231

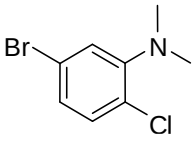
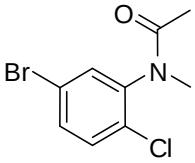
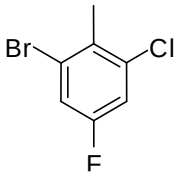
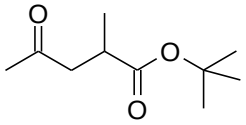
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
273		1-(4,5-difluoro-2-metil-fenil)pipe-razina	A7	Piperazina + 1-Bromo-4,5-difluoro-2-metil-benzeno	212	213
274		3-piperazin-1-ylbenzo-nitrilo	A8	Piperazina + 3-Fluoro-benzonitrilo	187	N.A.
275		(2S)-1-(4-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-2-metil-4-cloro-5-fluoro benzeno	243	N.A.

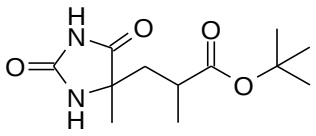
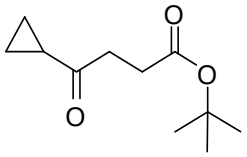
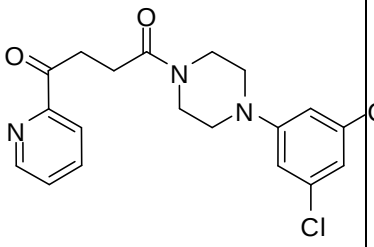
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
276		(2R)-1-(3,5-difluorofenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-3,5-difluoro benzeno	212	213
277		(2S)-1-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-3,5-difluoro-4-cloroben-zeno	247	N.A.

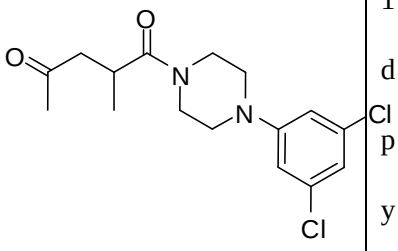
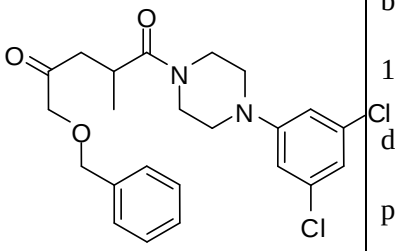
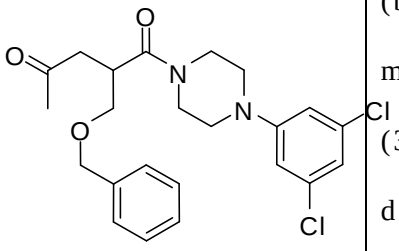
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
278		1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)pipe-razina	A2a + A5b	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-bromo-2-cloro-1,4-dimetil benzeno	225	225 - 227
279		1-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)pipe-razina	A2a + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3,4-dicloro-6-bromo-tolueno	245	N.A

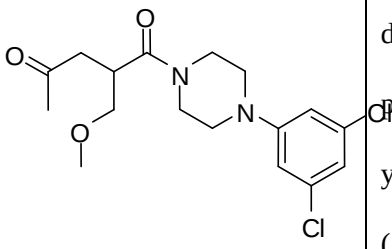
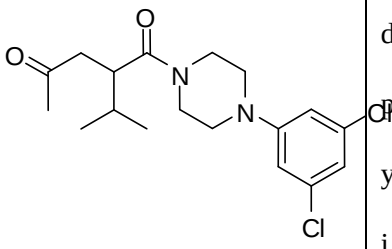
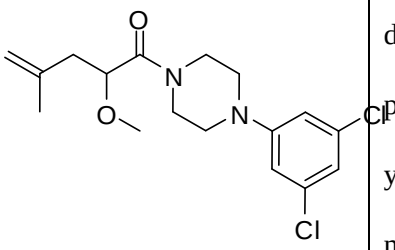
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
280		(2S)-1-(4-cloro-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-bromo-2-cloro-1,3-dimetil benzeno	239	239
281		(2S)-1-(4,5-dicloro-2-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 3,4-dicloro-6-bromo-tolueno	259	N.A.

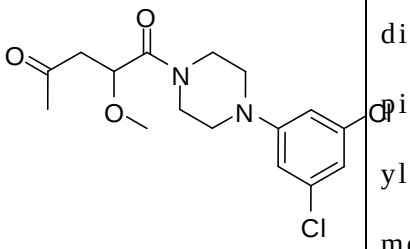
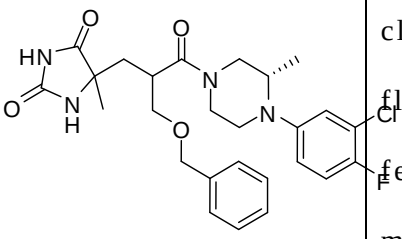
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
282		1-(4-cloro-2-fluoro-5-metil-fenil) piperazina	A2a + A5a	Piperazina-tert-butil ester + 1-Bromo-4-cloro-2-fluoro-5-metil-benzeno	229	N.A.
283		1-(3-cloro-5-fluoro-2-metil-fenil)pipe-razina	A2a + A5c	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + Int 287	229	N.A.
284		1-(4-cloro-3-metil-fenil)pipe-razina	A2a + A5a	Piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-bromo-2-cloro tolueno	211	211 - 213

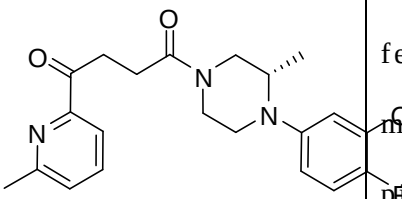
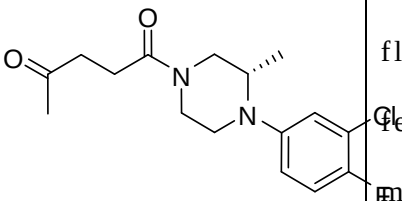
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
285		5-bromo-2-cloro-N,N-dimetil-anilina	2.31	1-bromo-4-cloro-3-fluoro-benzeno	235	234 - 236
286		N-(5-bromo-2-cloro-fenil)-N-metil-acetamide	2.32	3-bromo-6-cloroanilina	263	262 - 264
287		1-bromo-3-cloro-5-fluoro-2-metil-benzeno	2.33	2-cloro-4-fluoro-tolueno	223	N.A.
288		2-Metil-4-oxo-ácido pentanoico tert-butil ester	C1 step ii + step iii	3-Oxo-ácido butírico benzilo ester	186	N.A.

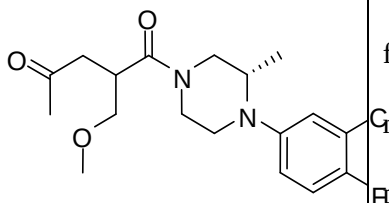
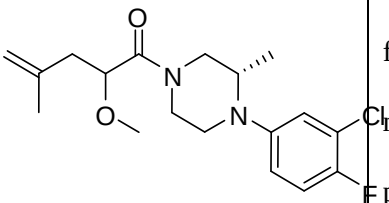
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
289	 trans	2-Metil-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-ácido propiónico tert-butil ester	F	Int 288	256	N.A.
290		4-Ciclopropil-4-oxo-ácido butírico tert-butil ester	2.34	1-ciclopropiletanona	198	N.A.
291		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	392	392 - 394

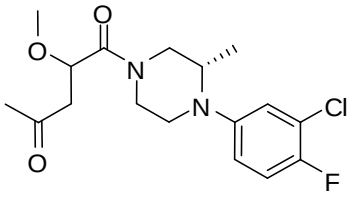
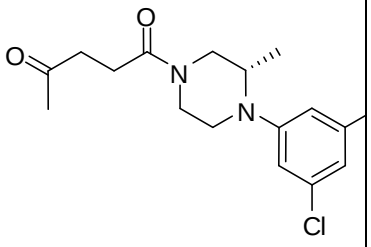
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
292		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-pentano-1,4-diona	D2b	Int 001 + acetaldeido	343	343 - 345
293		5-benziloxi-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metil-pentano-1,4-diona	D2b	Int 001 + Benziloxi-acetaldeido	449	449 - 451
294		2-(benziloxi-metil)-1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	Int 138 + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	449	449 - 451

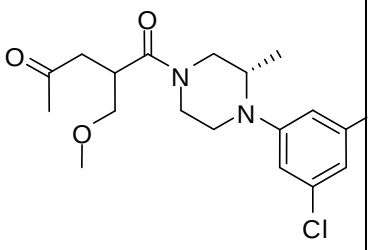
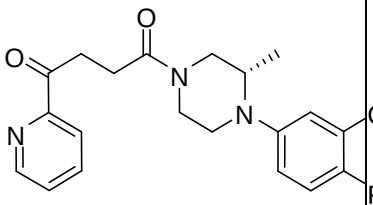
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
295		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-(metoxime-til)pentano-1,4-diona	E	Int 121 + Bromo-metoxi-metano	373	373 - 375
296		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-isopropil-pentano-1,4-diona	E	Int 121 + 2-Cloro-propano	371	371 - 373
297		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-one	H3	Int 154 + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina	357	357 - 359

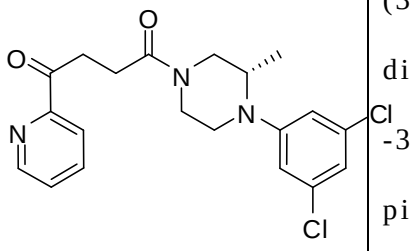
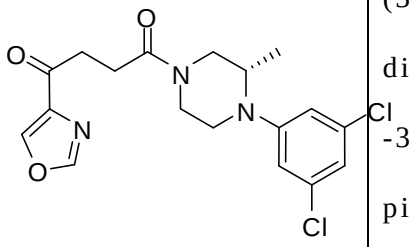
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
298		1-[4-(3,5-diclorofenil) piperazin-1-yl]-2-metoxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 297	359	359 - 361
299	 Trans	5-[2-(benziloxi-metil)-3-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidi-na-2,4-diona	H2	Int 135 + Int 198	517	N.A.

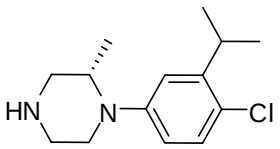
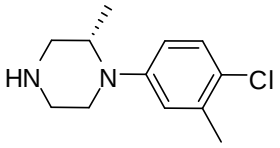
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
300		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(6-metil-2-piridil)butano-1,4-diona	D2a	Int 006 + 6-Metil-piridina-2-carbaldeido	404	404 - 406
301		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	ácido levulínico + Int 198	327	

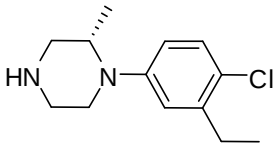
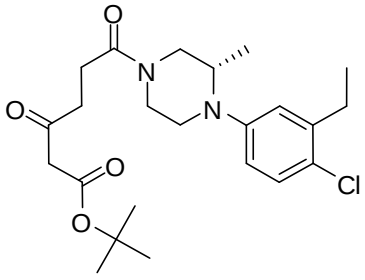
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
302		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 301 + Bromo-metoxi-metano	371	371 - 373
303		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-one	H3	Int 154 + Int 198	355	355 - 357

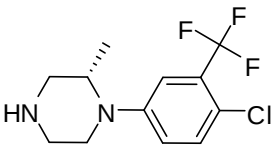
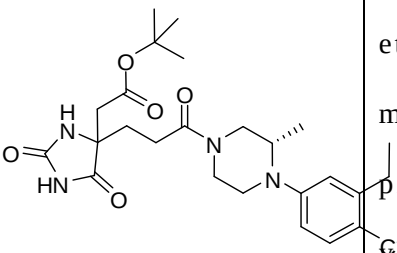
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
304		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-metoxi-pentano-1,4-diona	D4	Int 303	357	N.A.
305		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]pentano-1,4-diona	H2	ácido levulínico + Int 206	327	327 - 329

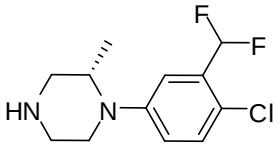
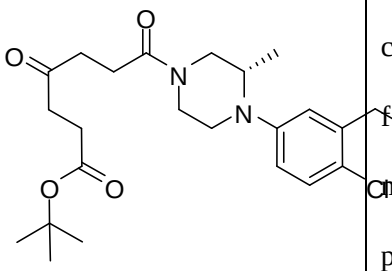
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
306		1-[(3S)-4-(3-cloro-5-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-2-(metoximetil)pentano-1,4-diona	E	Int 305 + Bromometoximetano	371	371 - 373
307		1-[(3S)-4-(3-cloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2-il ácido butírico + Int 198	390	390 - 392

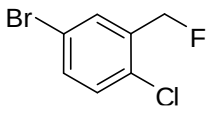
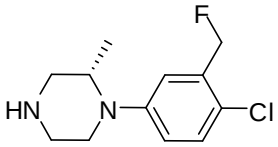
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
308		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-(2-piridil)butano-1,4-diona	H3	4-oxo-4-piridin-2 ácido il butírico + Int 197	406	406 - 408
309		1-[(3S)-4-(3,5-diclorofenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butano-1,4-diona	D2a	Int 008 + Oxazola-4-carbaldeido	396	396 - 398

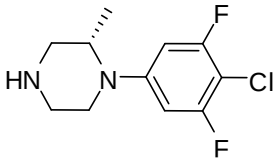
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
310		(2S)-1-(4-cloro-3-isopropil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-3-isopropil-4-cloro-benzeno	253	253
311		(2S)-1-(4-cloro-3-metil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 5-bromo-2-cloro tolueno	225	225 - 227

Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
312		(2S)-1-(4-cloro-3-etil-fenil)-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-3-etil-4-cloro benzeno	239	239
313		tert-butil 6-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-3,6-dioxo-hexanoate	H2	Int 129 + Int 312	437	437 - 439

Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
314		(2S)-1-[4-cloro-3-(trifluoro-metil)fenil]-2-metil-piperazina	A2a + A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-bromo-1-cloro-2-trifluoro-metil benzeno	279	279
315		tert-butil 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]acetate	F	Int 313	507	507 - 509

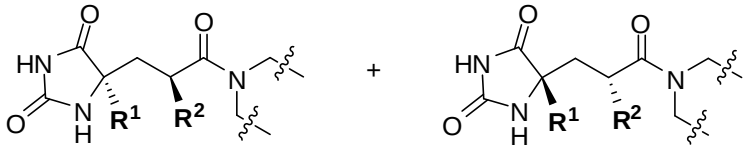
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
316		(2S)-1-[4-cloro-3-(difluoro-metil)fenil]-2-metil-piperazina	A2a+A5a	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-bromo-1-cloro-2-(difluoro-metil)benzeno (CAS 627527-07-5)	261	261 - 263
317		tert-butil 7-[(3S)-4-(4-cloro-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-yl]-4,7-dioxo-heptanoate	2.36	1,6-dioxaspiro[4.4]nonane-2,7-diona + Int 313	451	451 - 453

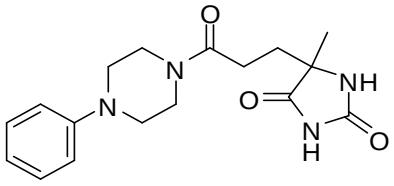
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
318		4-bromo-1-cloro-2-(fluorometil) benzeno	2.37	5-bromo-2-cloro-benzaldeido	223	N.A
319		(2S)-1-[4-cloro-3-(fluorometil) fenil]-2-metil-piperazina	A2 A+ A5 b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 4-bromo-1-cloro-2-(fluorometil) benzeno Int 318	243	243

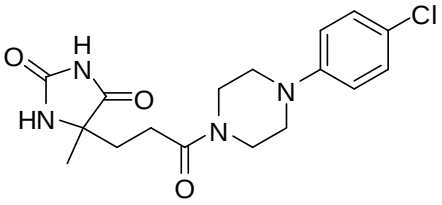
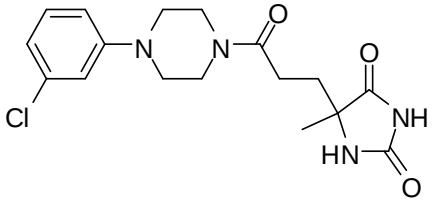
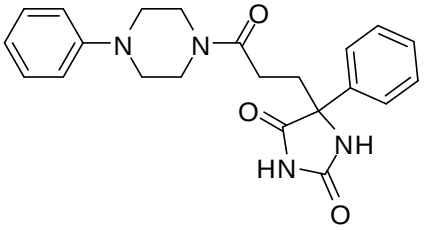
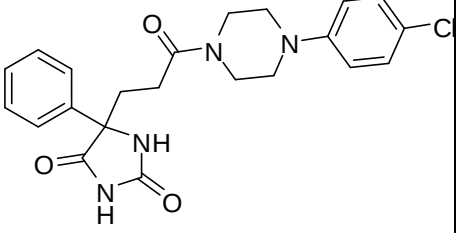
Int	Estructura	Nombre	Mtd	SM	MW	Ms'd
320		(2S)-1-(4-cloro-3,5-difluoro-fenil)-2-metil-piperazina	A2 A+ A5 b	(S)-3-Metil-piperazina-ácido 1-carboxílico tert-butil ester + 1-bromo-3,5-difluoro-4-cloro-benzeno	247	N.A.

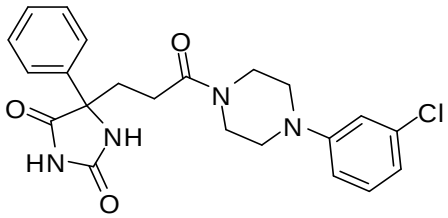
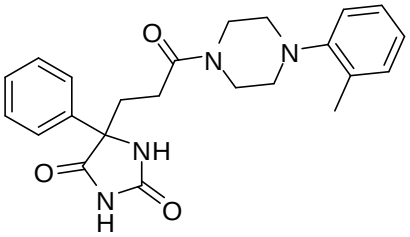
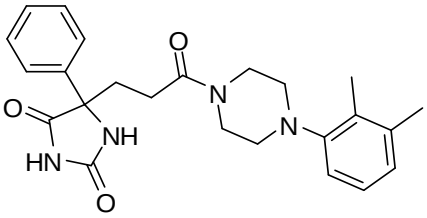
----- **III.- Compuestos ilustrativos del invento**:----------

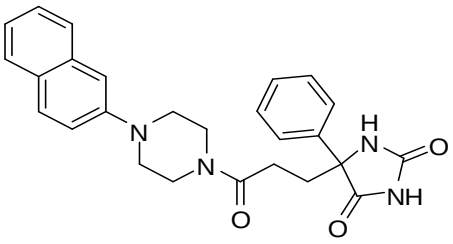
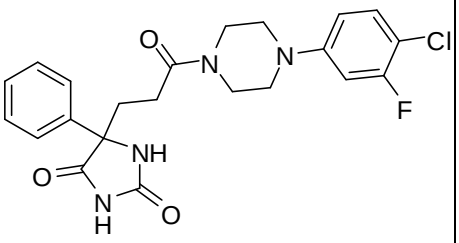
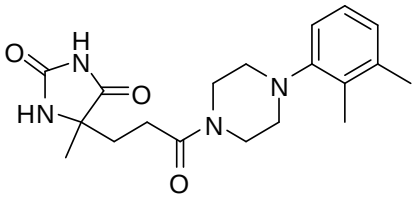
----- Trans:----------

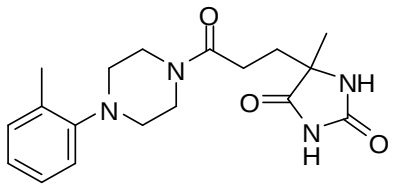
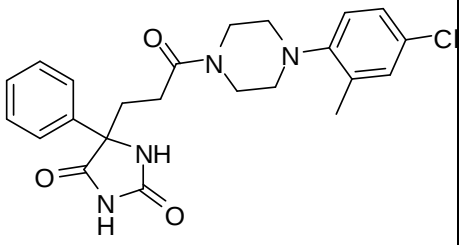
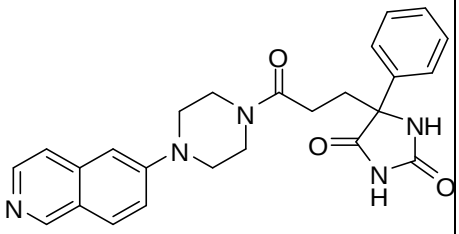


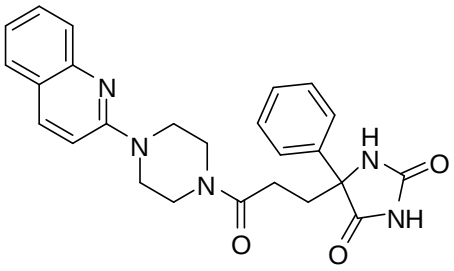
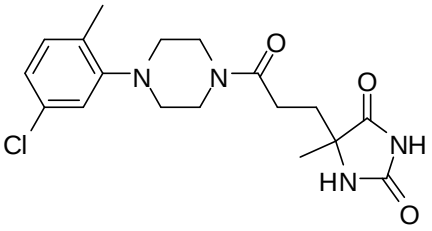
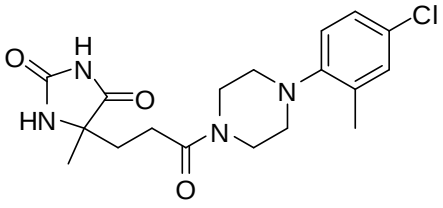
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
001		330	331	H5	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-Fenil-piperazina

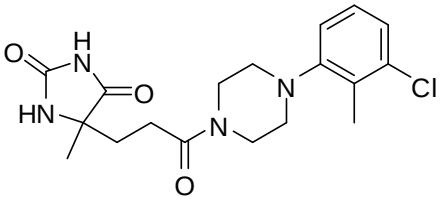
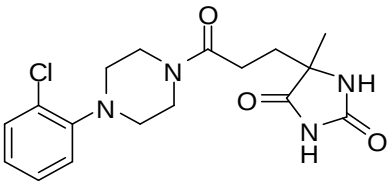
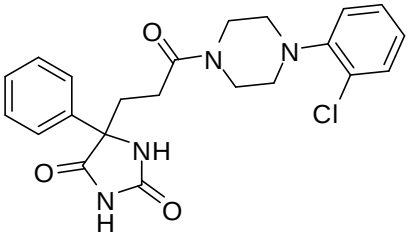
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
002		365	365	H5	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina
003		365	365 - 367	H5	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-clorofenil) Piperazina
004		392	393	H5	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-Fenil-piperazina
005		427	427 - 429	H5	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina

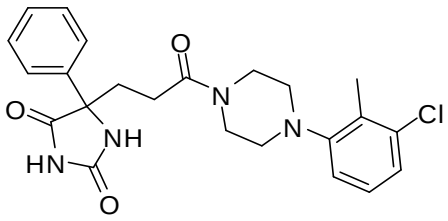
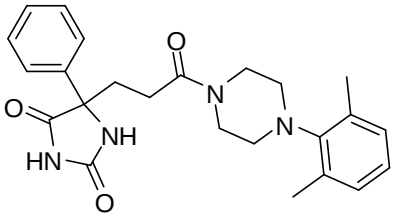
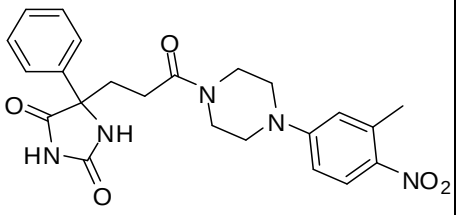
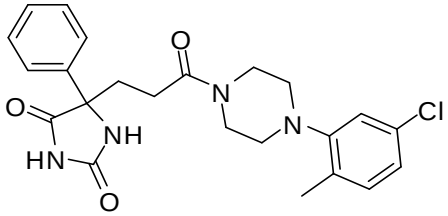
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
006		427	427 - 429	H3	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-clorofenil) Piperazina
007		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(o-tolil)piperazina dihidrocloruro
008		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,3-Dimetilfenil) Piperazina

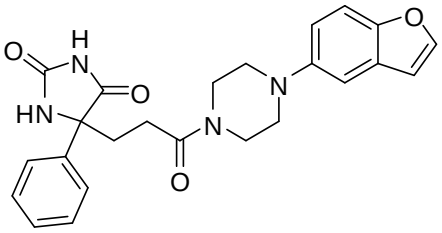
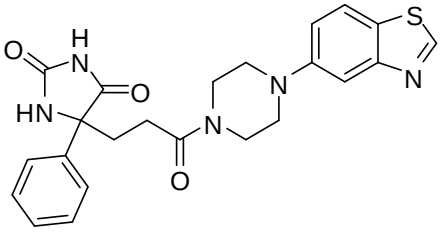
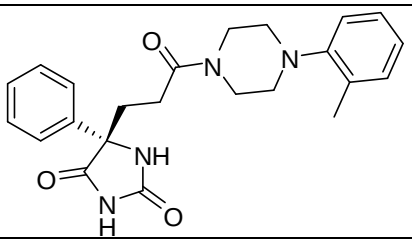
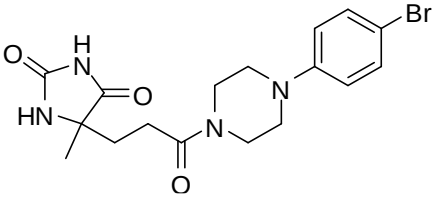
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
009		443	443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-naphthyl) piperazina dihidrocloruro
010		445	445	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-Cloro-3-fluorofenil) Piperazina
011		358	359	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,3-Dimetil fenil)piperazina

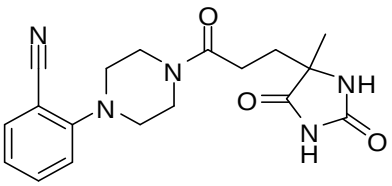
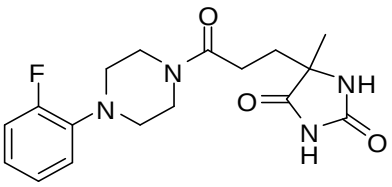
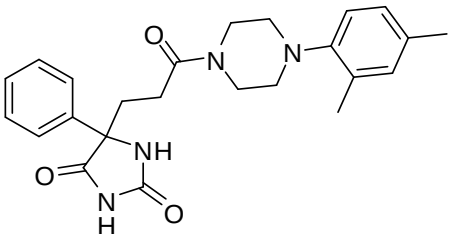
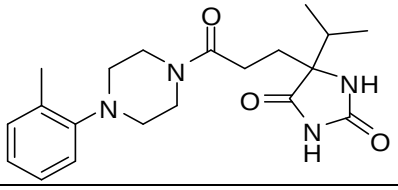
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
012		344	345	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(o-tolil)piperazina dihidrocloruro
013		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-cloro-2-metilfenil)piperazina clorhídrico
014		444	444	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 6-(1-piperazinyl)-isoquinolina clorhídrico

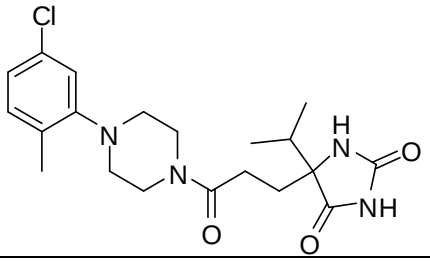
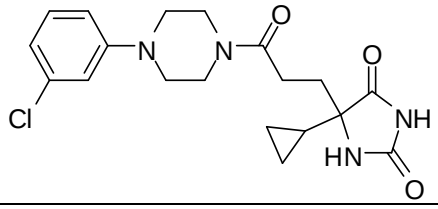
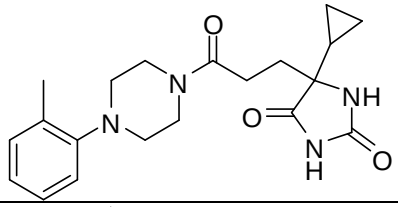
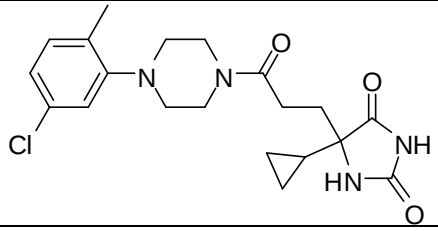
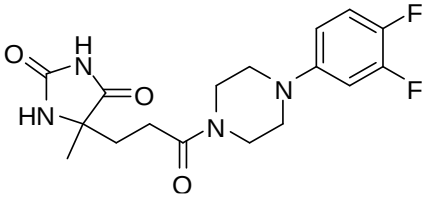
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
015		444	444	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 2-piperazin-1-yl-quinoline
016		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(5-cloro-2-metil-fenil) piperazina
017		379	379 - 381	H2	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-cloro-2-metil fenil)piperazina clorhídrico

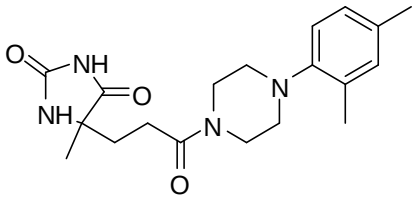
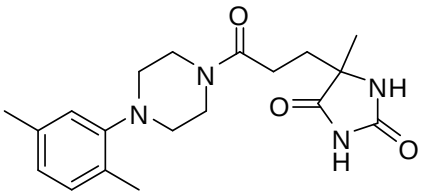
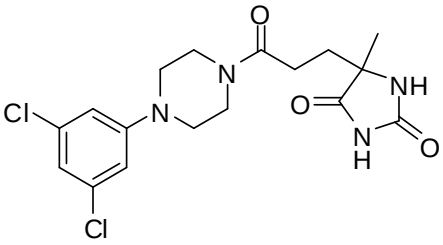
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
018		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-cloro-2-metilfenil)-piperazina
019		365	365	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-clorofenil) piperazina clorhídrico
020		427	427	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-clorofenil) piperazina clorhídrico

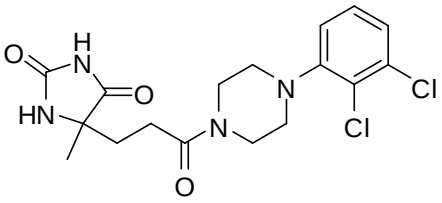
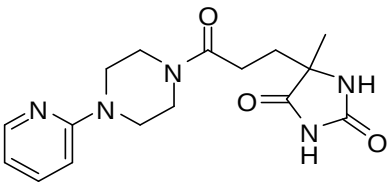
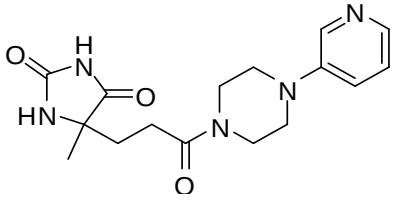
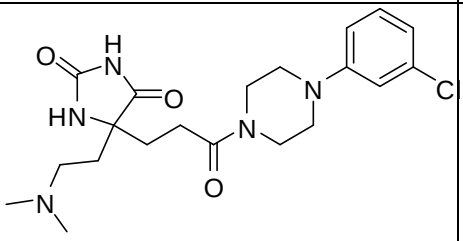
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
021		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 196
022		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,6-Dimetil fenil)piperazina
023		451	452	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-metil-4-nitro fenil)piperazina
024		441	441 - 443	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(5-cloro-2-metil fenil)-piperazina

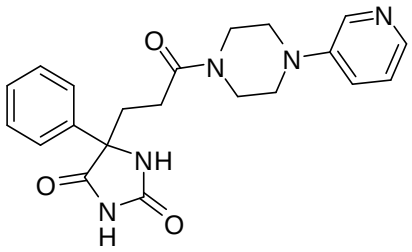
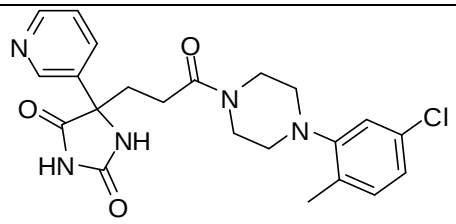
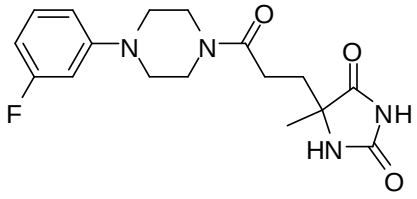
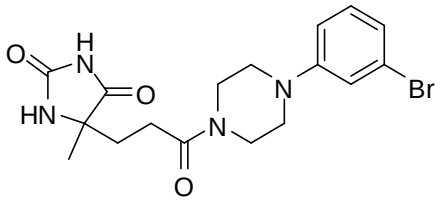
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
025		432	433	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 246
026		450	450	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 247
027		406	407	2.9	Cpd 007
028		409	409 - 411	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-bromofenil) piperazina

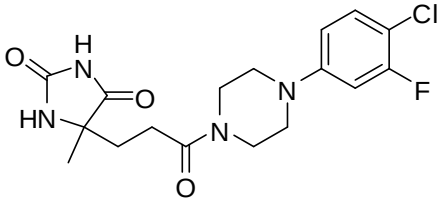
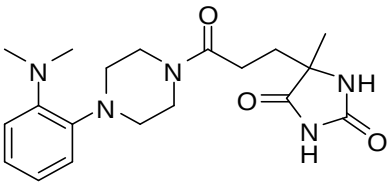
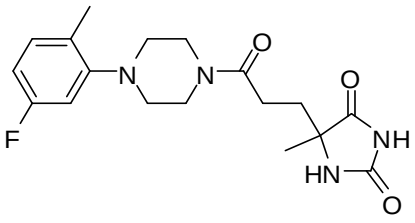
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
029		355	356	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-cianofenil) piperazina
030		348	349	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-fluorofenil) piperazina
031		421	421	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,4-Dimetilfenil) piperazina
032		372	373	F	Int 029

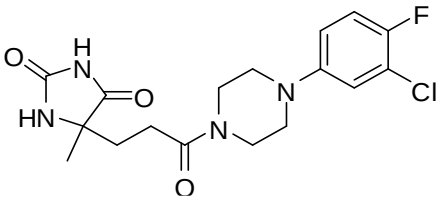
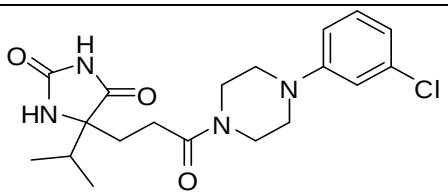
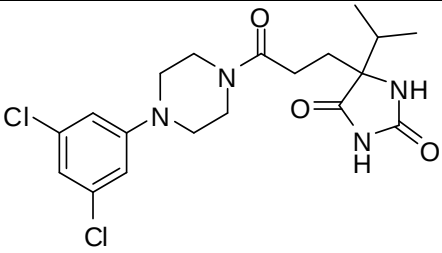
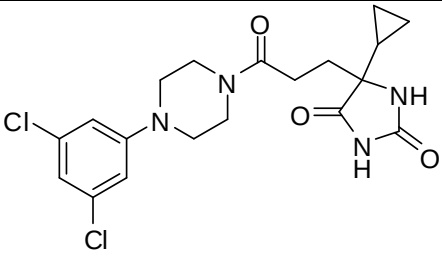
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
033		407	407 - 409	F	Int 030
034		391	391 - 393	F	Int 031
035		370	371	F	Int 032
036		405	405 - 407	F	Int 033
037		366	367	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3,4-difluorofenil) piperazina

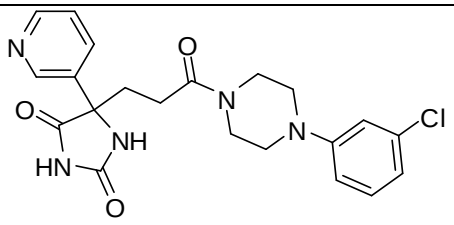
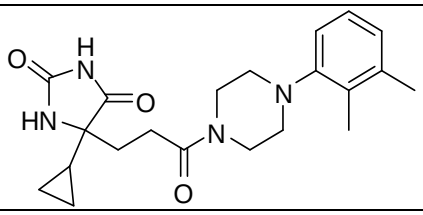
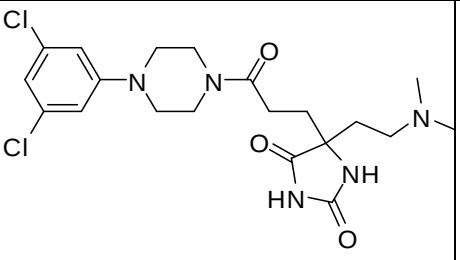
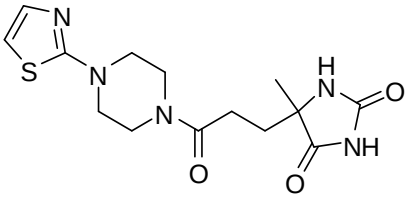
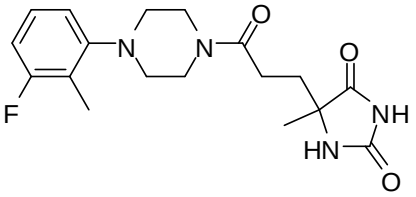
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
038		358	359	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,4-Dimetil Fenil)piperazina
039		358	359	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,5-Dimetil Fenil)piperazina
040		399	399 - 401	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3,5-dicloro Fenil)piperazina

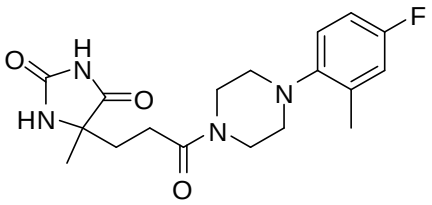
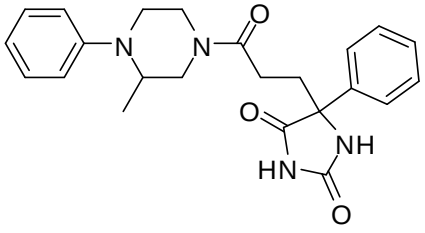
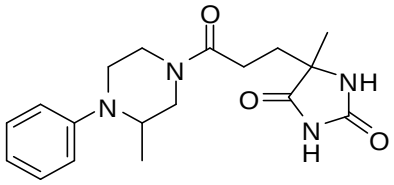
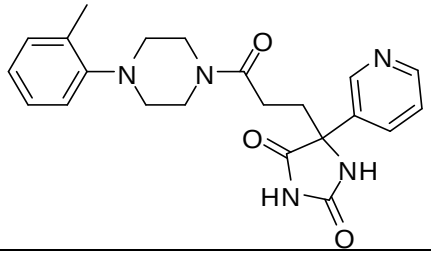
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
041		399	399 - 401	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2,3-dicloro Fenil)-piperazina
042		331	332	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(2-piridil) piperazina
043		331	332	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-Piridin-3-yl-piperazina
044		422	422 - 424	F	Int 109

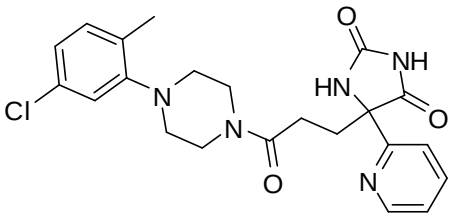
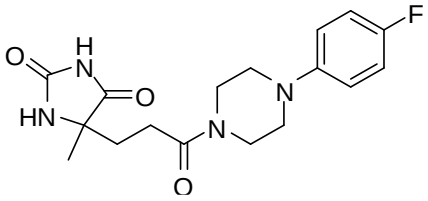
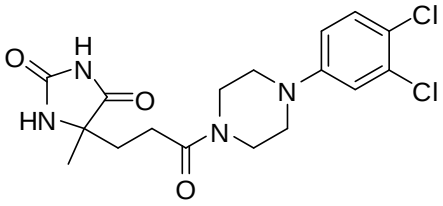
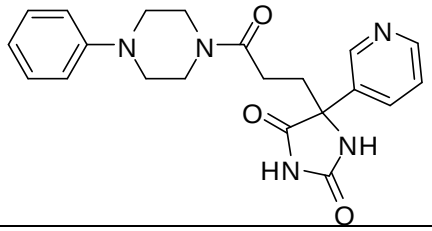
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
045		393	394	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-Piridin-3-yl-piperazina
046		442	442 - 44	F	Int 025
047		348	349	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-fluorofenil) piperazina
048		409	409 - 411	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-bromofenil) piperazina

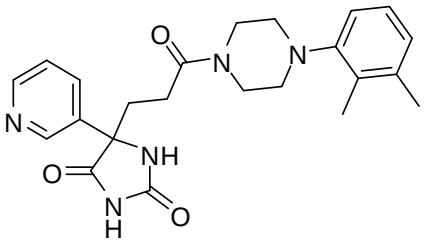
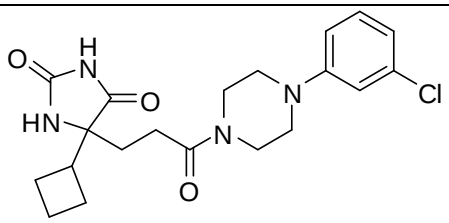
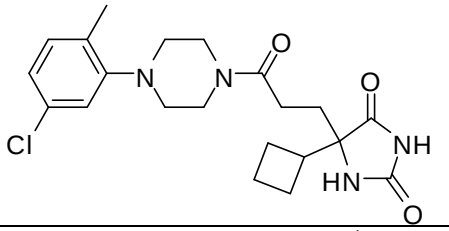
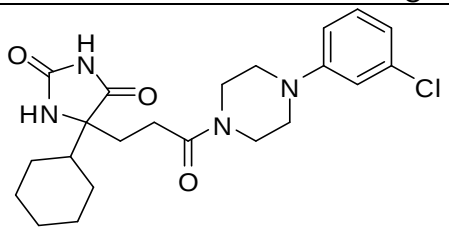
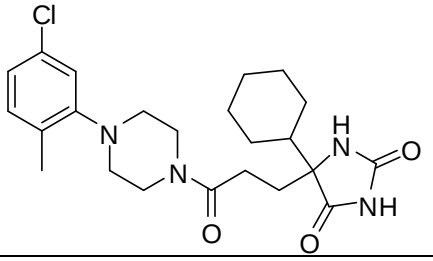
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
049		383	383 - 385	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-Cloro-3-fluorofenil) piperazina
050		373	375	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 265
051		362	363	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 204

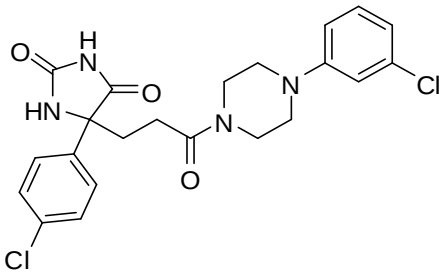
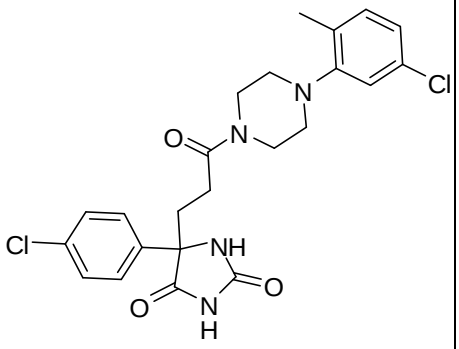
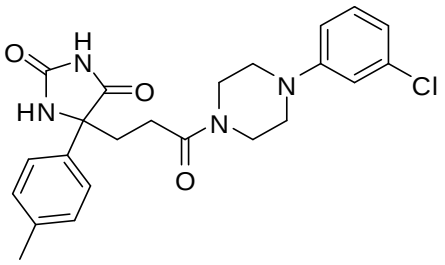
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
052		383	383 - 385	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3-Cloro-4-fluoro fenil)piperazina dihidrocloruro
053		393	393 - 395	F	Int 074
054		427	427 - 429	F	Int 075
055		425	425 - 427	F	Int 045

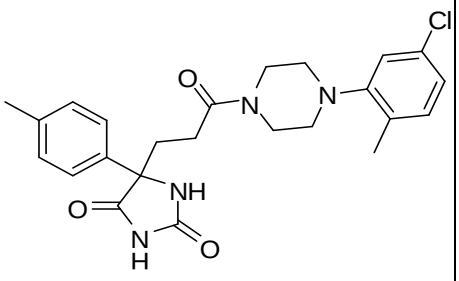
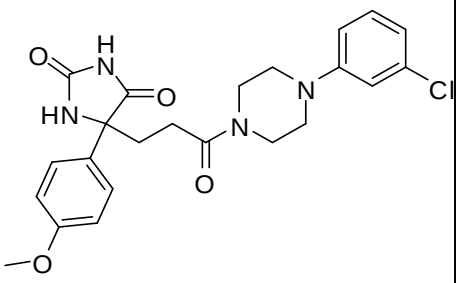
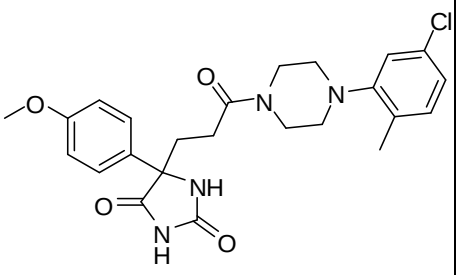
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
056		428	428 - 430	F	Int 026
057		384	385	F	Int 082
058		456	456 - 458	F	Int 086
059		337	338	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-Tiazol-2-yl-piperazina
060		362	363	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 266

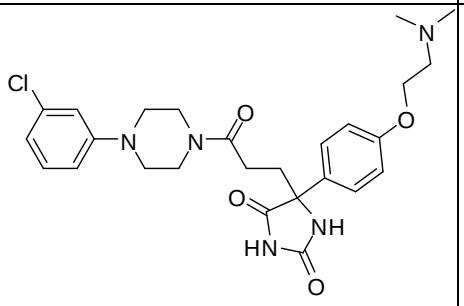
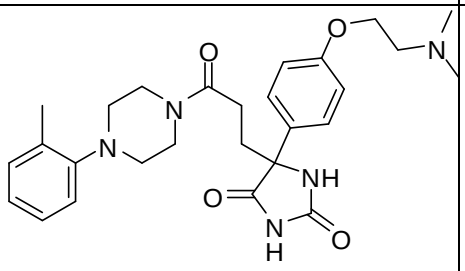
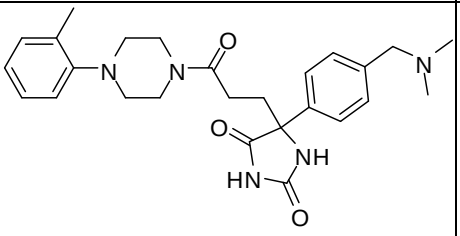
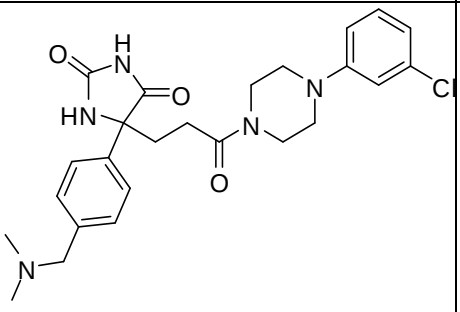
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
061		362	363	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 267
062		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + 2-Metil-1-fenil piperazina
063		344	345	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 2-Metil-1-fenil piperazina
064		407	408	F	Int 027

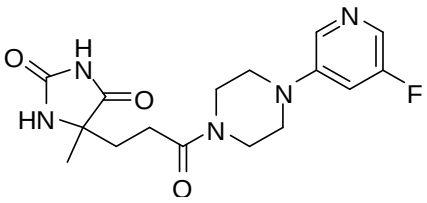
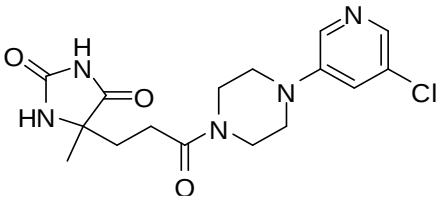
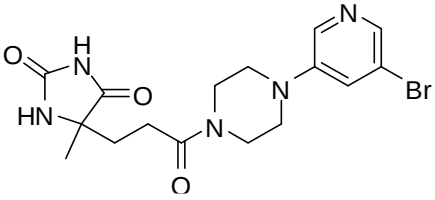
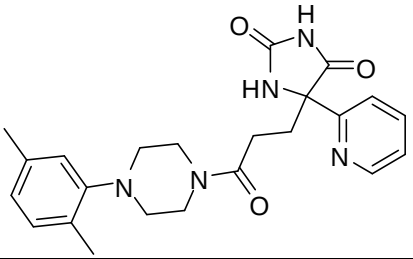
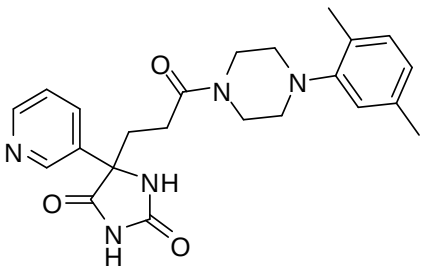
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
065		442	442 - 444	F	Int 028
066		348	349	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(4-fluorofenil) piperazina
067		399	399 - 401	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + 1-(3,4-dicloro fenil)piperazina clorhídrico
068		393	394	H1	Int 132 + 1-Fenil-piperazina

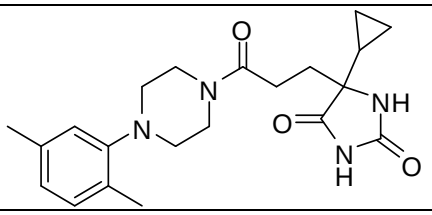
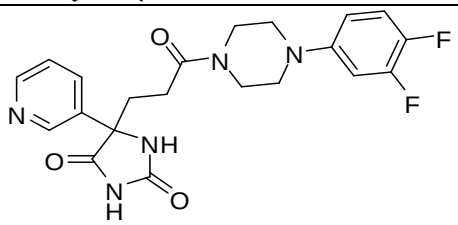
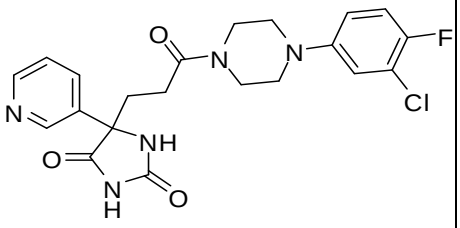
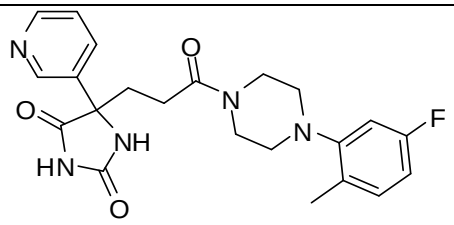
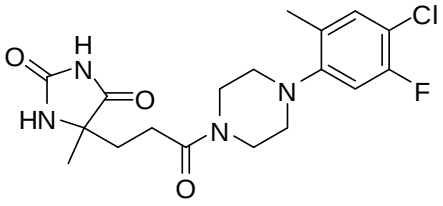
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
069		422	422	H1	Int 132 + 1-(2,3-Dimetil-fenil)-piperazina
070		405	405 - 407	F	Int 034
071		419	419 - 421	F	Int 035
072		433	433 - 435	F	Int 111
073		447	393	F	Int 080

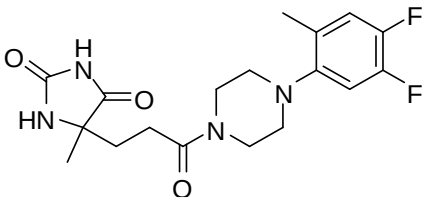
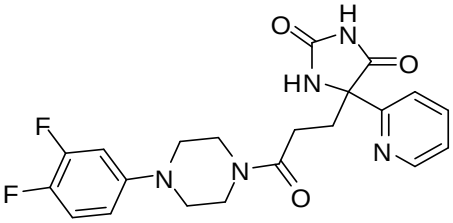
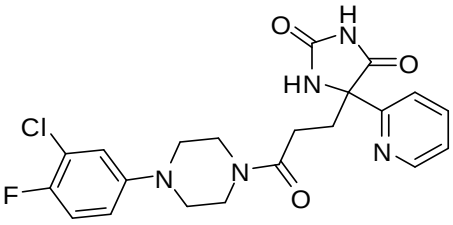
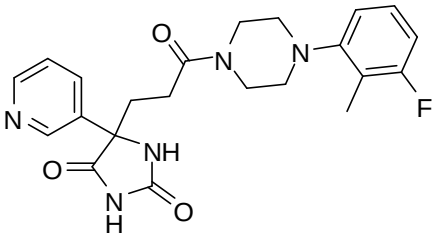
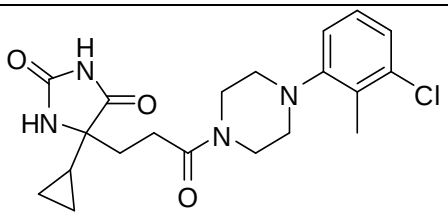
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
074		461	461 - 463	H1	3-[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl] ácido propiónico + 1-(3-clorofenil) piperazina
075		475	475 - 477	H1	Ácido 3-[4-(4-Cloro-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina
076		441	441 - 443	H1	3-(2,5-Dioxo-4-p-tolil-imidazolidin-4-yl)ácido propiónico + 1-(3-cloro fenil)piperazina

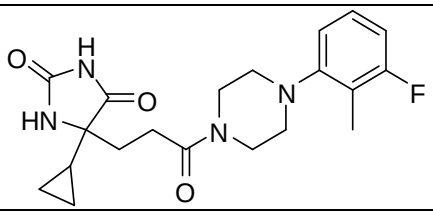
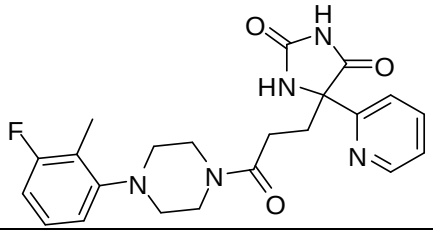
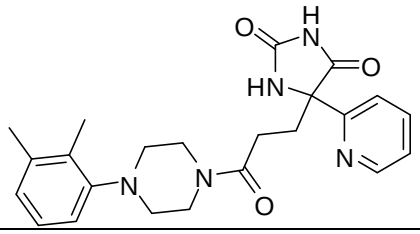
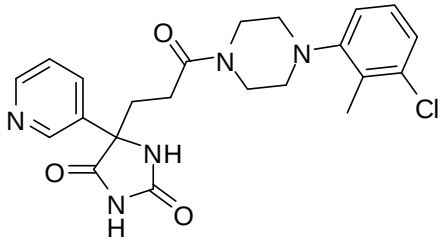
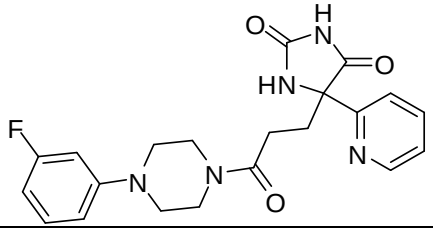
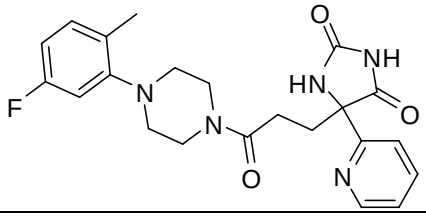
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
077		455	455	H1	3-(2,5-Dioxo-4-p-tolil-imidazolidin-4-yl)-ácido propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina
078		457	457	H1	3-[4-(4-Metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-ácido propiónico + 1-(3-clorofenil) piperazina
079		471	471 - 473	H1	3-[4-(4-Metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-ácido propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina

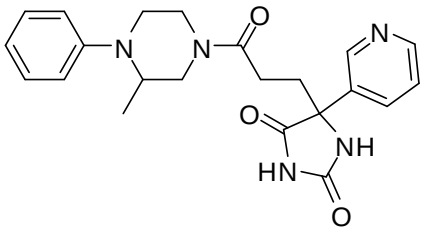
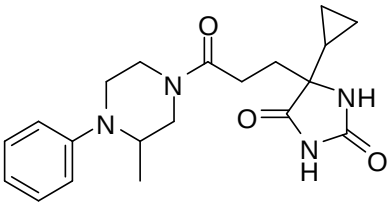
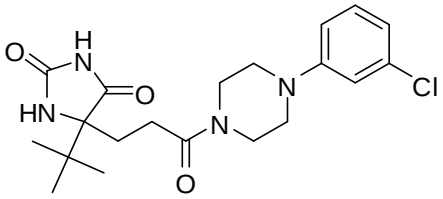
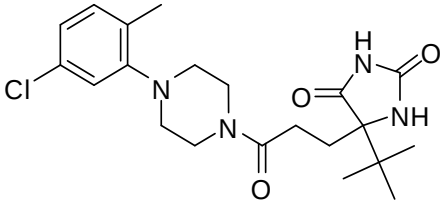
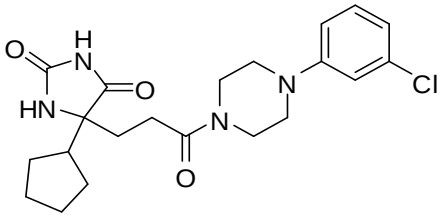
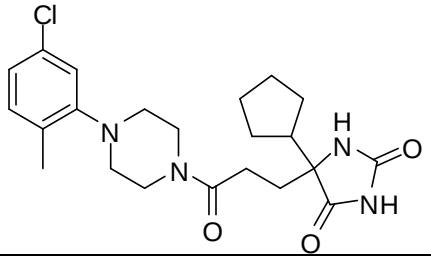
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
080		514	514	F	Int 088
081		494	494	F	Int 089
082		464	464	F	Int 087
083		484	484	F	Int 090

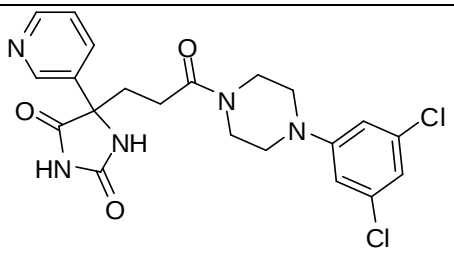
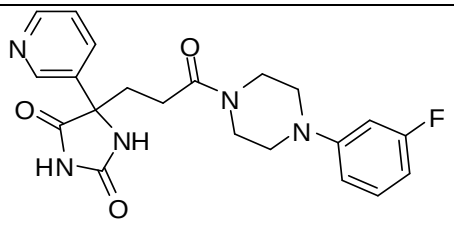
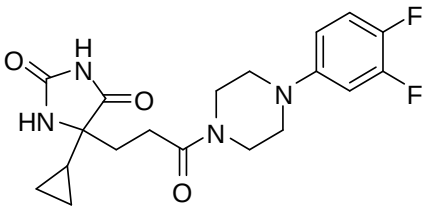
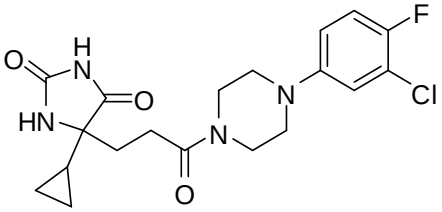
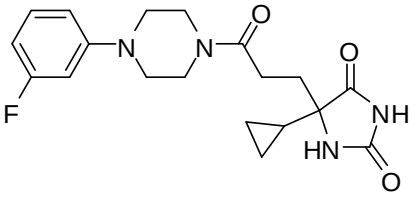
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
084		349	350	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 268
085		366	366 - 368	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 269
086		410	410 - 412	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 270
087		422	422	F	Int 076
088		422	422	H3	Int 132 + 1-(2,5-Dimetilfenil) piperazina

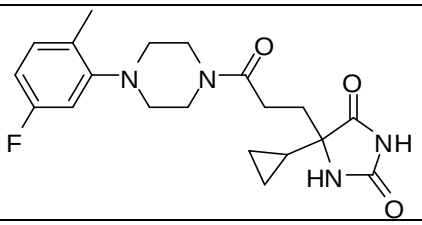
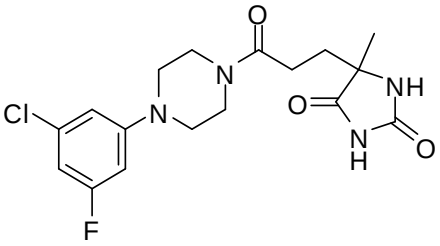
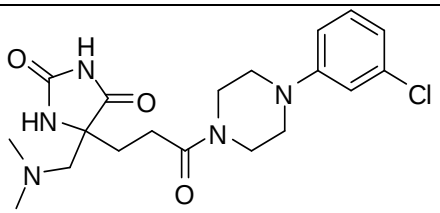
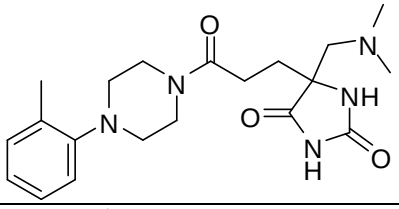
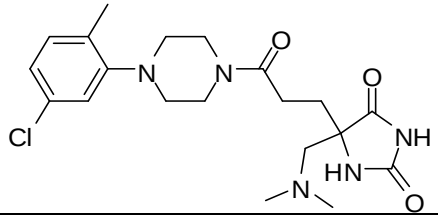
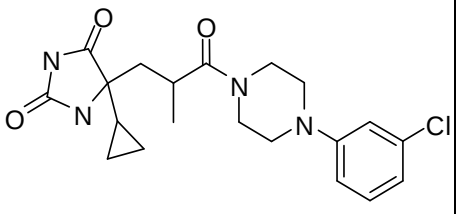
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
089		384	386	F	Int 077
090		429	430	H1	Int 132 + 1-(3,4-difluoro fenil)piperazina
091		446 - 448	446	H1	Int 132 + 1-(3-Cloro-4-fluorofenil)piperazina dihidrocloruro
092		425	426	H1	Int 132 + Int 204
093		397	397	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 272

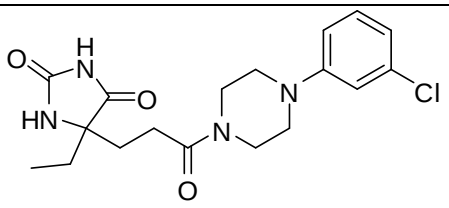
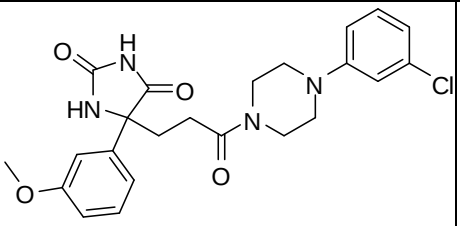
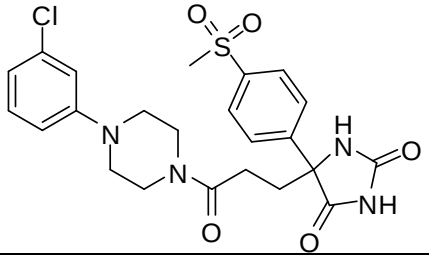
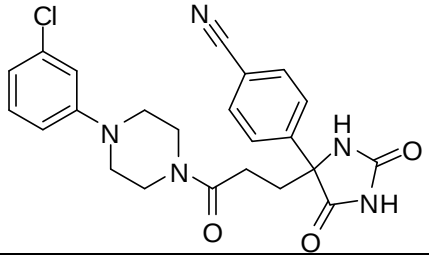
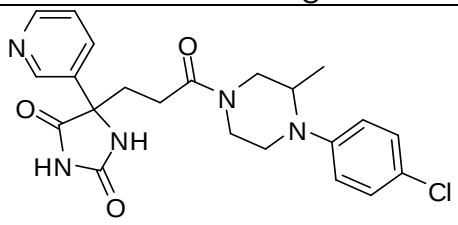
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
094		380	381	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 273
095		429	430	F	Int 083
096		446	446 - 448	F	Int 084
097		425	426	H3	Int 132 + 1-(3-fluoro-2-metilfenil)-piperazina
098		405	405 - 407	F	Int 036

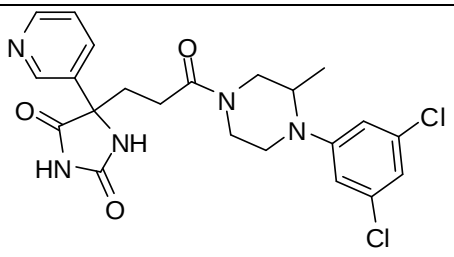
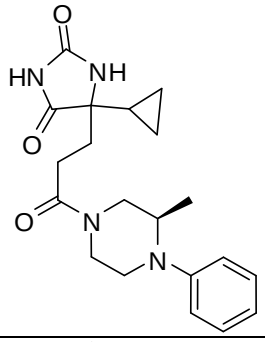
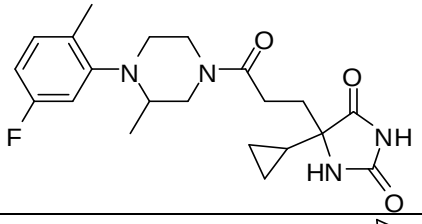
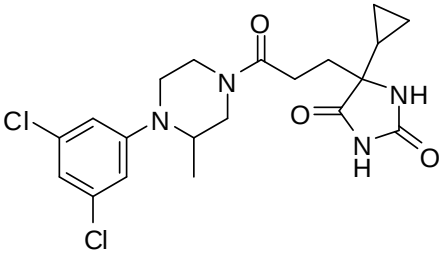
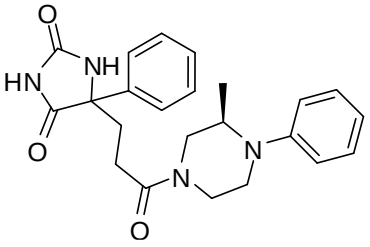
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
099		388	389	F	Int 037
100		425	426	F	Int 038
101		422	422	F	Int 039
102		442	442 - 444	H3	Int 132 + 1-(3-cloro-2-metilfenil)-piperazina
103		411	412	F	Int 112
104		425	426	F	Int 113

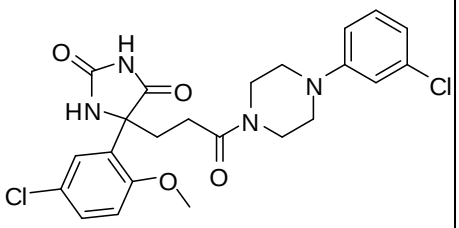
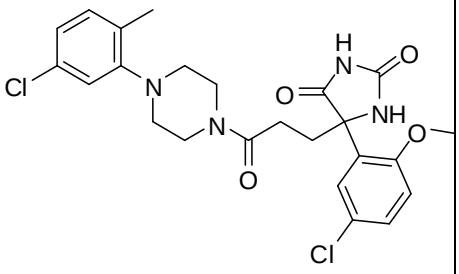
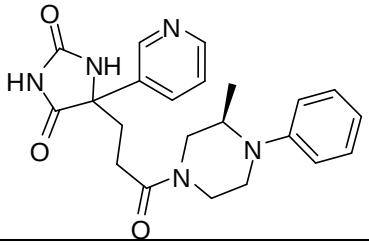
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
105		407	408	H3	Int 132 + 2-metil-1-fenil piperazina
106		370	371	H1	Int 162 + 2-metil-1-fenilpiperazina
107		407	407	F	Int 091
108		421	421	F	Int 092
109		419	419	F	Int 093
110		433	433	F	Int 094

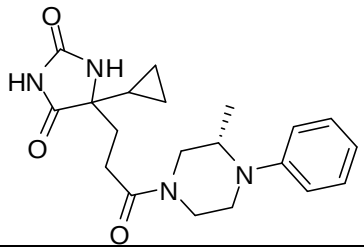
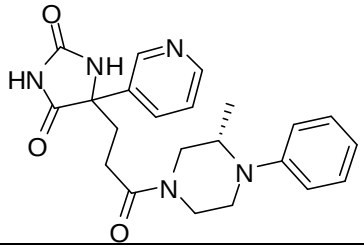
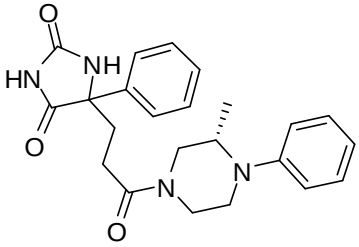
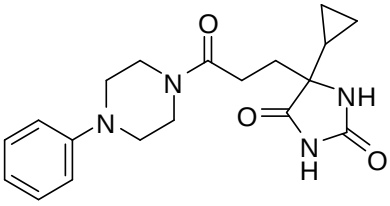
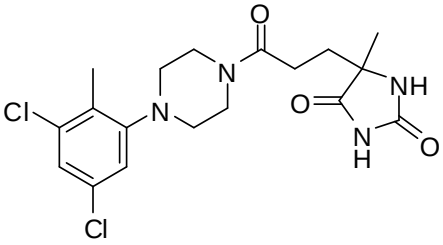
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
111		462	462 - 464	H1	Int 132 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina
112		411	412	H1	Int 132 + 1-(3-fluoro fenil)piperazina
113		392	393	H1	Int 162 + 1-(3,4-difluoro fenil)piperazina
114		409	409 - 411	H1	Int 162 + 1-(3-Cloro-4-fluorofenil) piperazina dihidrocloruro
115		374	375	H1	Int 162 + 1-(3-fluorofenil) piperazina

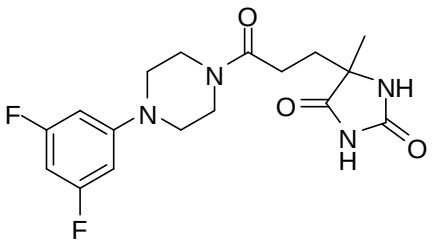
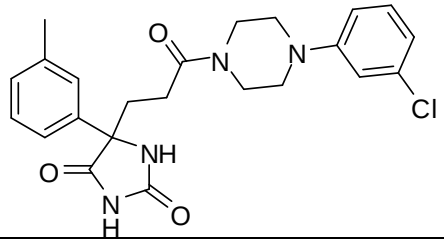
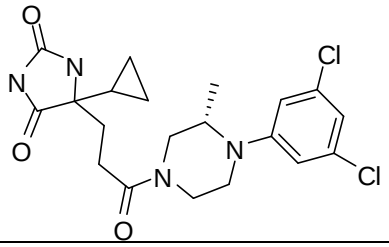
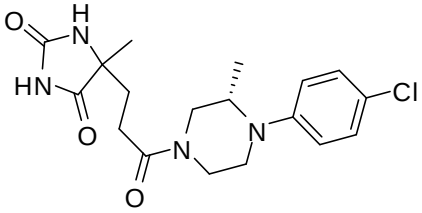
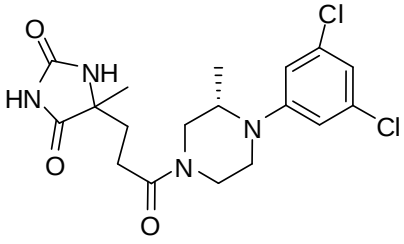
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
116		388	389	H1	Int 162 + Int 204
117		383	383 - 385	H3	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 271
118		408	408	F	Int 013
119		387	388	F	Int 015
120		422	422 - 424	F	Int 014
121	 trans	405	405 - 407	F	Int 040

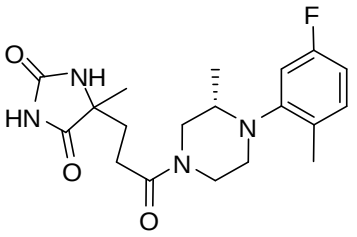
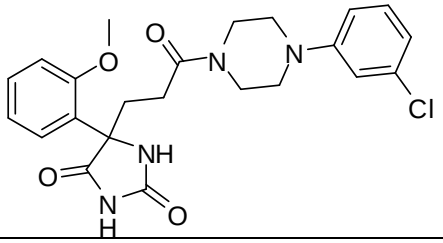
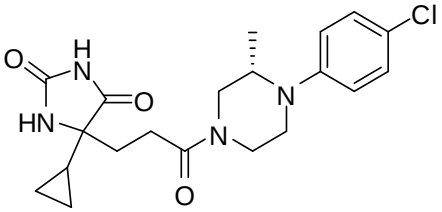
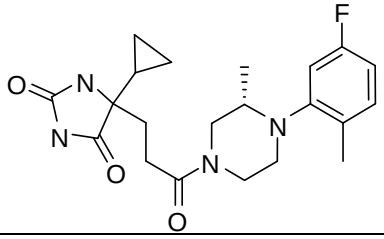
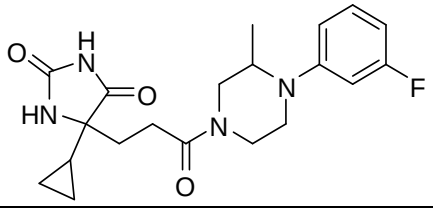
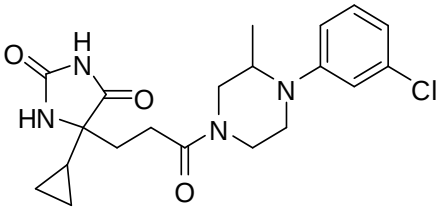
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
122		379	379 - 381	F	Int 041
123		457	457 - 459	F	Int 042
124		505	505 - 507	F	Int 043
125		452	452 - 454	F	Int 044
126		442	442 - 444	H1	Int 132 + Int 220

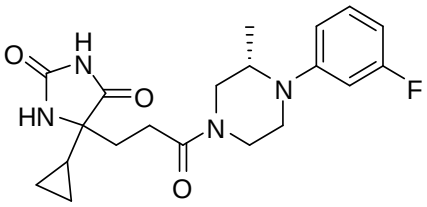
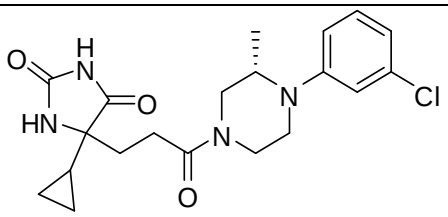
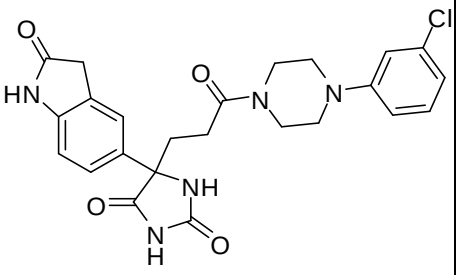
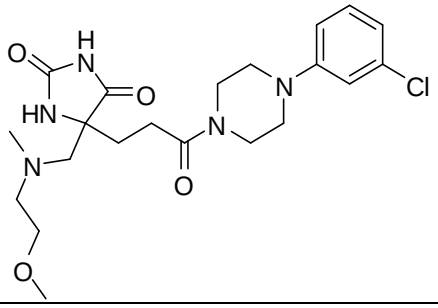
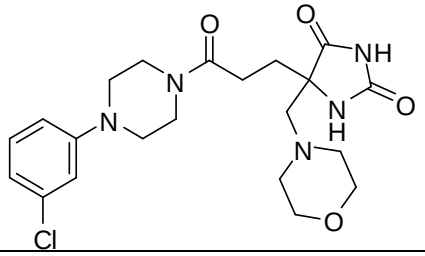
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
127		476	476 - 478	H1	Int 132 + Int 218
128		370	371	H1	Int 162 + Int 219
129		402	403	H1	Int 162 + Int 217
130		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 218
131		406	407	H1	3-(2,5-Dioxo-4- fenilimidazolidin-4- yl)ácido propanoico + Int 219

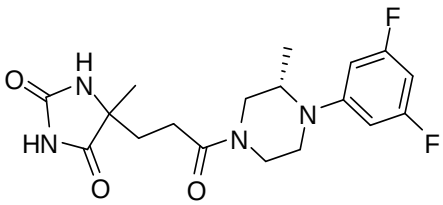
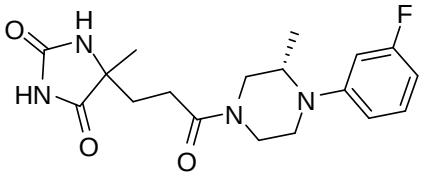
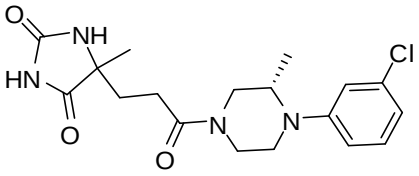
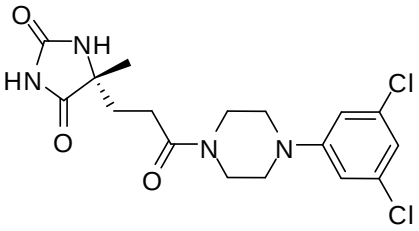
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
132		491	491 - 493	H1	3-[4-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-ácido propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
133		505	505 - 507	H1	3-[4-(5-Cloro-2-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-ácido propiónico + 1-(5-cloro-2-metilfenil)-piperazina
134		407	408	H1	Int 132 + Int 219

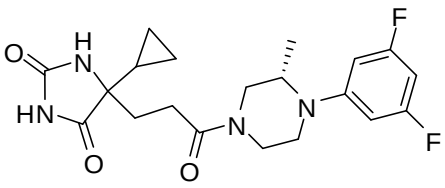
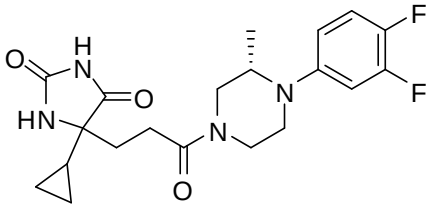
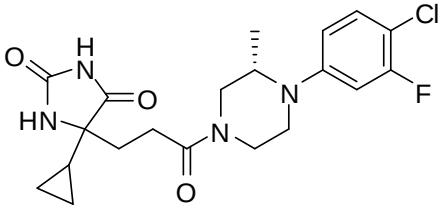
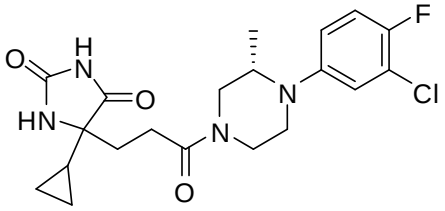
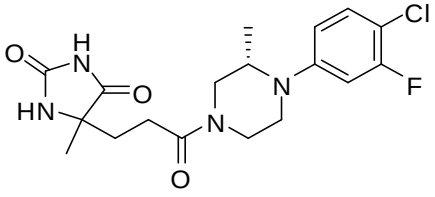
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
135		370	371	H1	Int 162 + Int 212
136		407	408	H1	Int 132 + Int 212
137		406	407	H1	Ácido 3-(2,5-Dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 212
138		356	357	H1	Int 162 + 1-Fenil-piperazina
139		413	413 - 415	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 242

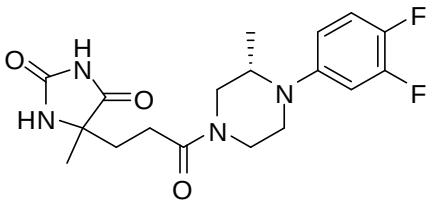
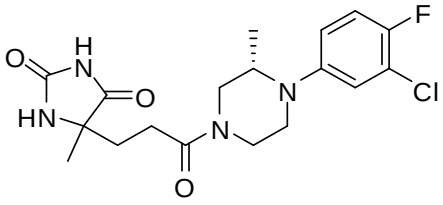
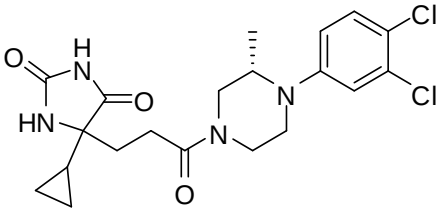
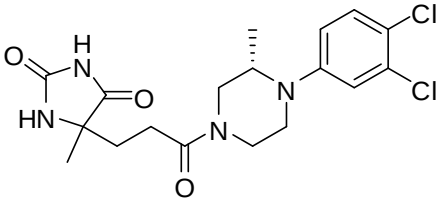
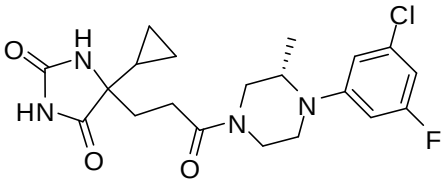
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
140		366	367	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 236
141		441	441	F	Int 095
142		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 197
143		379	379 - 381	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)ácido propiónico + Int 205
144		413	413 - 415	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)ácido propiónico + Int 197

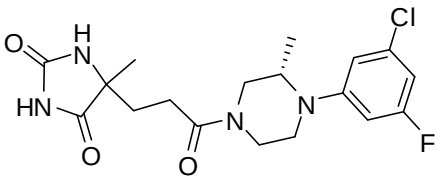
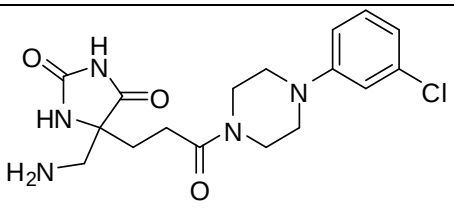
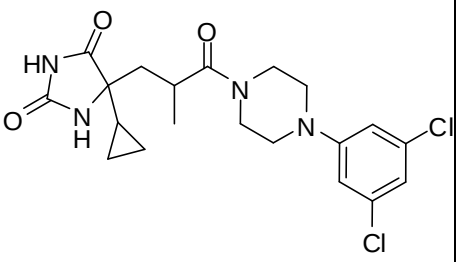
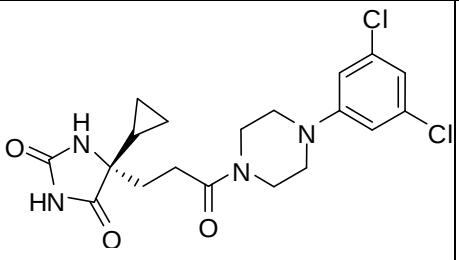
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
145		376	377	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl)ácido propiónico + Int 208
146		457	457 - 459	F	Int 078
147		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 205
148		402	403	H1	Int 162 + Int 208
149		388	389	H1	Int 162 + Int 240
150		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 241

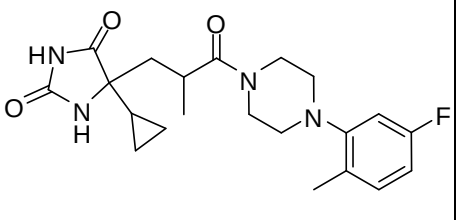
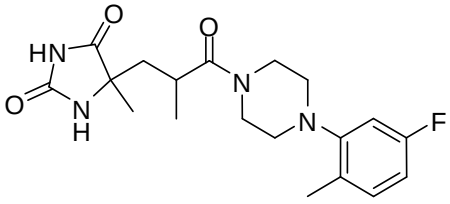
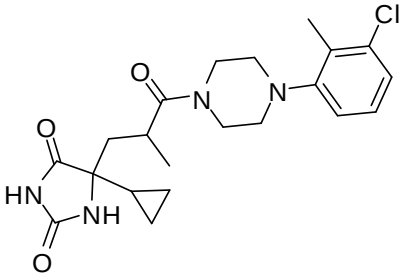
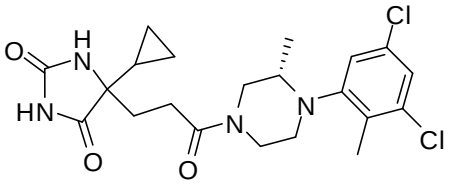
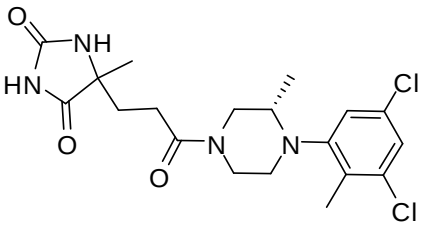
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
151		388	389	H1	Int 162 + Int 202
152		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 200
153		482	482	H1	3-[2,5-Dioxo-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-imidazolidin-4-yl]-ácido propiónico + 1-(3-clorofenil)piperazina
154		452	452	F	Int 016
155		450	450	F	Int 017

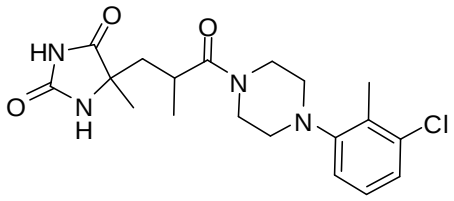
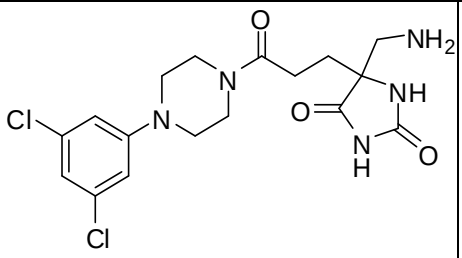
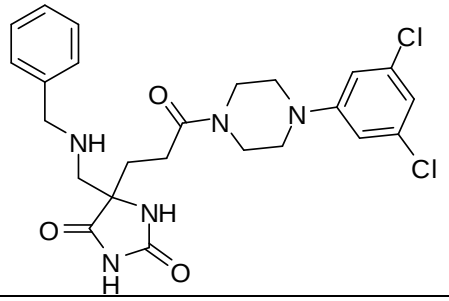
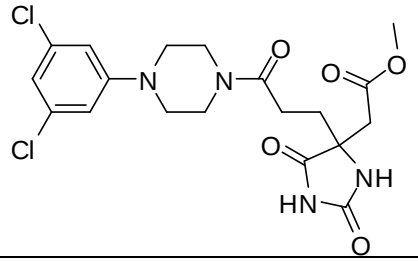
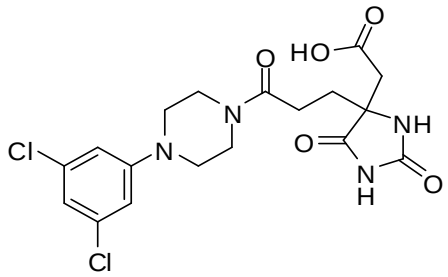
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
156		380	381	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 207
157		362	363	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 202
158		379	379 - 381	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 200
159		399	399 - 401	H1	Int 172 + 1-(3,5-diclorofenil)pipe-razina

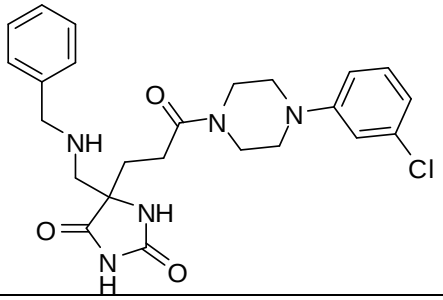
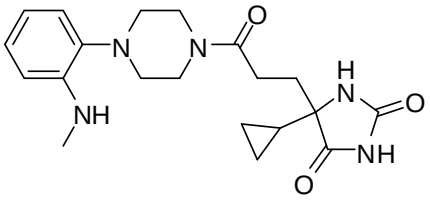
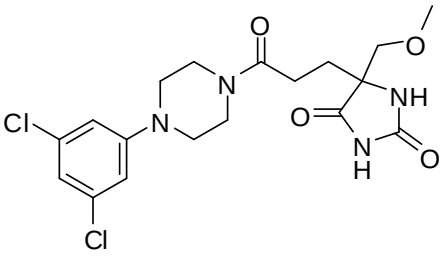
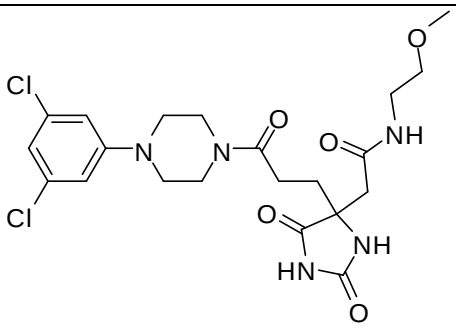
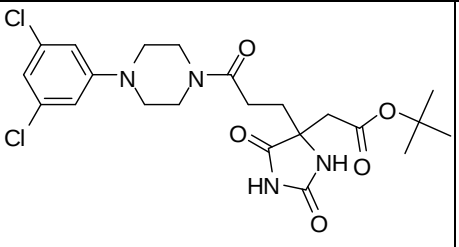
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
160		406	407	H1	Int 162 + Int 207
161		406	407	H1	Int 162 + Int 199
162		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 213
163		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 198
164		397	397	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) ácido propiónico + Int 213

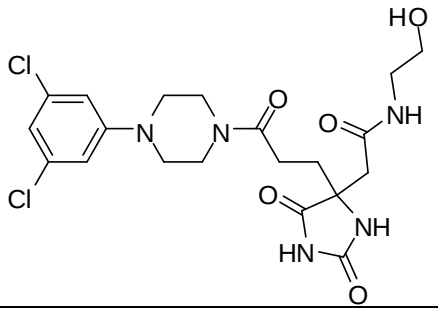
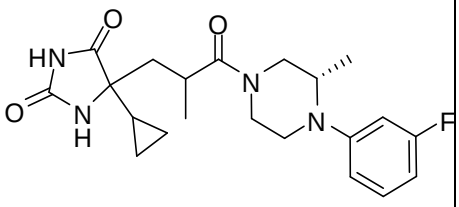
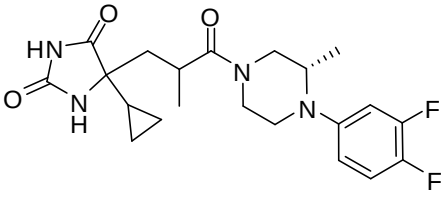
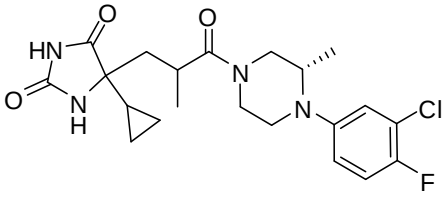
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
165		380	381	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) ácido propiónico + Int 199
166		397	397	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) ácido propiónico + Int 198
167		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 201
168		413	413 - 415	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl) ácido propiónico + Int 201
169		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 206

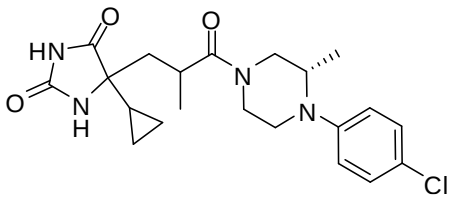
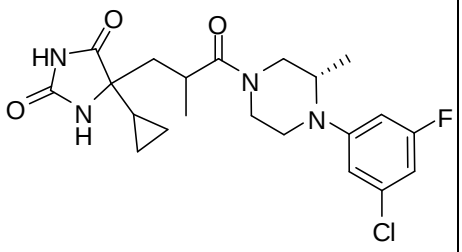
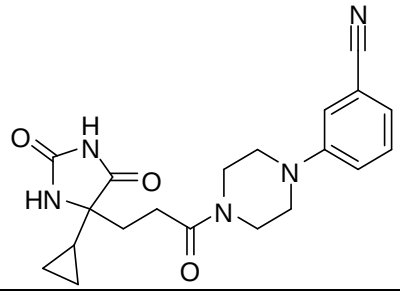
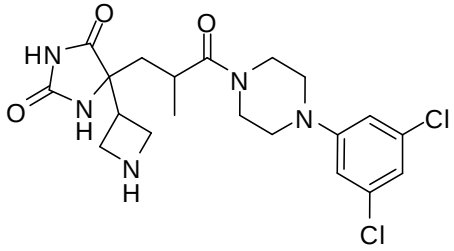
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
170		397	397 - 399	H1	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-ácido propiónico + Int 206
171		380	380	I2	Int 018
172	 trans	439	439 - 441	F	Int 046
173		425	425 - 427	H1	Int 163 + 1-(3,5-diclorofenil) piperazina

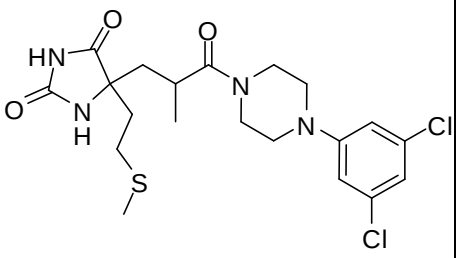
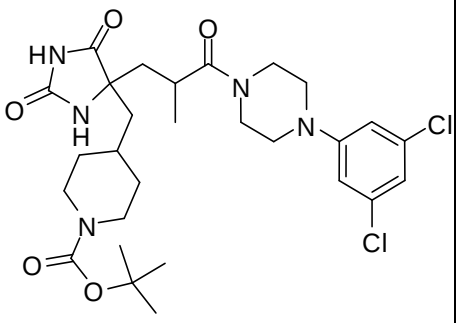
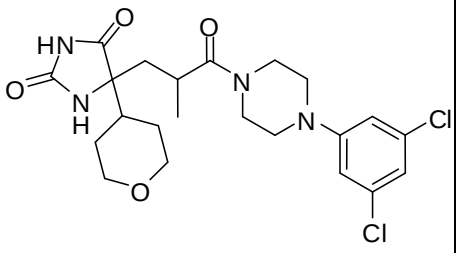
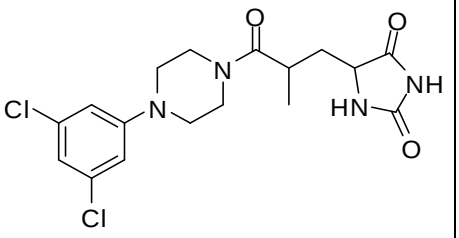
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
174	 trans	402	403 - 404	F	Int 047
175	 trans	376	377	F	Int 048
176	 trans	419	419 - 421	F	Int 101
177		453	453 - 455	H1	Int 162 + Int 211
178		427	427 - 429	H1	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 211

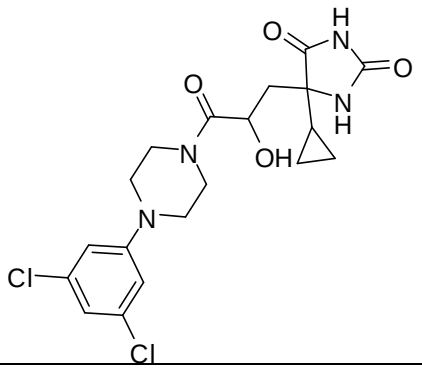
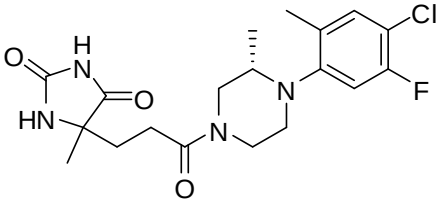
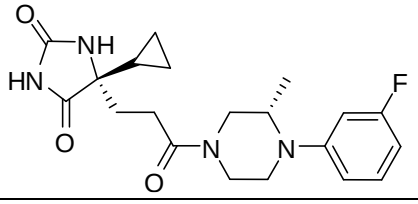
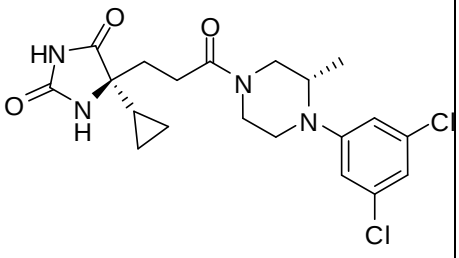
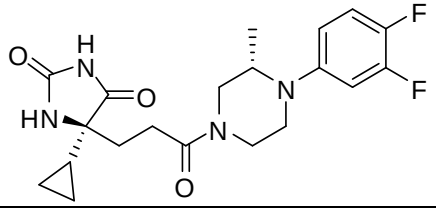
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
179  trans		393	393 - 395	F	Int 102
180 		414	414 - 416	I2	Int 019
181 		504	504 - 506	I3	Cpd 180
182 		457	457 - 459	2.1	Cpd 188
183 		443	443 - 445	2.1	Cpd 188

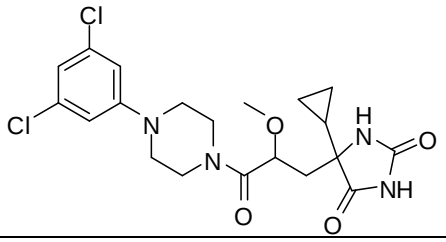
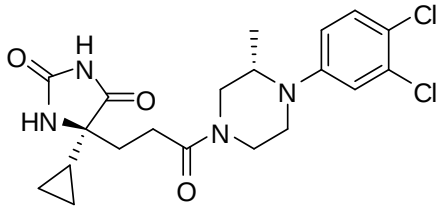
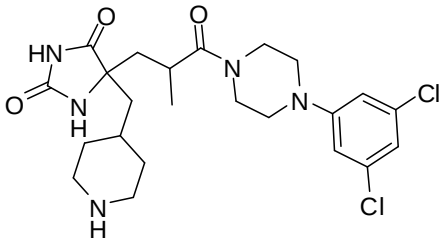
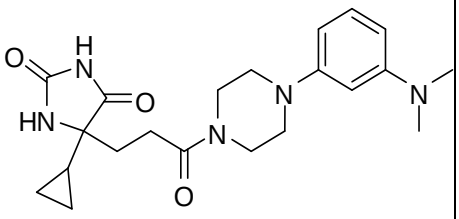
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
184		470	470	I3	Cpd 171
185		385	386	H1	Int 162 + N-metil-2-piperazin-1-ylanilina
186		429	429 - 431	F	Int 020
187		500	500 - 502	H1	Cpd 183 + 2-Metoxi-etilamina
188		499	499 - 501	2.2	succininc anhydride + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina

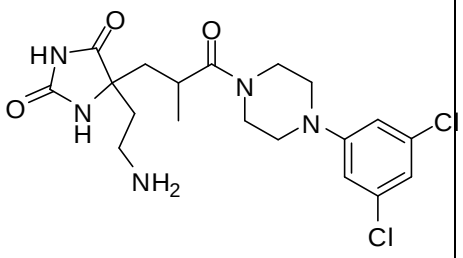
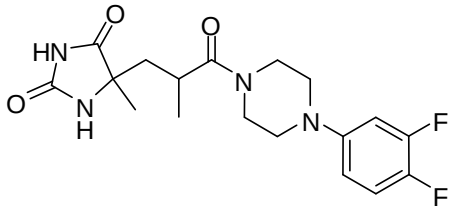
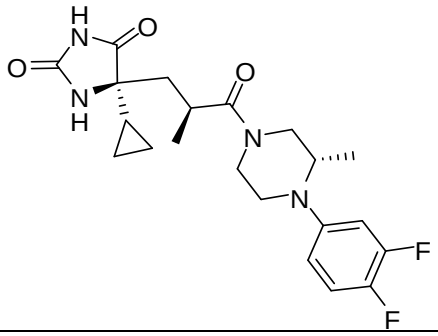
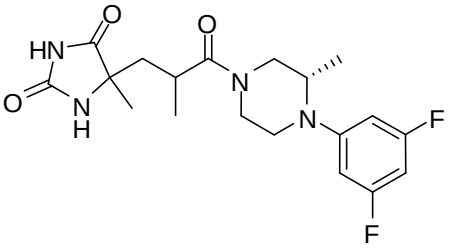
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
189		486	486 - 488	2.3	Cpd 182 + 2-Amino-ethanol
190 trans		402	403	F	Int 049
191 trans		420	421	H2	Int 164 + Int 199
192 trans		437	437 - 439	F	Int 050

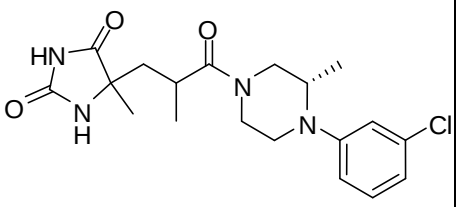
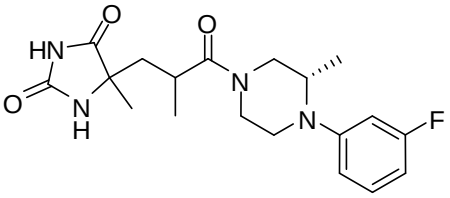
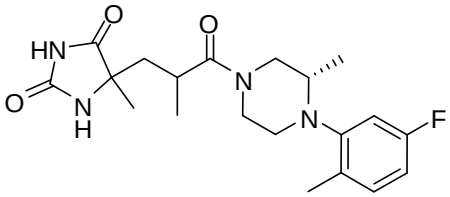
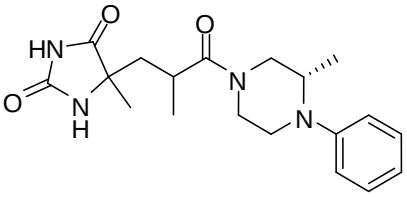
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
193	 trans	419	419 - 421	F	Int 051
194	 trans	437	437 - 439	F	Int 052
195		381	382	H1	Int 162 + Int 274
196	 trans	454	454 - 456	I2	Int 096

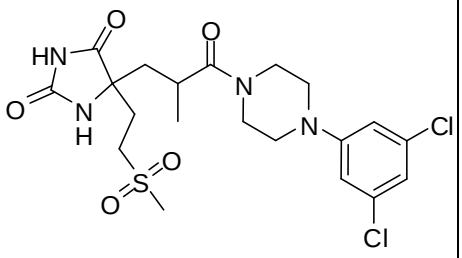
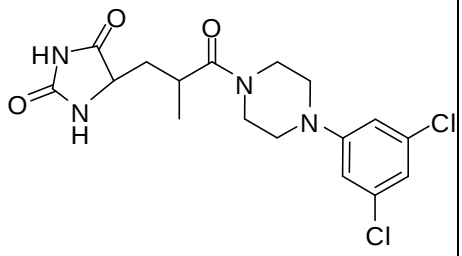
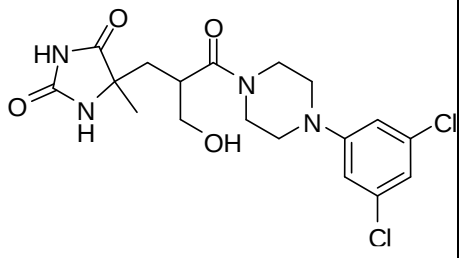
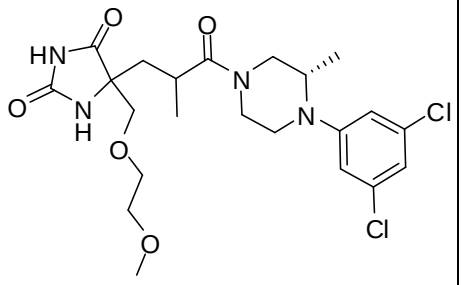
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
197	 trans	473	473 - 475	F	Int 098
198	 trans	597	596 - 598	F	Int 099
199	 trans	483	483 - 485	F	Int 097
200		399	399 - 401	F	Int 055

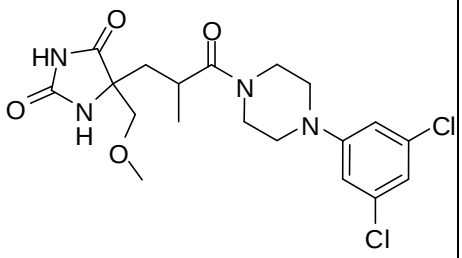
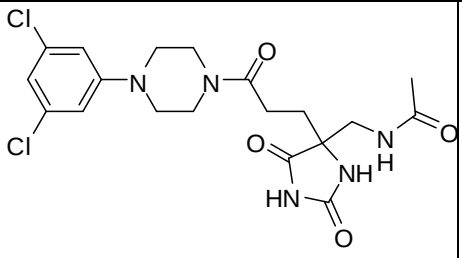
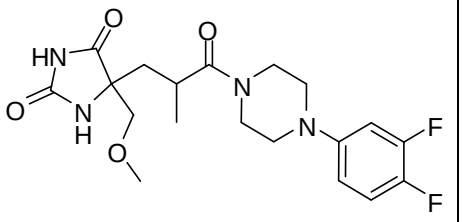
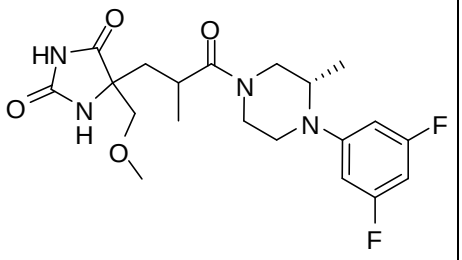
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
201		441	441 - 443	F	Int 053
202		411	411	H2	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 275
203		388	389	H2	Int 163 + Int 202
204		439	439 - 441	H3	Int 163 + Int 197
205		406	407	H2	Int 163 + Int 199

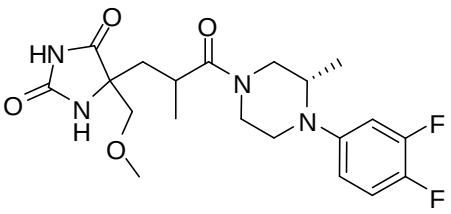
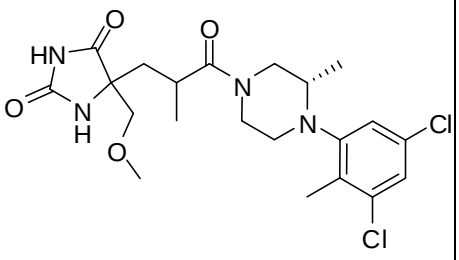
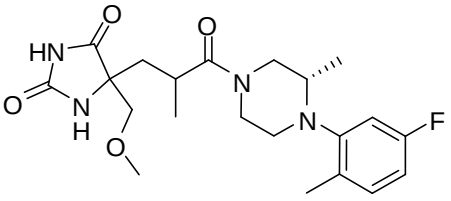
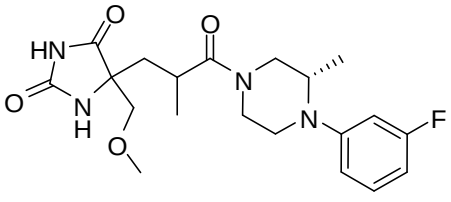
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
206		455	455 - 457	F	Int 056
207		439	439 - 441	H2	Int 163 + (S)-1-(3,4-Dicloro-fenil)-2-metil-piperazina
208	 trans	496	796 - 798	I2	Cpd 198
209		399	400	H1	Int 162 + N,N-dimetil-3-piperazina-1-yl anilina triclorhídrico

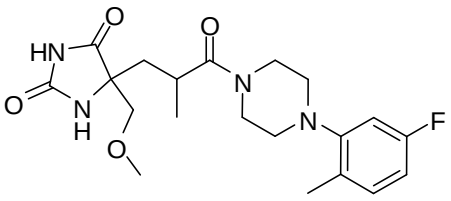
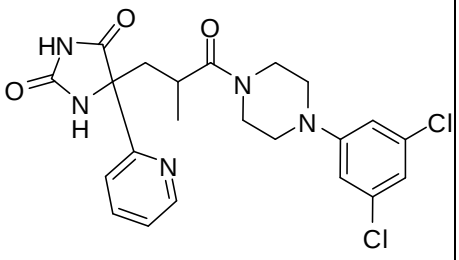
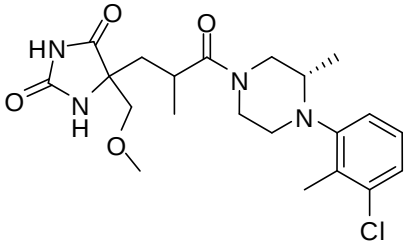
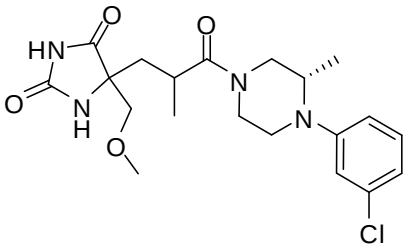
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
210	 trans	442	442 - 444	I2	Int 100
211	 trans	380	381	H2	Int 165 + 1-(3,4-difluoro fenil)piperazina
212		420	421	2.10	Cpd 191
213	 trans	394	395	H2	Int 165 + Int 207

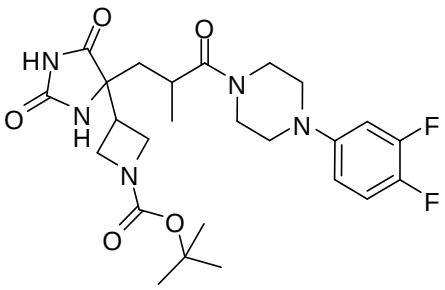
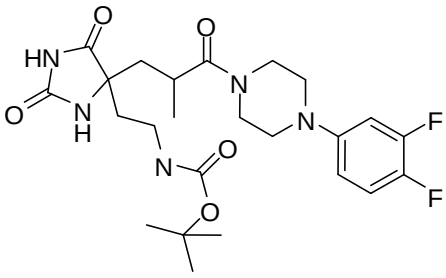
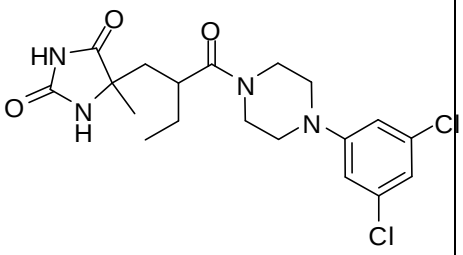
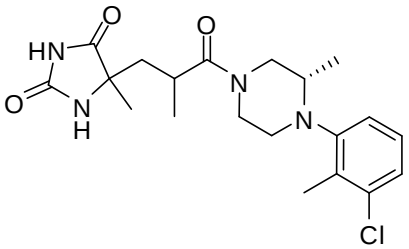
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
214	 trans	393	393 - 395	H2	Int 165 + Int 200
215	 trans	376	377	H2	Int 165 + Int 202
216	 trans	390	391	H2	Int 165 + Int 208
217	 trans	358	359	H2	Int 165 + Int 212

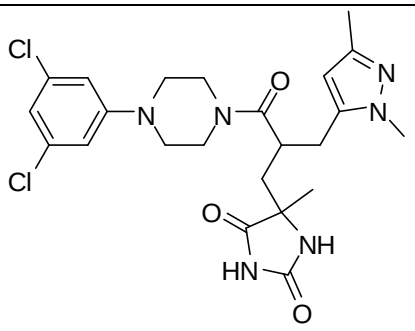
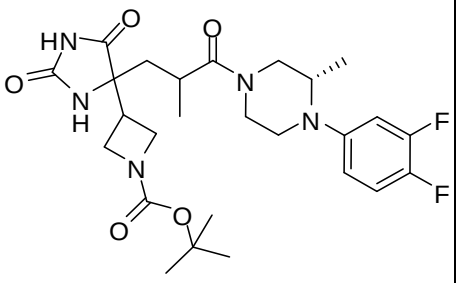
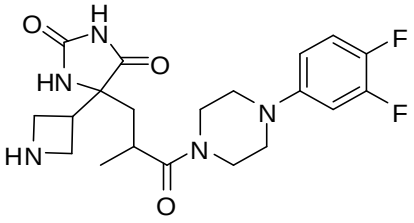
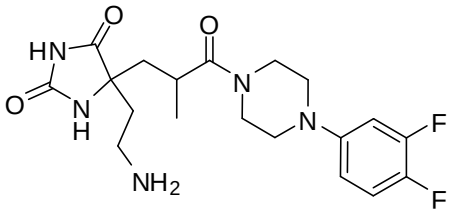
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
218	 trans	505	505 - 507	2.4	Cpd 197
219	 trans	399	399 - 401	H2	Int 151 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina
220	 trans	429	429 - 431	H2 + F + I4	Int 138 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina
221	 trans	501	501 - 503	F	Int 063

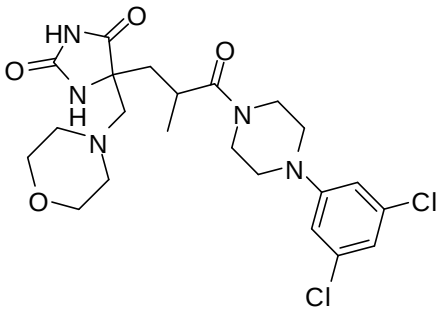
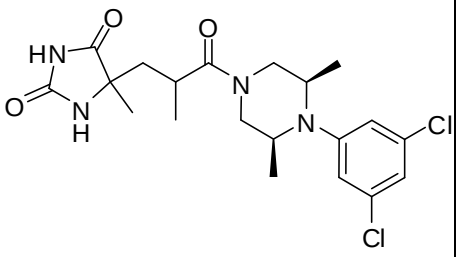
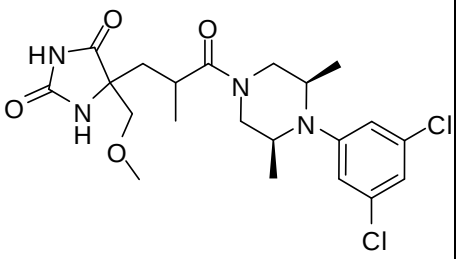
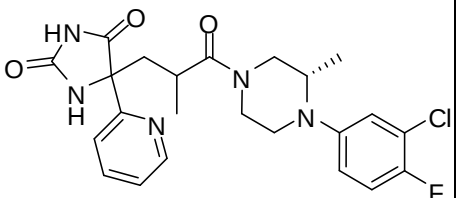
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
222	 trans	443	443 - 445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclorofenil)pipe-razina
223		456	456 - 458	I1	Cpd 180
224	 trans	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-difluoro fenil)piperazina
225	 trans	424	425	H2	Int 156 + Int 207

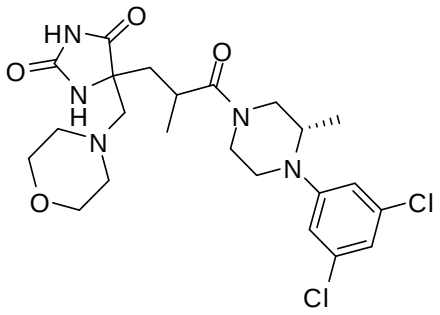
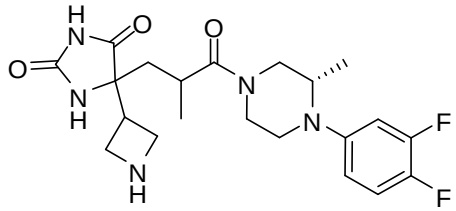
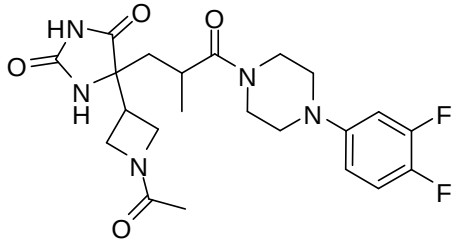
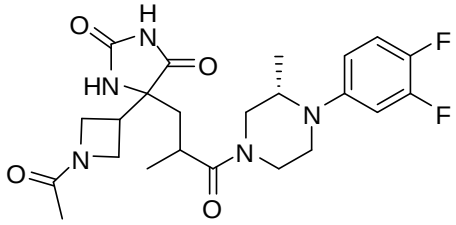
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
226	 trans	424	425	H2	Int 156 + Int 199
227	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 211
228	 trans	420	421	H2	Int 156 + Int 208
229	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 202

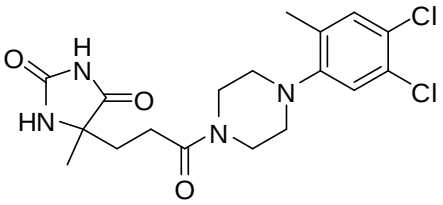
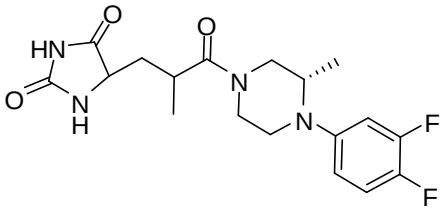
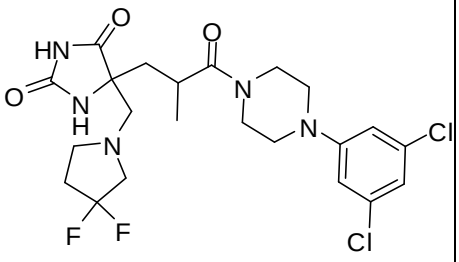
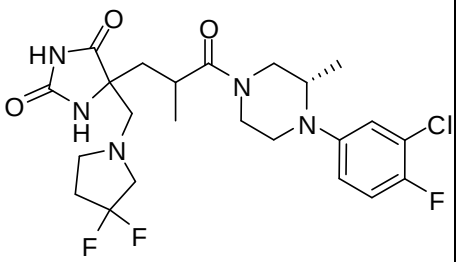
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
230	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 204
231	 trans	476	476 - 478	H2	Int 159 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina
232	 trans	437	437 - 439	H2	Int 156 + Int 216
233	 trans	423	423 - 425	H2	Int 156 + Int 200

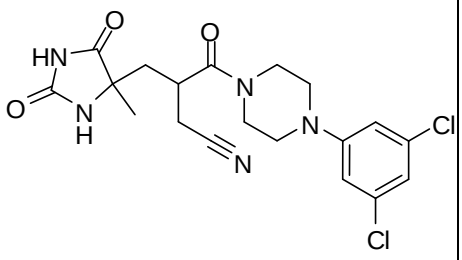
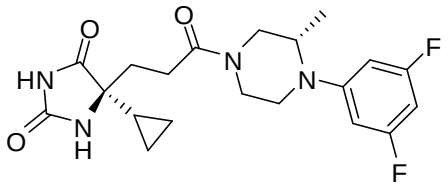
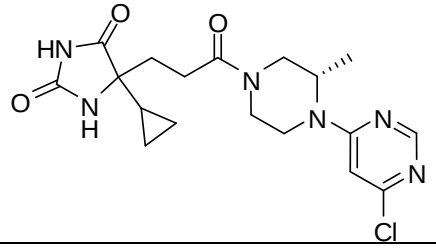
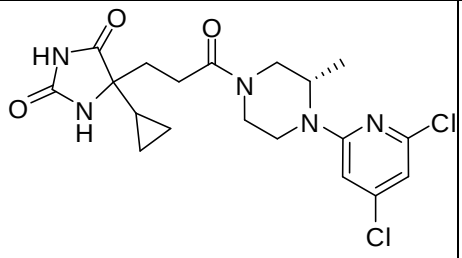
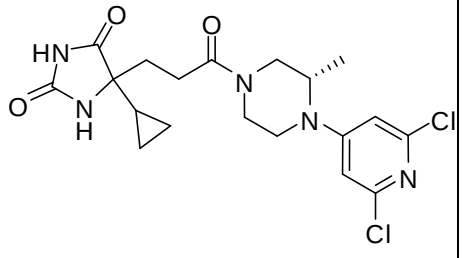
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
234	 trans	522	522	F	Int 067
235	 trans	510	510	F	Int 069
236	 trans	427	427 - 429	F	Int 061
237	 trans	407	407 - 409	H2	Int 165 + Int 216

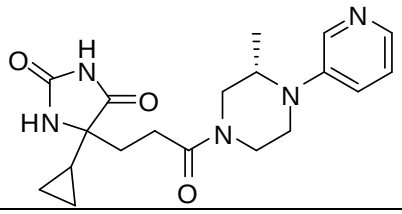
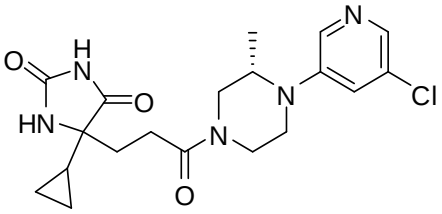
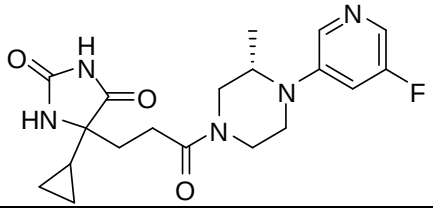
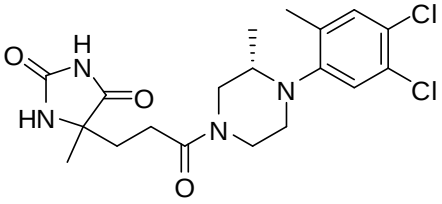
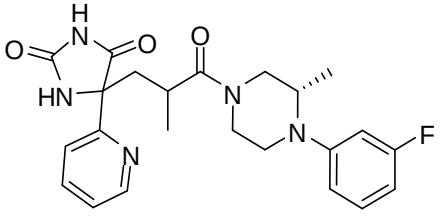
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
238	 trans	507	507 - 509	F	Int 064
239	 trans	536	536	F	Int 068
240	 trans	421	422	I2	Cpd 234
241	 trans	409	410	I2	Cpd 235

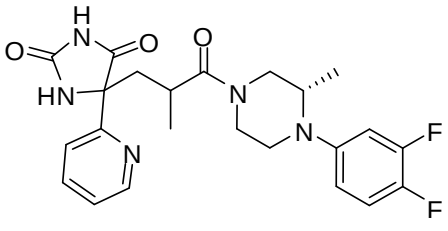
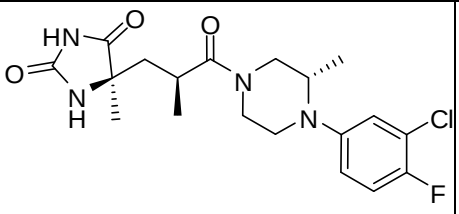
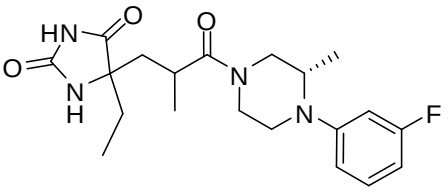
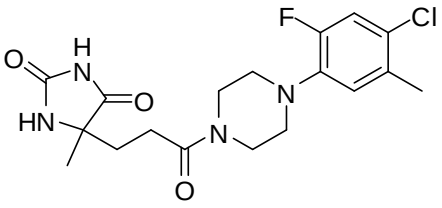
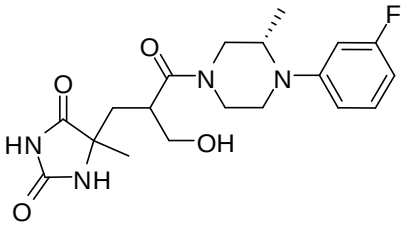
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
242	 trans	498	498 - 500	H2	Int 186 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazina
243	 trans	441	441	H2	Int 165 + Int 243
244	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 243
245	 trans	474	474	H2	Int 159 + Int 198

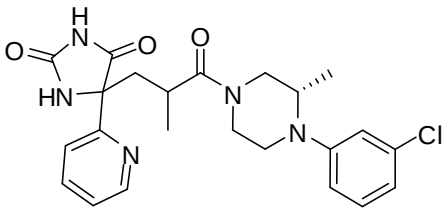
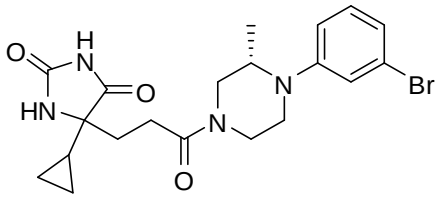
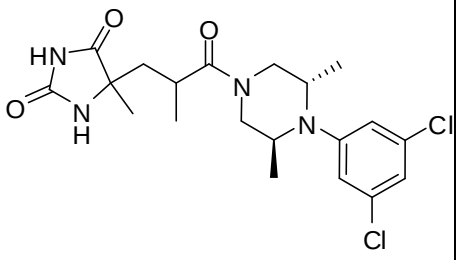
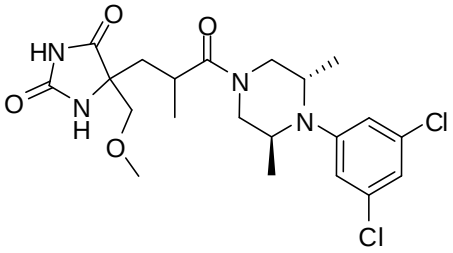
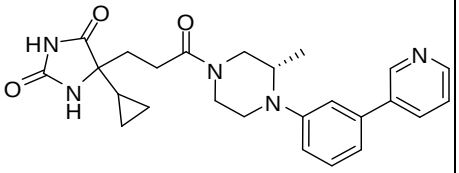
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
246	 trans	512	512 - 514	H2	Int 186 + Int 197
247	 trans	435	436	I2	Cpd 239
248	 trans	463	464	I1	Cpd 240
249	 trans	478	478	I1	Cpd 247

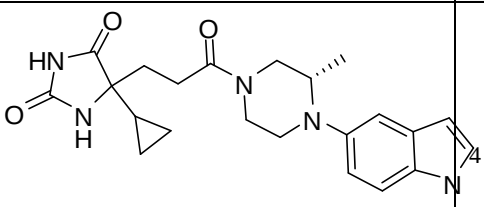
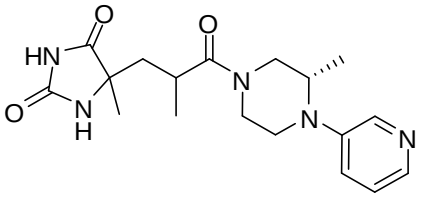
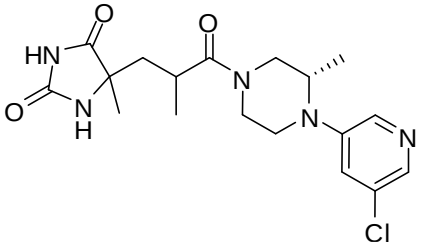
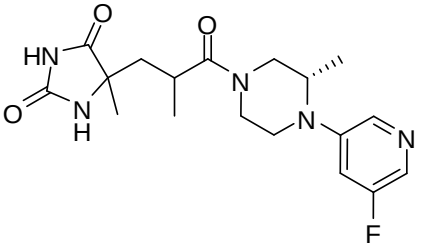
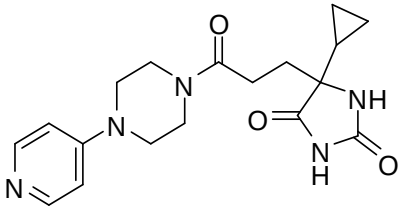
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
250		413	412 - 414 - 416	H2	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 279
251 trans		380	381	H2	Int 151 + Int 199
252 trans		518	518 - 520	H2	Int 145 + 1-(3,5-dicloro fenil) piperazina
253 trans		516	516 - 518	H2	Int 145 + Int 198

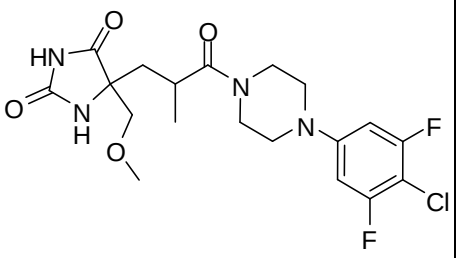
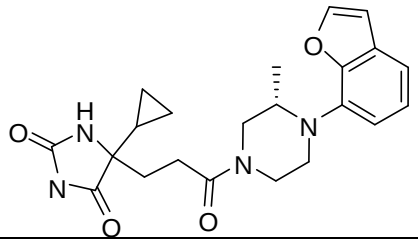
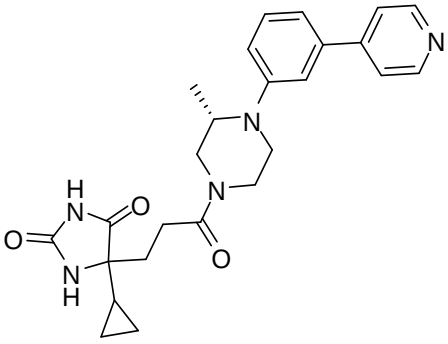
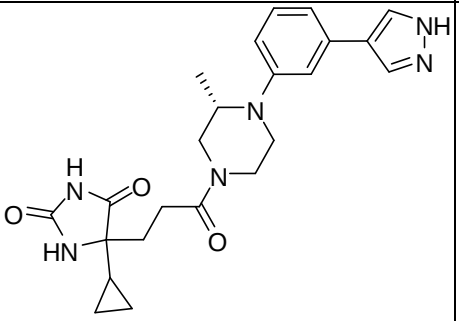
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
254	 trans	438	438 - 440	F	Int 065
255		406	407	2.5	Int 163 + Int 207
256		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 260
257		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 261
258		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 262

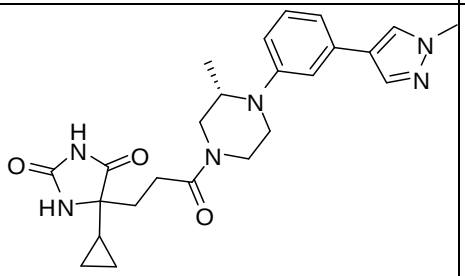
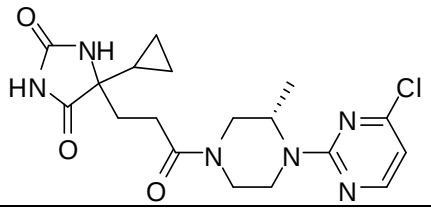
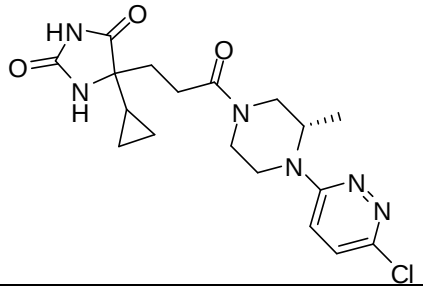
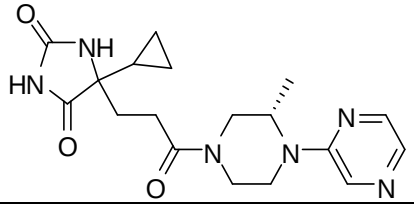
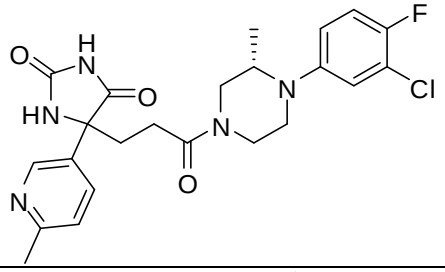
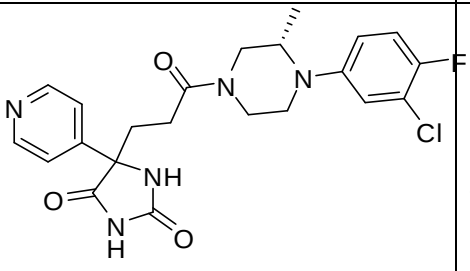
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
259		371	372	H2	Int 162 + Int 221
260		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 215
261		389	390	H2	Int 162 + Int 214
262		427	426 - 428 - 430	H2	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 281
263	 trans	439	440	H2	Int 159 + Int 202

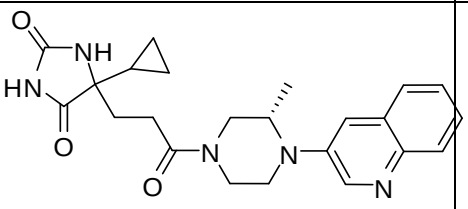
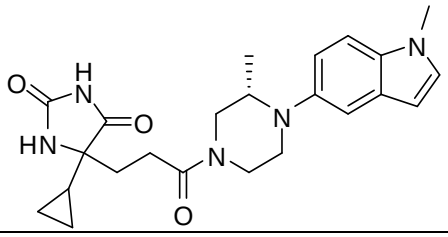
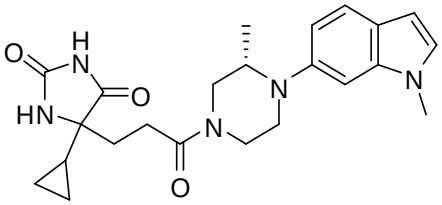
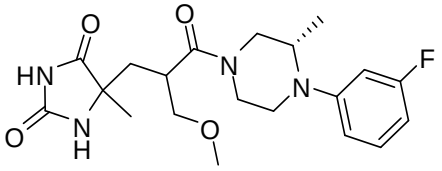
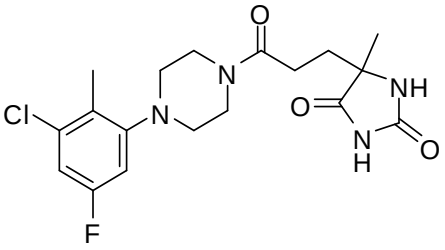
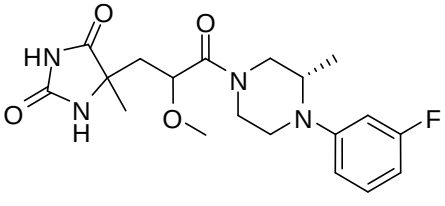
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
264	 trans	457	458	H2	Int 159 + Int 199
265		411	411 - 413	2.11	Cpd 405
266	 trans	390	391	H2	Int 169 + Int 202
267		397	397 - 399	H2	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 282
268	 trans	392	393	I4	Int 062

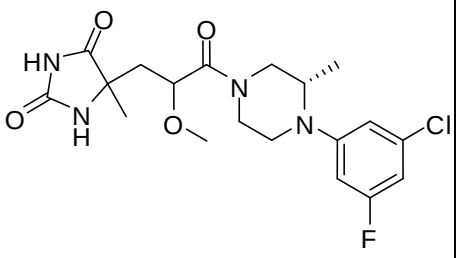
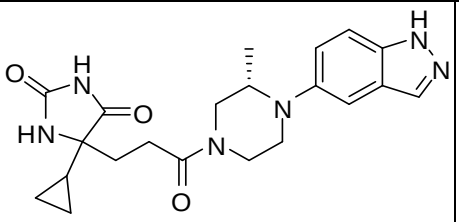
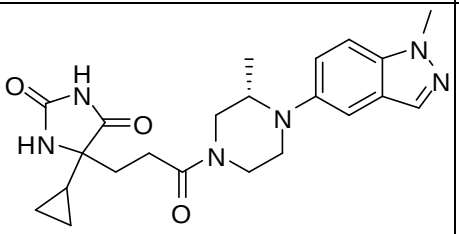
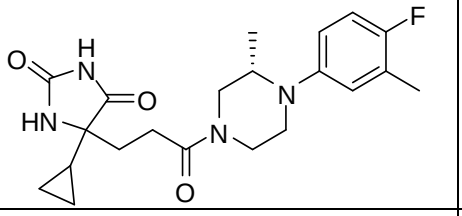
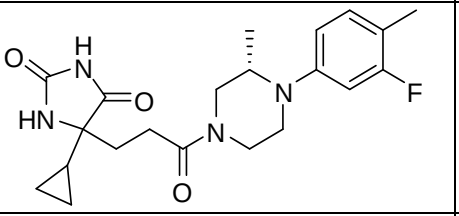
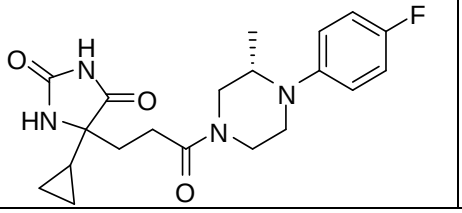
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
269	 trans	456	456 - 458	H2	Int 159 + Int 200
270		449	449 - 451	H2	Int 162 + Int 244
271	 trans	441	441	H2	Int 165 + Int 245
272	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 245
273		448	449	I6	Cpd 270 + Piridina-3-ácido borónico

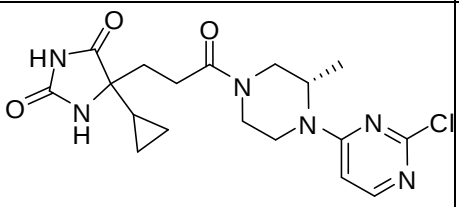
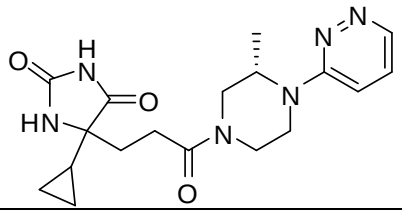
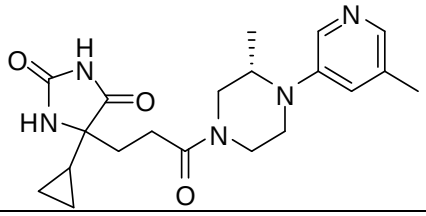
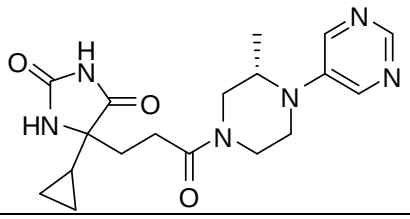
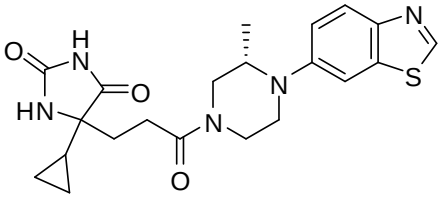
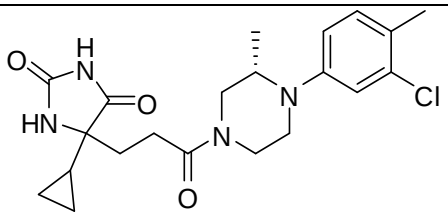
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
274		409	410	H2	Int 162 + Int 257
275	 trans	359	360	H2	Int 165 + Int 221
276	 trans	394	394 - 936	H2	Int 165 + Int 215
277	 trans	377	378	H2	Int 165 + Int 214
278		357	358	H2	Int 162 + 1-(4-piridil) piperazina

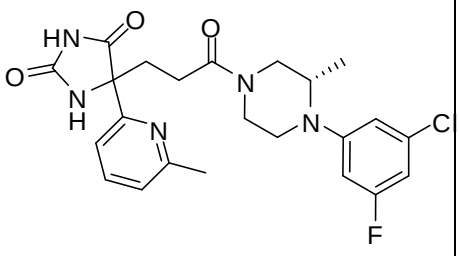
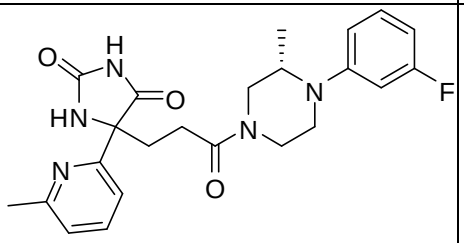
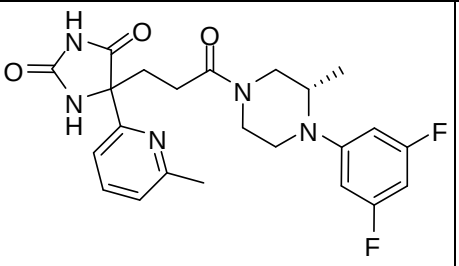
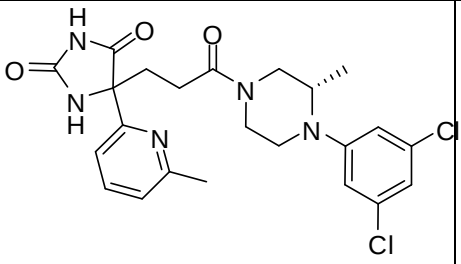
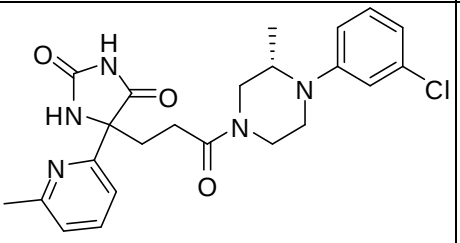
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
279  trans		445	445 - 447	H2	Int 156 + Int 203
280 		410	411	H1	Int 162 + Int 249
281 		448	449	I6	Cpd 270 + Piridina-4-ácido borónico
282 		437	437	I6	Cpd 270 + Pirazola-4-ácido borónico

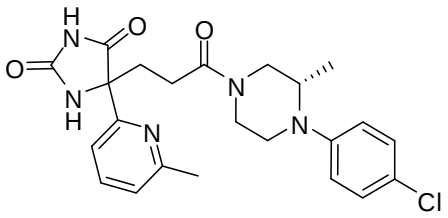
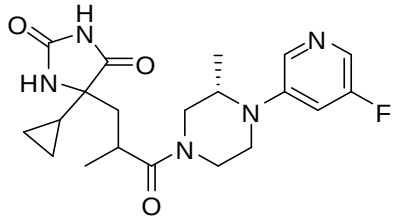
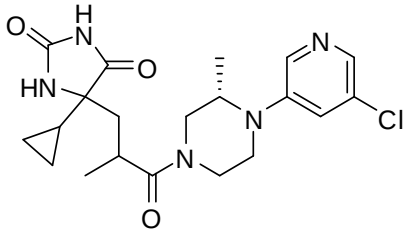
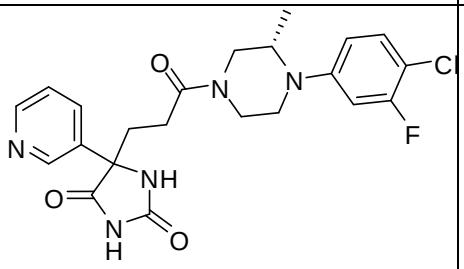
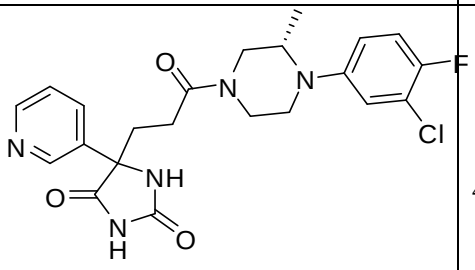
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
283		451	451	I6	Cpd 270 + 1-Metil-1H-pirazola-4-ácido borónico
284		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 226
285		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 227
286		372	373	H1	Int 162 + Int 228
287		474	474 - 476	F	Int 059
288		460	460 - 462	F	Int 060

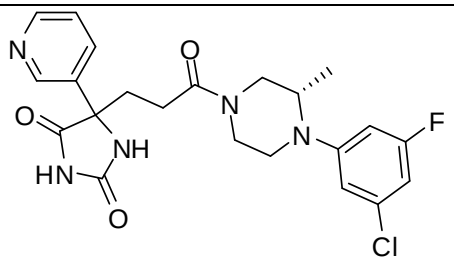
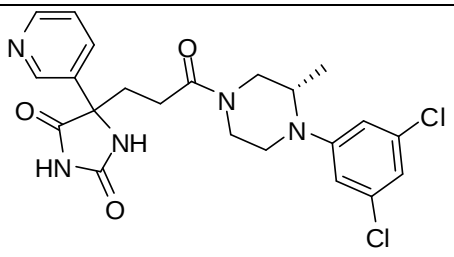
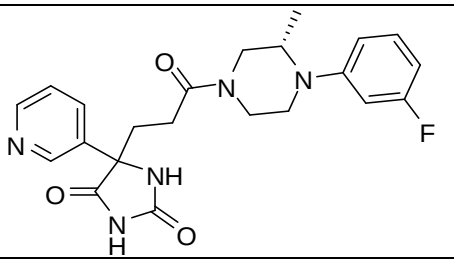
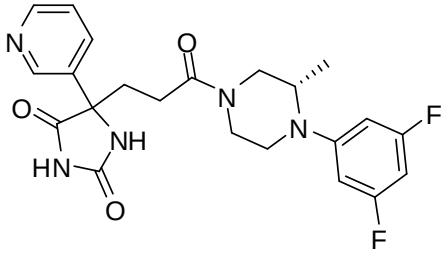
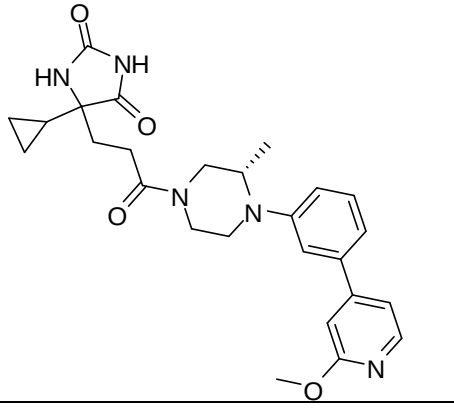
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
289		422	422	H1	Int 162 + Int 250
290		424	425	H1	Int 162 + Int 251
291		424	425	H1	Int 162 + Int 252
292	 trans	406	407	F	Int 066
293		397	397 - 399	H4	Ácido 3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propiónico + Int 283
294	 trans	392	393	F	Int 057

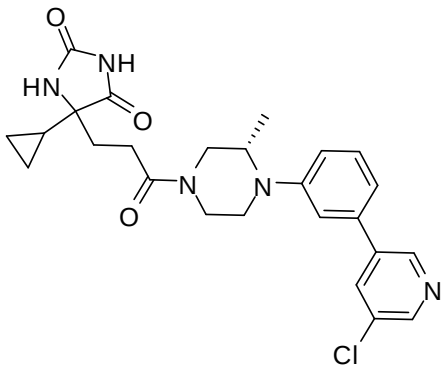
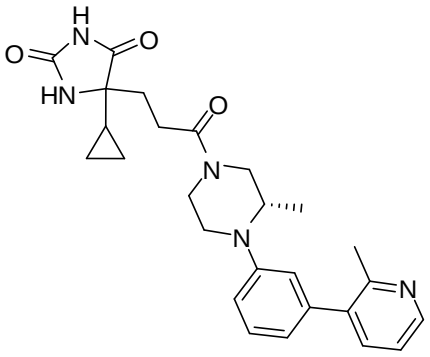
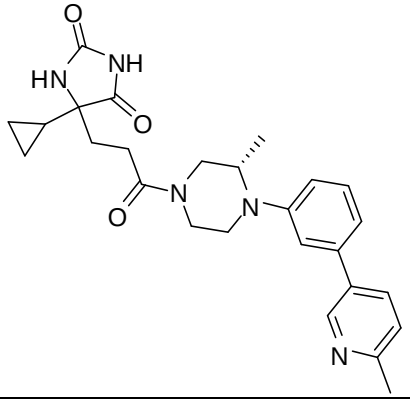
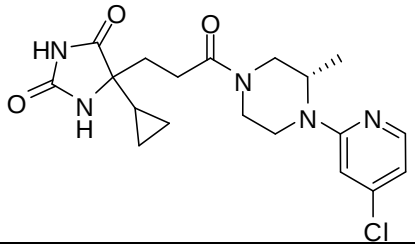
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
295	 trans	427	427 - 429	F	Int 058
296		410	411	H2	Int 162 + Int 258
297		425	425	H2	Int 162 + Int 259
298		402	403	H2	Int 162 + Int 210
299		402	403	H2	Int 162 + Int 224
300		388	389	H2	Int 162 + Int 209

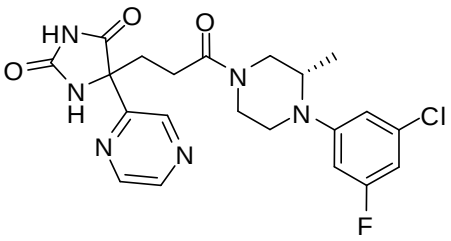
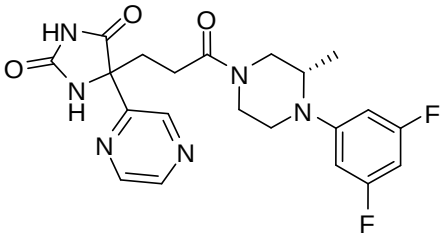
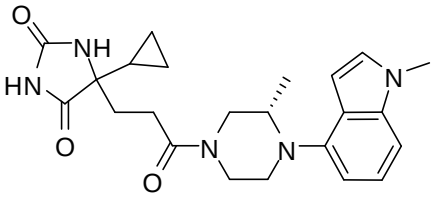
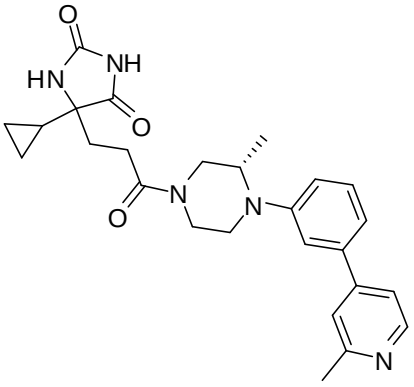
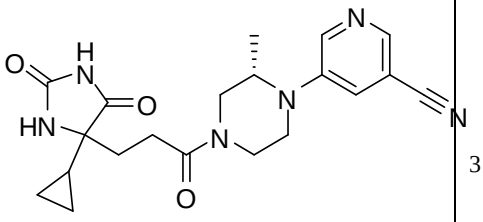
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
301		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 264
302		372	373	2.35	Cpd 285
303		385	386	H2	Int 162 + Int 222
304		372	373	H2	Int 162 + Int 248
305		428	428	H1	Int 162 + Int 253
306		419	419 - 421	H2	Int 162 + Int 225

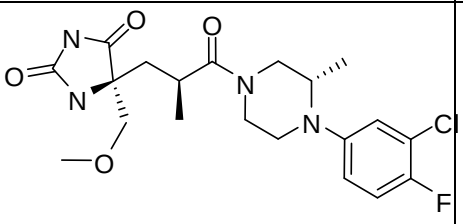
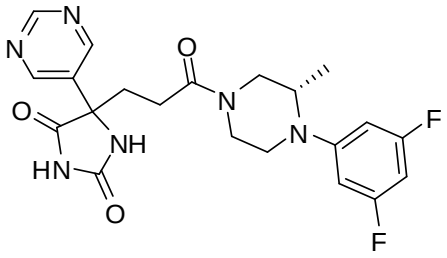
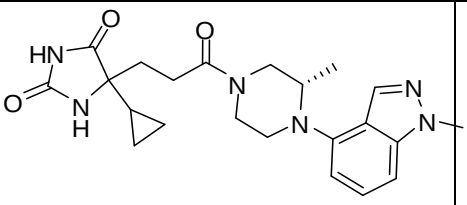
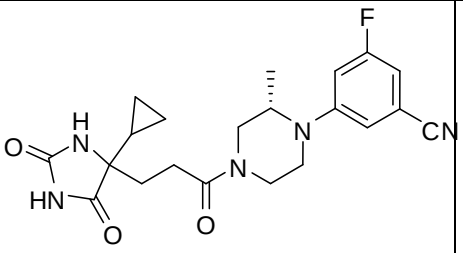
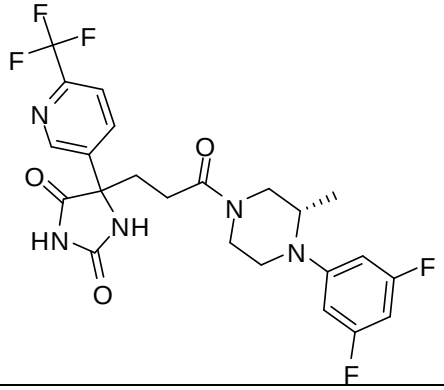
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
307		474	474 - 476	H1	Int 166 + Int 206
308		439	440	H1	Int 166 + Int 202
309		457	458	H1	Int 166 + Int 207
310		490	490 - 492	H1	Int 166 + Int 197
311		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 200

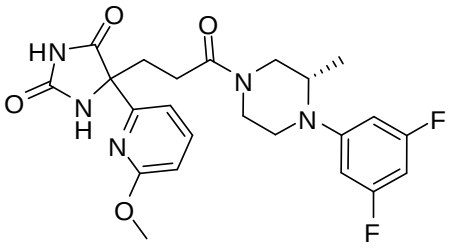
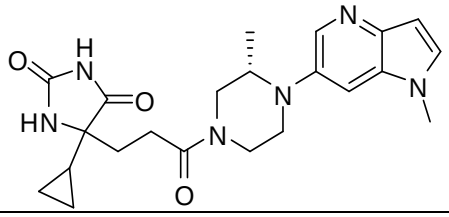
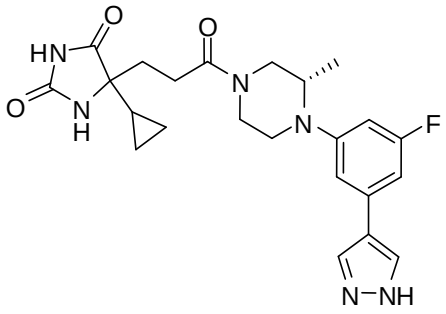
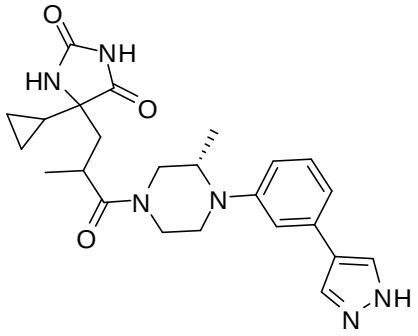
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
312		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 205
313	 trans	403	404	H2	Int 164 + Int 214
314	 trans	420	420 - 422	H2	Int 164 + Int 215
315		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 213
316		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 198

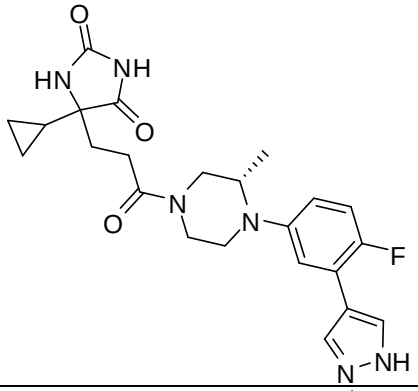
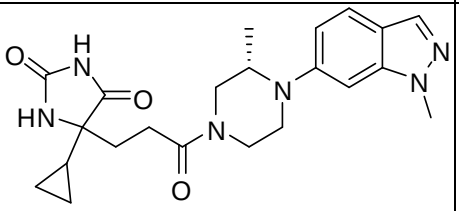
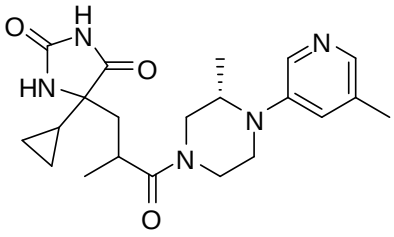
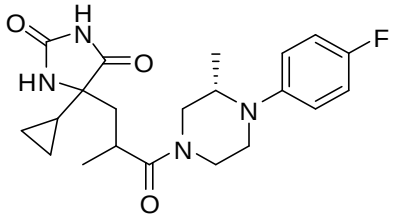
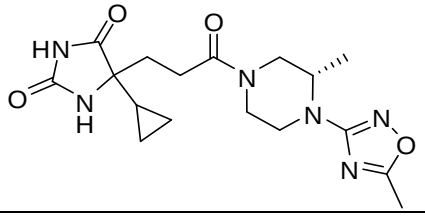
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
317		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 206
318		476	476 - 478	H2	Int 132 + Int 197
319		425	426	H2	Int 132 + Int 202
320		443	444	H2	Int 132 + Int 207
321		478	479	I6	Cpd 270 + 2-Metoxipiridina-4-ácido borónico

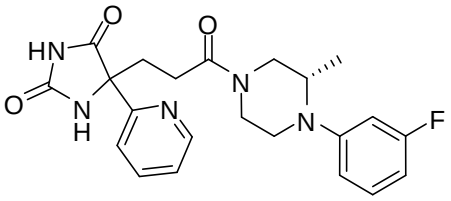
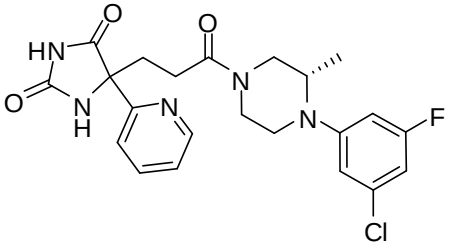
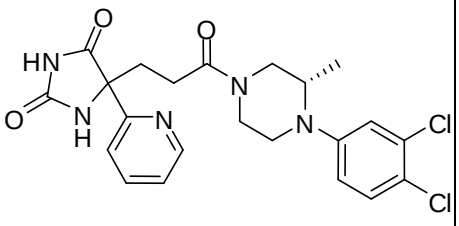
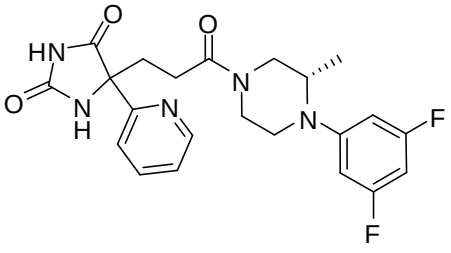
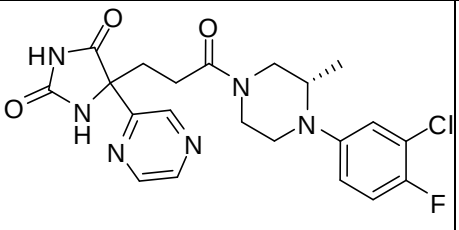
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
322		482	482 - 484	I6	Cpd 270 + 5-Cloropiridina-3-ácido borónico
323		462	462	I6	Cpd 270 + 2-Metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-piridina
324		462	462	I6	Cpd 270 + 2-metil-5-piridinilácido borónico
325		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 229

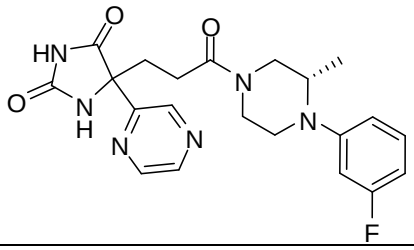
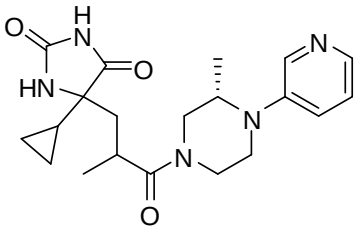
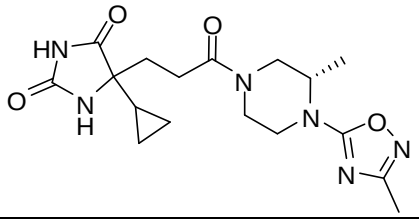
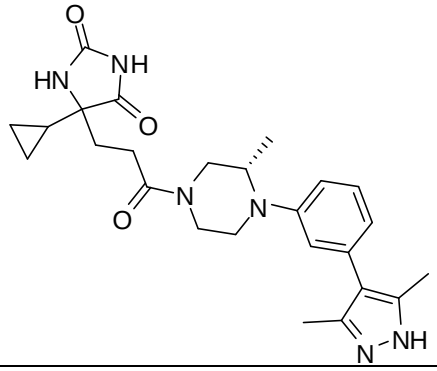
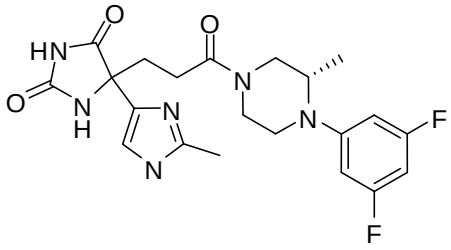
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
326		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 206
327		444	445	H2	Int 142 + Int 207
328		424	424	H1	Int 162 + Int 254
329		462	462	I6	Cpd 270 + 2-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-piridina
330		396	397	H2	Int 162 + Int 223

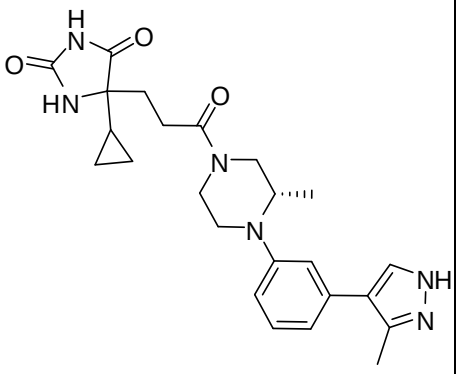
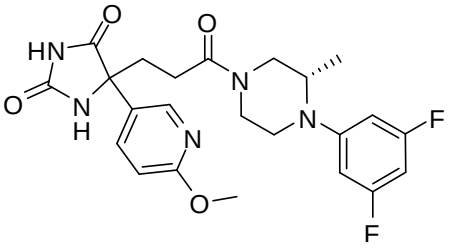
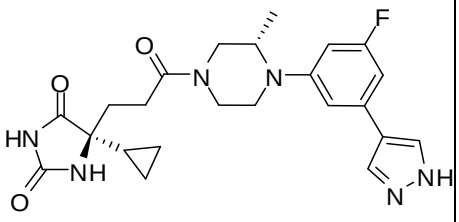
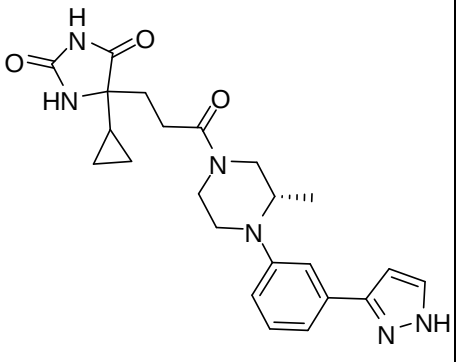
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
331		441	441 - 443	2.12	Cpd 406
332		444	445	H2	Int 182 + Int 207
333		425	425	H2	Int 162 + Int 230
334		413	414	H1	Int 162 + Int 255
335		511	512	F	Int 072

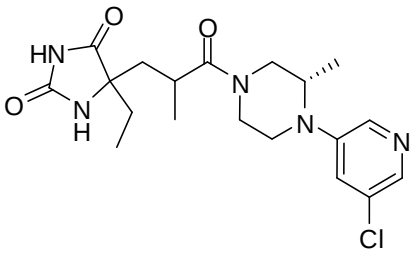
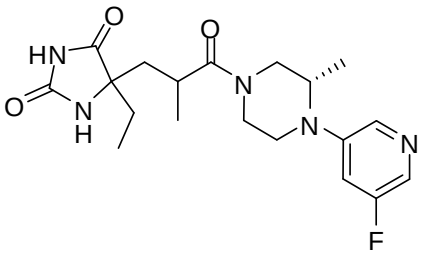
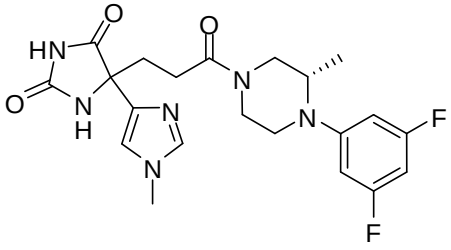
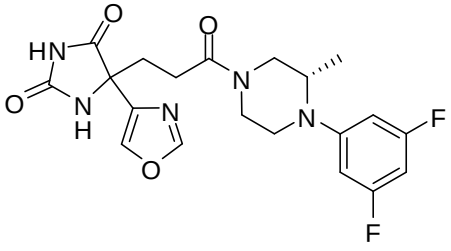
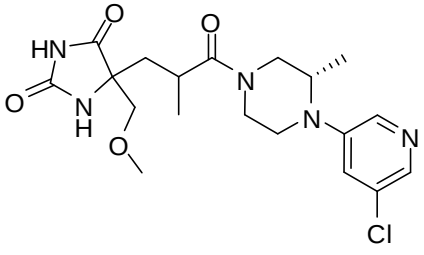
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
336		473	474	F	Int 070
337		425	425	H2	Int 162 + Int 231
338		455	455	H2	Int 162 + Int 232
339	 trans	451	451	H2	Int 164 + Int 233

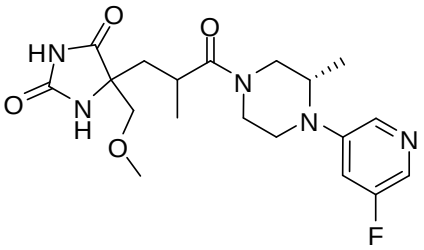
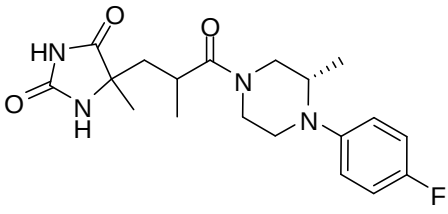
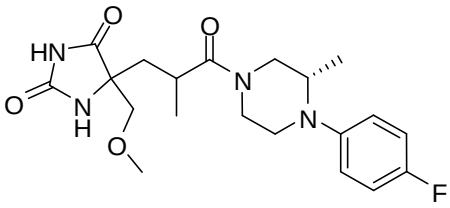
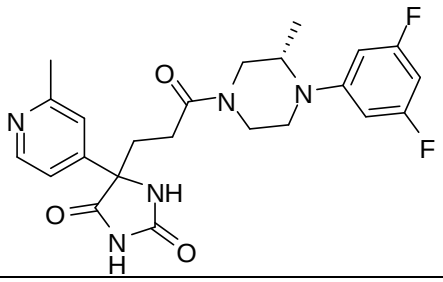
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
340		455	455	H2	Int 162 + Int 234
341		425	425	H2	Int 162 + Int 239
342	 trans	399	400	H2	Int 164 + Int 222
343	 trans	402	403	H2	Int 164 + Int 209
344		376	377	H2	Int 162 + Int 237

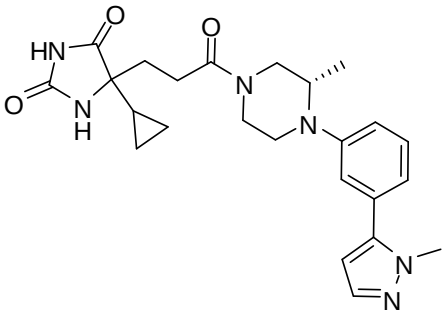
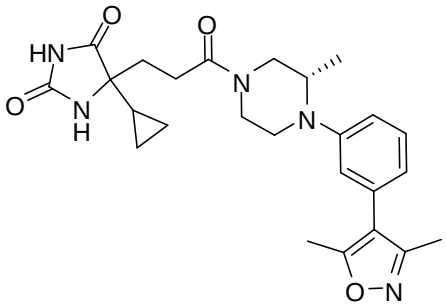
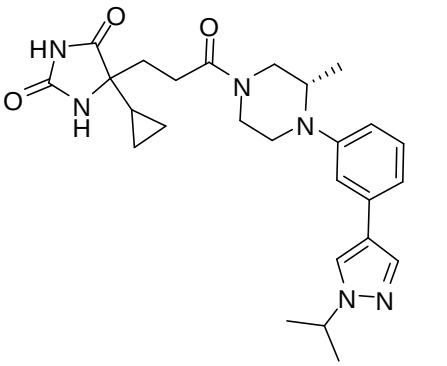
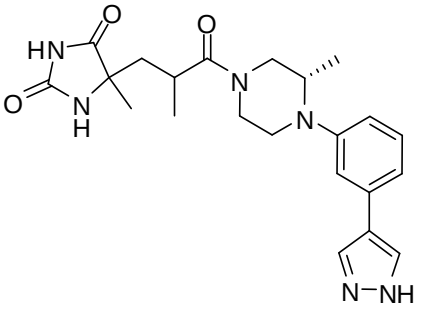
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
345		425	426	F	Int 103
346		460	460 - 462	F	Int 104
347		476	476 - 478	F	Int 105
348		443	444	F	Int 106
349		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 198

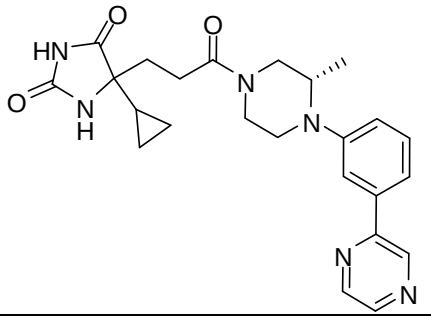
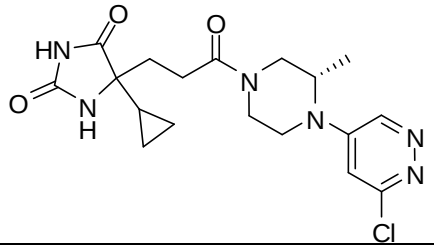
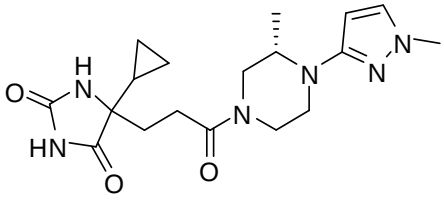
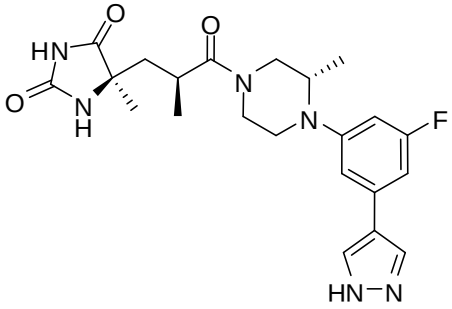
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
350		426	427	H2	Int 142 + Int 202
351	 trans	385	386	H2	Int 164 + Int 221
352		376	377	H2	Int 162 + Int 238
353		465	466	I6	Cpd 270 + 3,5-dimetilpirazola-4-ácido borónico, pinacol ester
354		446	447	F	Int 012

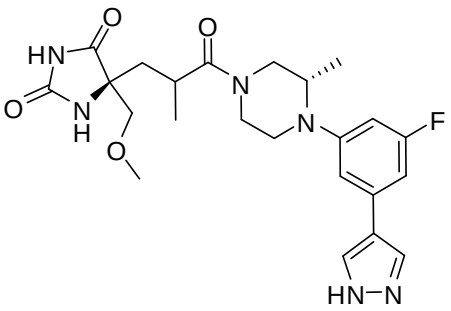
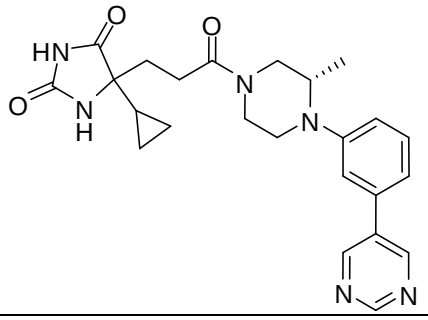
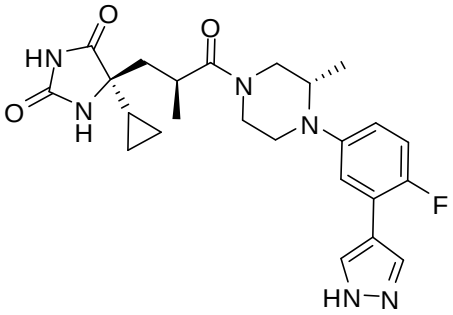
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
355		451	452	I6	Cpd 270 + 3-metil-1H-pirazola-4-ácido borónico pinacol ester
356		473	474	F	Int 024
357		455	455	H2	Int 163 + Int 232
358		437	438	I6	Cpd 270 + 1H-pirazola-3-ácido borónico

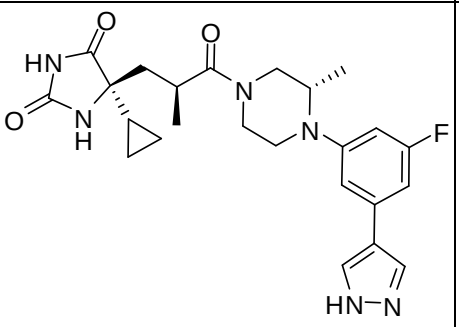
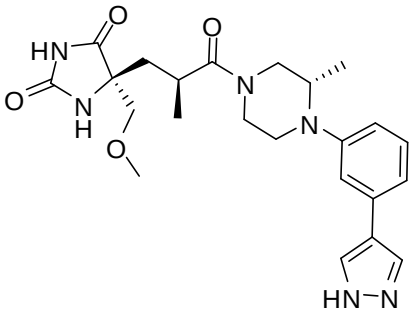
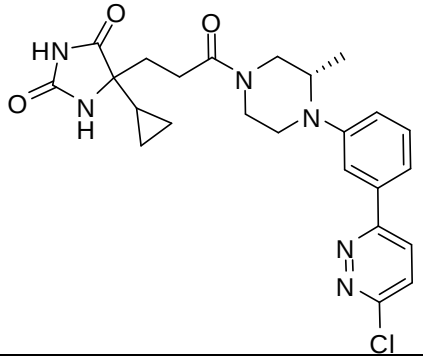
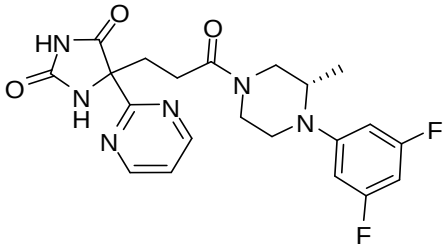
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
359	 trans	408	408	H2	Int 169 + Int 215
360	 trans	391	392	H2	Int 169 + Int 214
361		446	447	F	Int 108
362		433	434	F	Int 107
363	 trans	424	424	H2	Int 156 + Int 215

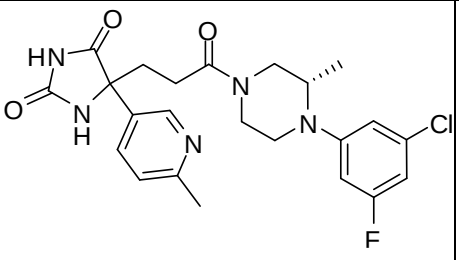
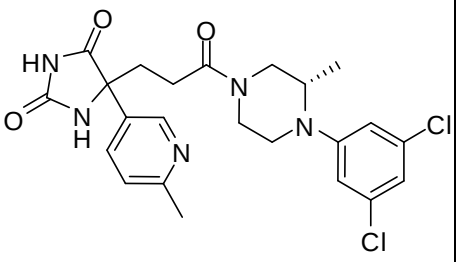
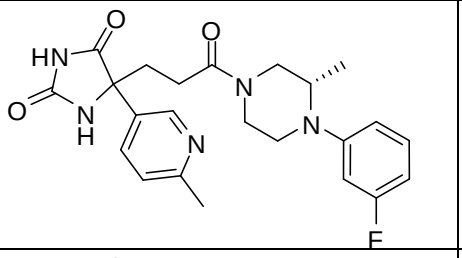
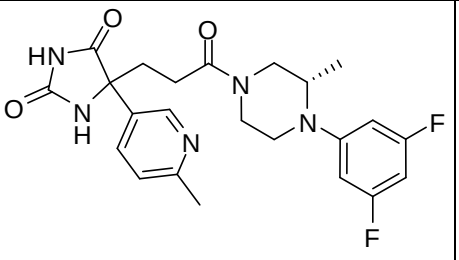
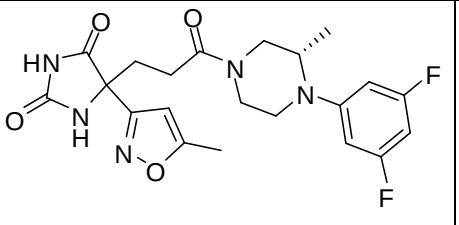
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
364	 trans	407	408	H2	Int 156 + Int 214
365	 trans	376	377	H2	Int 165 + Int 209
366	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 209
367		457	458	F	Int 073

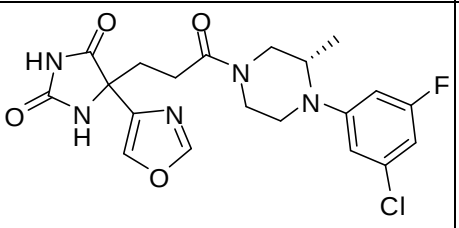
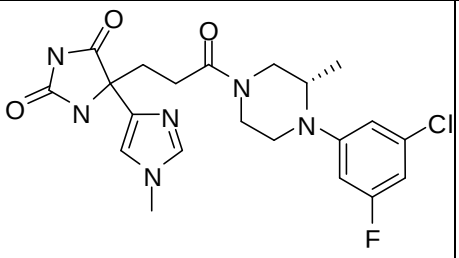
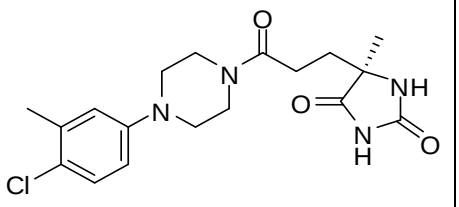
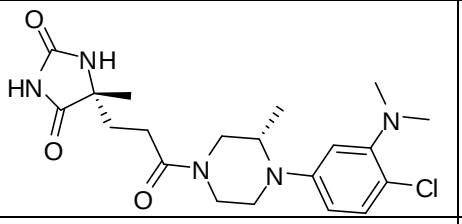
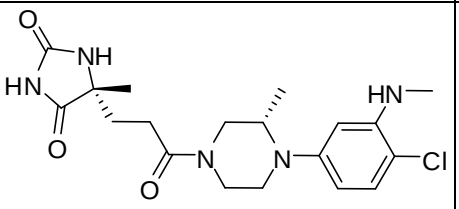
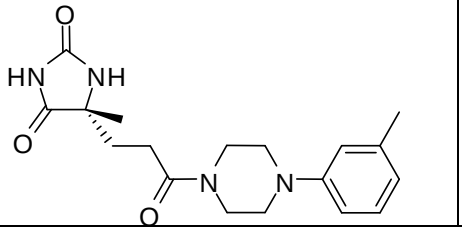
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
368		451	451	I6	Cpd 270 + 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazola
369		466	466	I6	Cpd 270 + 3,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-isOxazola
370		479	479	I6	Cpd 270 + 1-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazola
371	 trans	425	425	H2	Int 165 + Int 233

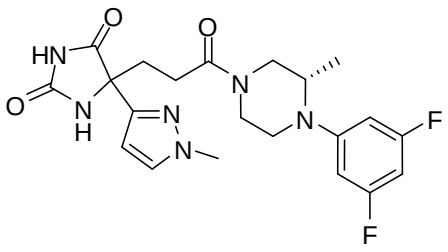
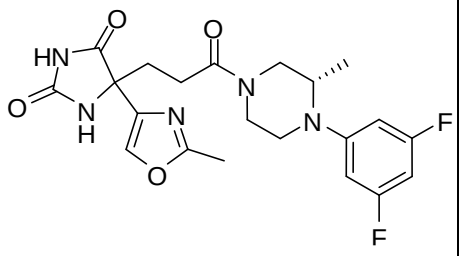
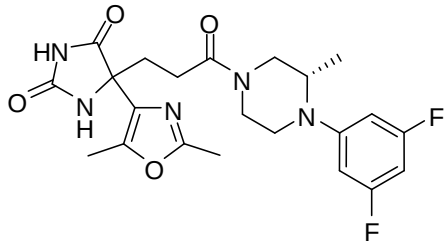
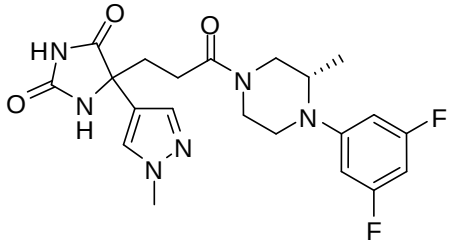
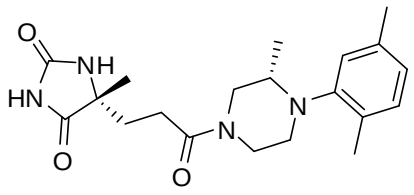
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
372		449	449	I5	Cpd 270 + 2-Iodo-pirazina
373		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 263
374		374	375	H1	Int 162 + Int 256
375	 trans	442	443	H4	Int 165 + Int 232

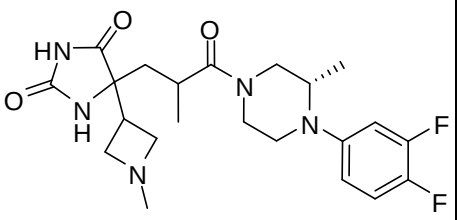
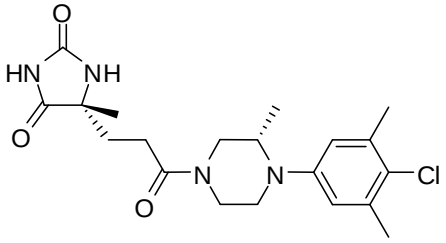
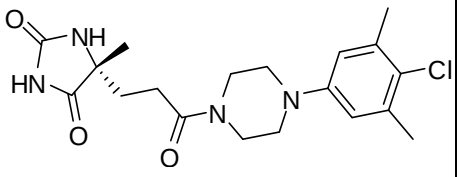
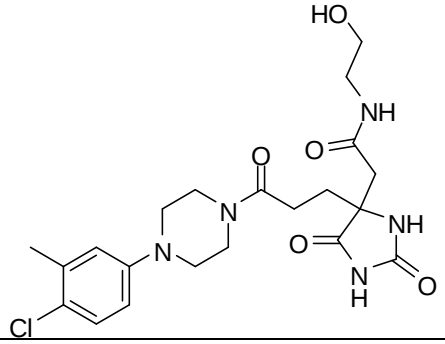
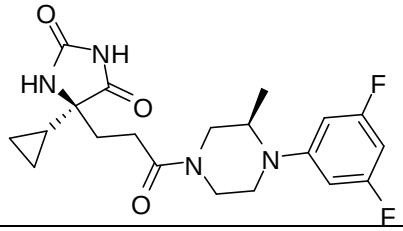
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
376	 trans	473	473	H4	Int 156 + Int 232
377		449	449	I5	Cpd 270 + 5-Bromo-pirimidina
378	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 234

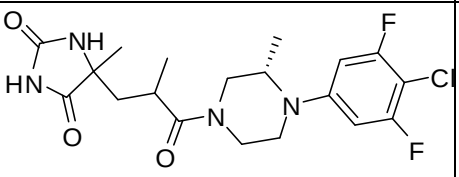
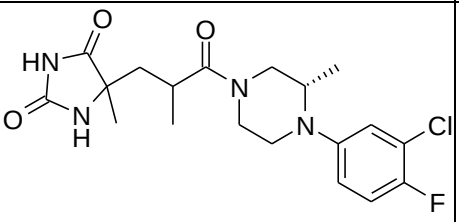
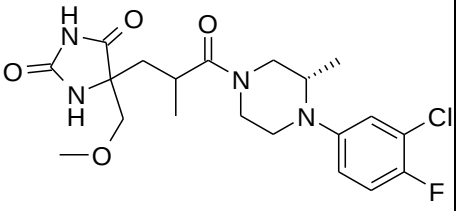
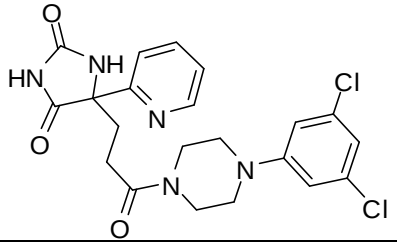
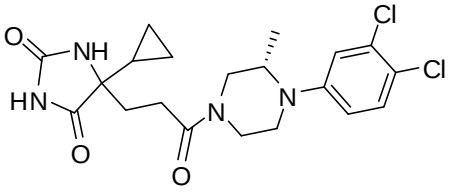
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
379	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 232
380	 trans	455	455	H4	Int 156 + Int 233
381		483	483	I5	Cpd 270 + 3-Cloro-6-iodo-piridazina
382		444	445	H2	Int 139 + Int 207

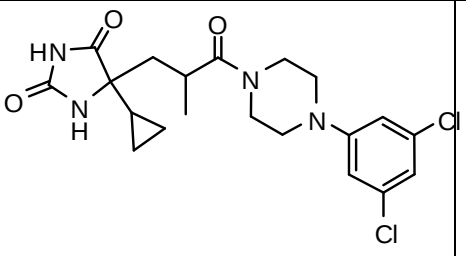
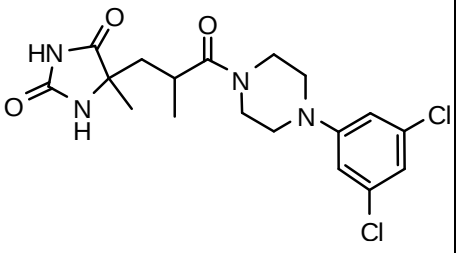
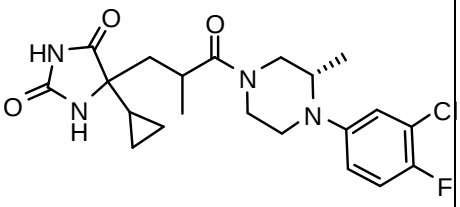
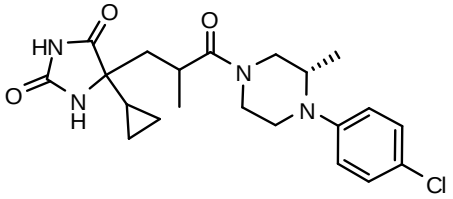
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
383		474	474	H2	Int 174 + Int 206
384		490	490 - 492	H2	Int 174 + Int 197
385		439	440	H2	Int 174 + Int 202
386		457	458	H2	Int 174 + Int 207
387		447	448	F	Int 079

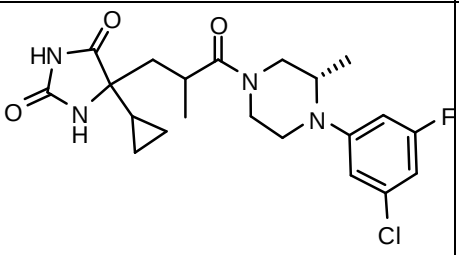
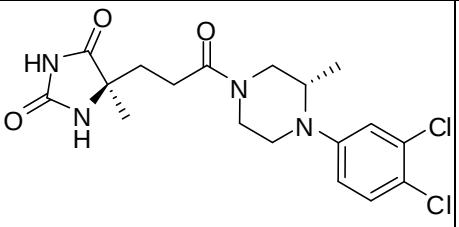
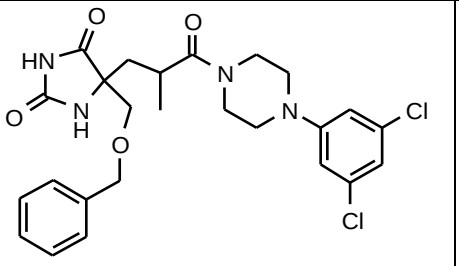
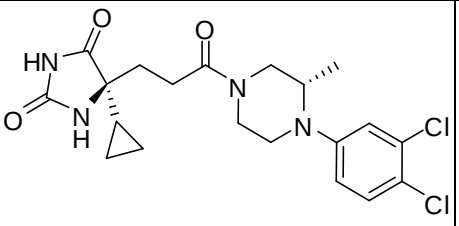
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
388		450	450 - 452	F	Int 085
389		463	463 - 465	H1	Int 179 + Int 206
390		379	379 - 381	H2	Int 172 + Int 284
391		422	422 - 424	H2	Int 172 + Int 192
392		408	408 - 410	H2	Int 172 + Int 193
393		344	345	H2	Int 172 + Int 194

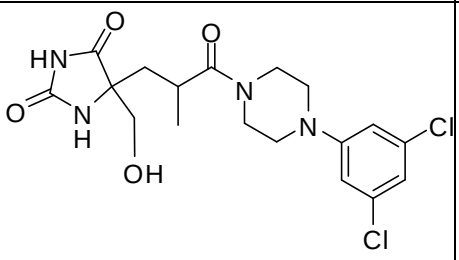
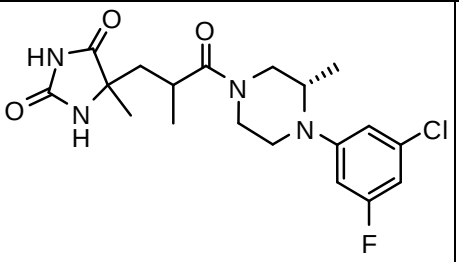
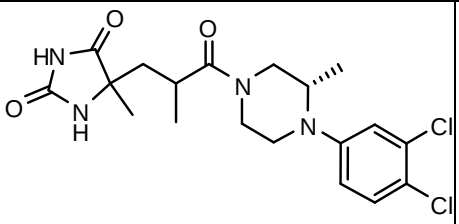
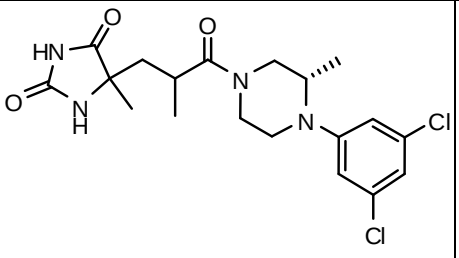
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
394		446	447	F	Int 022
395		447	448	F	Int 023
396		461	462	F	Int 115
397		446	447	F	Int 114
398		372	373	H2	Int 172 + Int 195

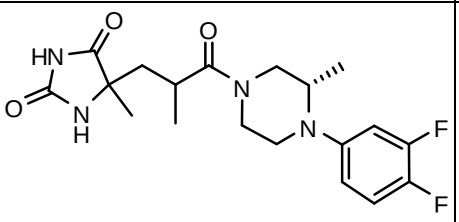
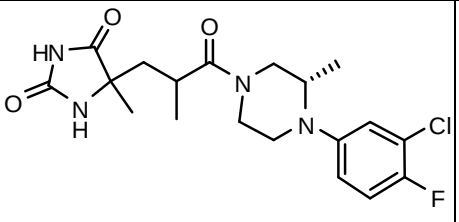
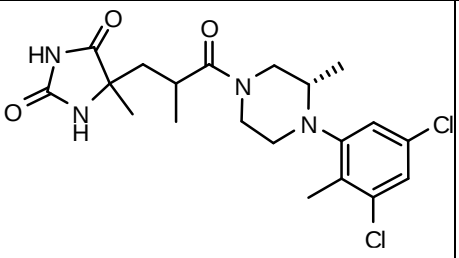
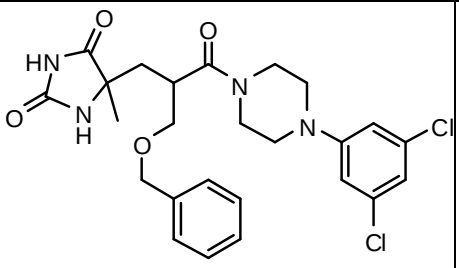
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
399	 trans	450	450	2.7	Cpd 247
400		407	407 - 409	H2	Int 172 + Int 280
401		393	393 - 395	H2	Int 172 + Int 278
402		466	466 - 468	2.8	Int 116
403		406	407	H1	Int 163 + Int 276

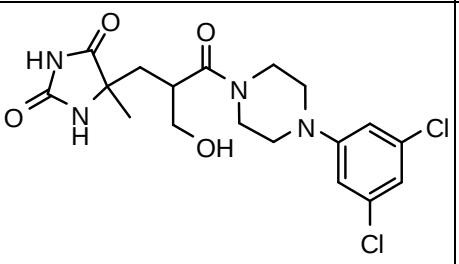
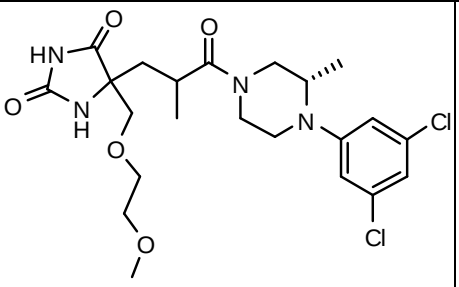
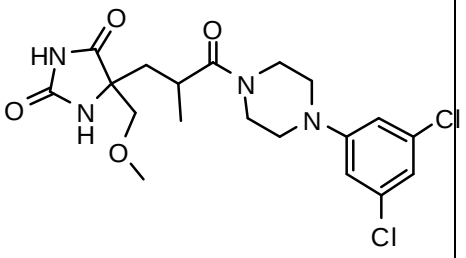
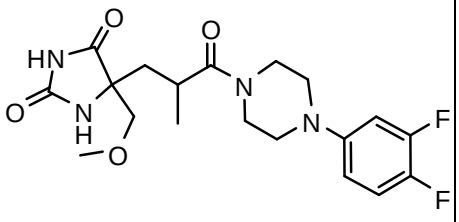
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
404	 trans	429	429	H2	Int 165 + Int 277
405	 trans	410	411	H2	Int 165 + Int 229
406	 trans	441	441 - 443	H2	Int 156 + Int 229
407		462	462-464	F	Int 291
408		439	439-441	H1	Int 162 + Int 201

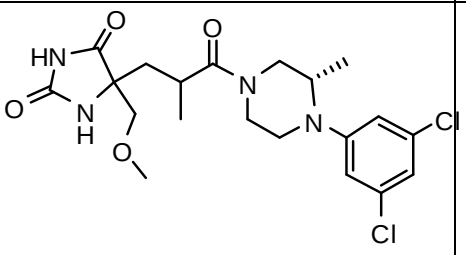
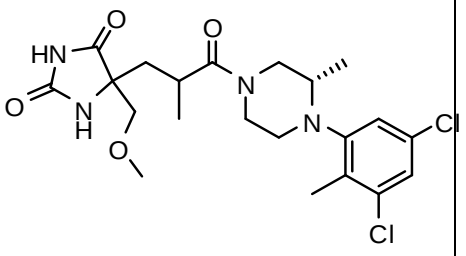
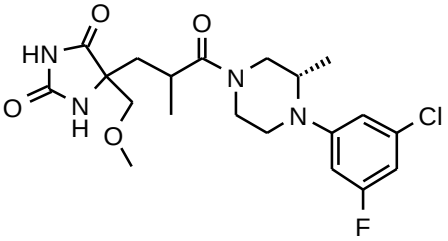
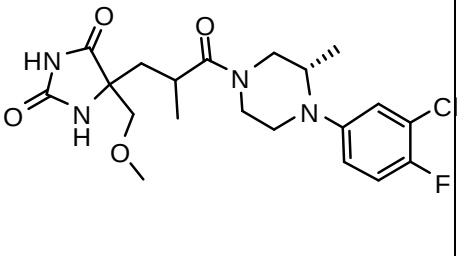
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
409	 trans	439	439.38-441.37	F	Int 046
410	 trans	413	413.36-415.36	F	Int 292
411	 trans	437	437-439	F	Int 050
412	 trans	419	419.45-421.42	F	Int 051

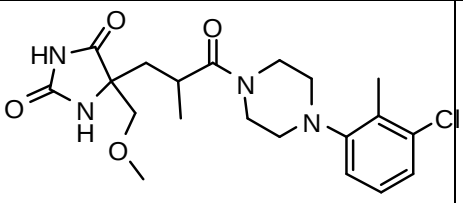
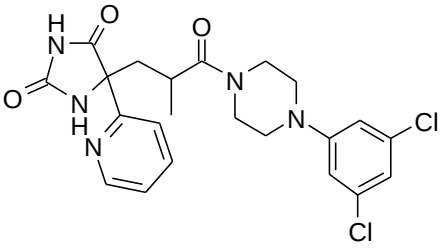
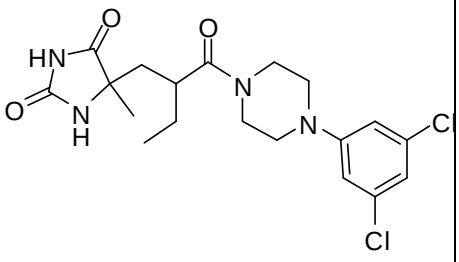
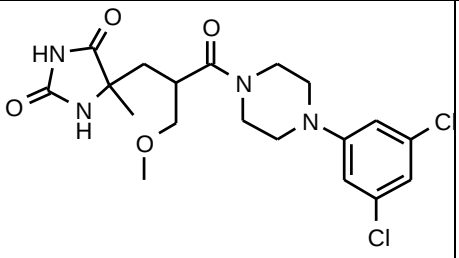
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
413	 trans	437	437-439	F	Int052
414		413	413-415	H1	Int 172 + Int 201
415	 trans	519	519-521	F	Int 293
416		439	439-441	H2	Int 163 + Int 201

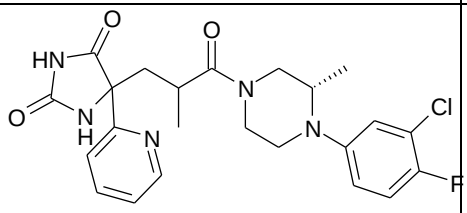
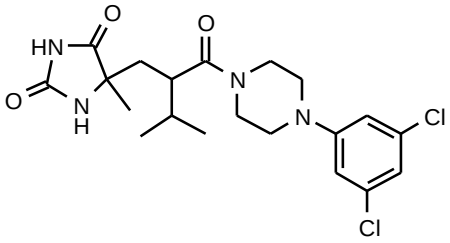
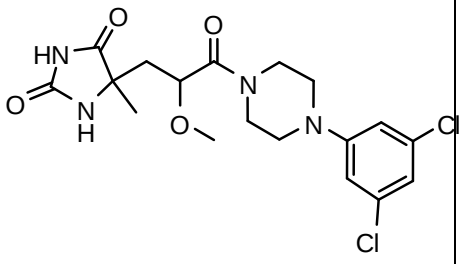
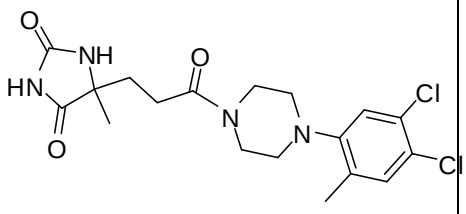
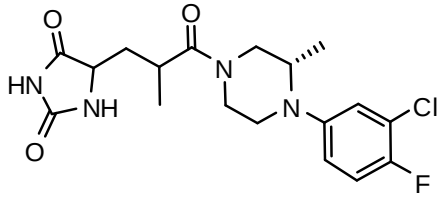
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
417	 trans	429	429-431	I4	Cpd 415
418	 trans	411	411-413	H2	Int 165 + Int 206
419	 trans	427	427-429	H2	Int 165 + Int 201
420	 trans	427	427-429	H2	Int 165 + Int 197

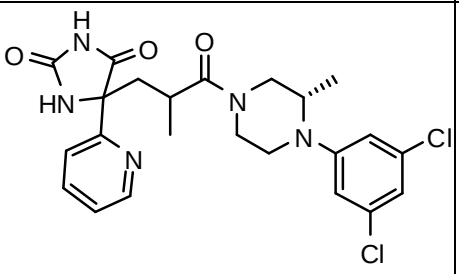
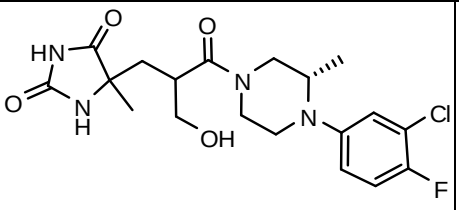
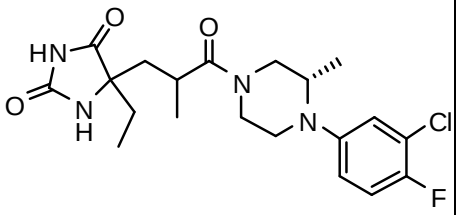
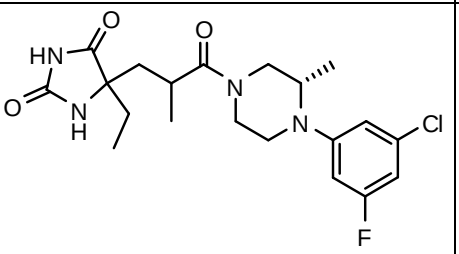
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
421	 trans	394	395	H2	Int 165 + Int 199
422	 trans	411	411-413	H2	Int 165 + Int 198
423	 trans	441	441-443	H2	Int 165 + Int 211
424	 trans	519	519-521	F	Int 294

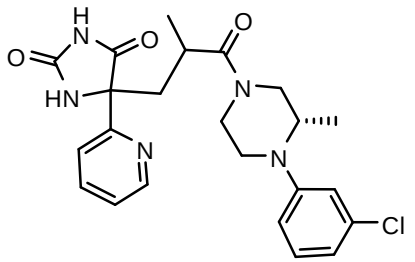
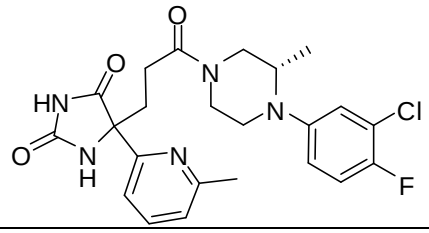
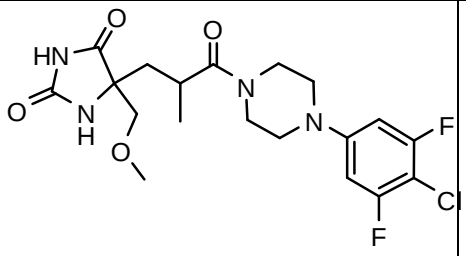
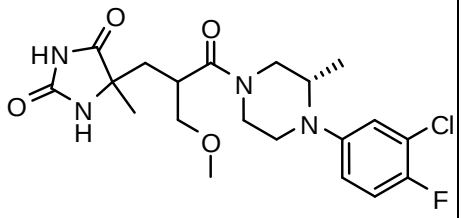
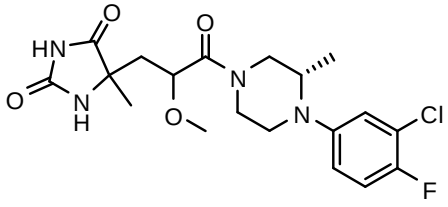
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
425	 trans	429	429-431	I4	Cpd 424
426	 trans	501	501-503	F	Int 063
427	 trans	443	443-445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
428	 trans	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-difluorofenil)piperazina

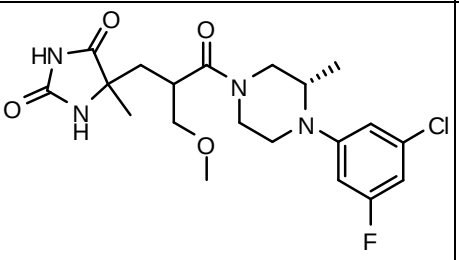
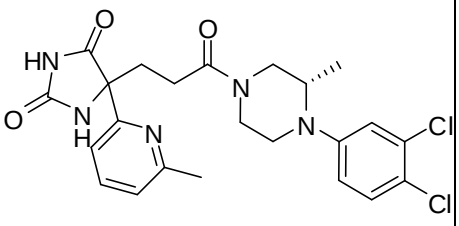
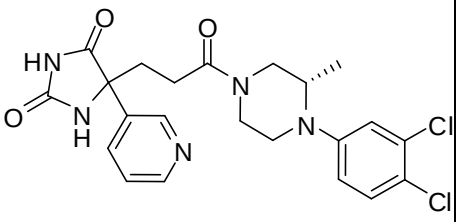
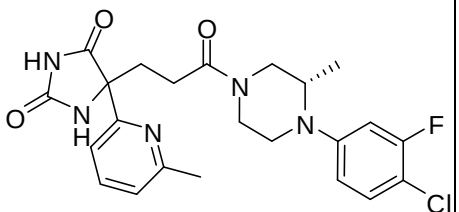
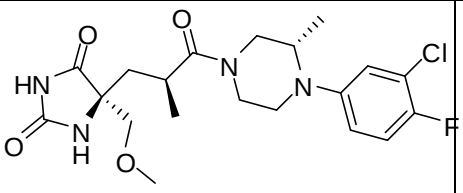
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
429	 trans	457	457-459	H2	Int 156 + Int 197
430	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 211
431	 trans	441	441-443	H2	Int 156 + Int 206
432	 trans	441	441-443	H2	Int 156 + Int 198

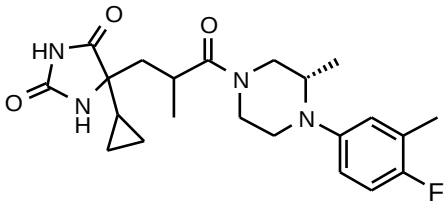
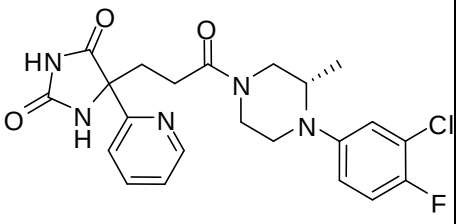
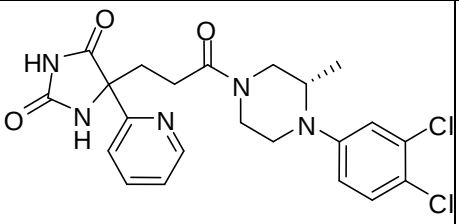
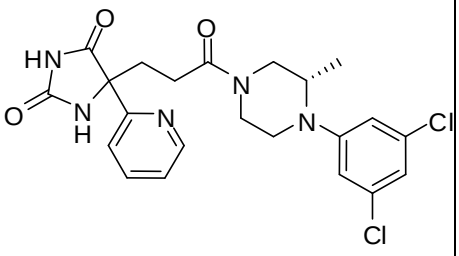
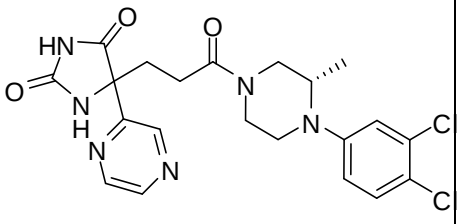
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
433	 trans	423	423-425	H2	Int 156 + Int 196
434	 trans	476	476-478	H2	Int 159 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazina
435	 trans	427	427-429	F	Int 061
436	 trans	443	443-445	F	Int 295

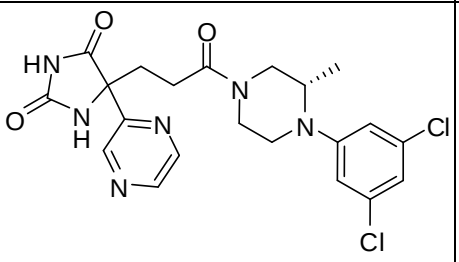
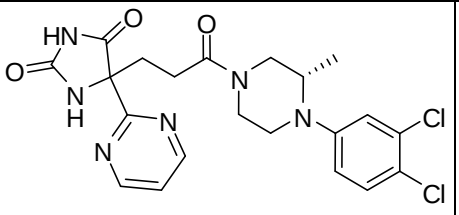
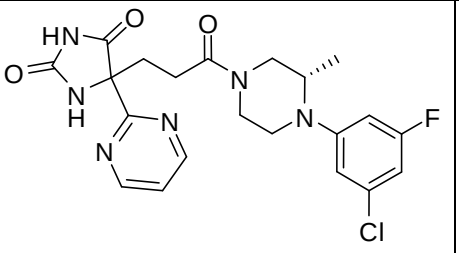
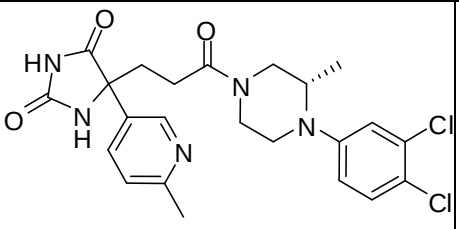
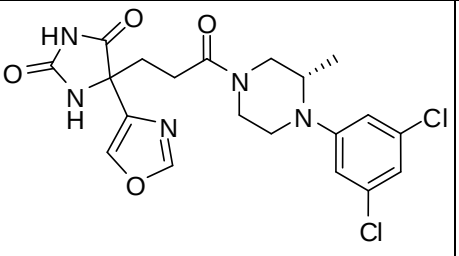
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
437	 trans	474	474	H2	Int 159 + Int 198
438		441	441-443	F	Int 296
439	 trans	429	429-431	F	Int 298
440		413	412-414-416	H2	3-(4-Metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl) ácido propiónico + Int 279
441	 trans	397	397-399	H2	Int 151 + Int 198

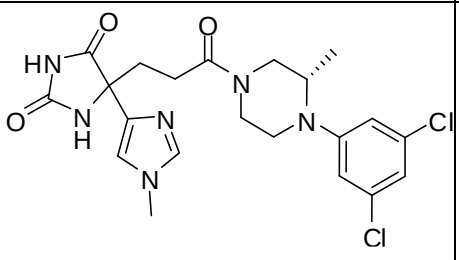
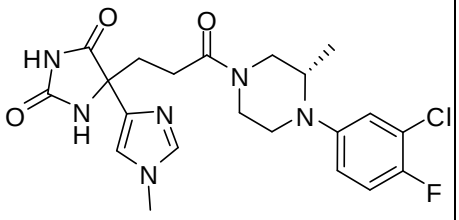
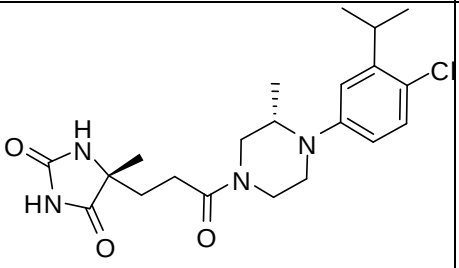
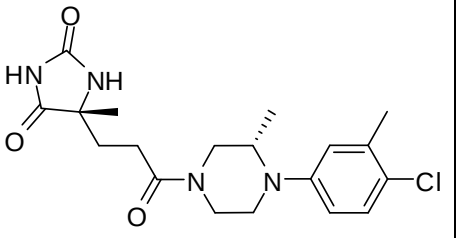
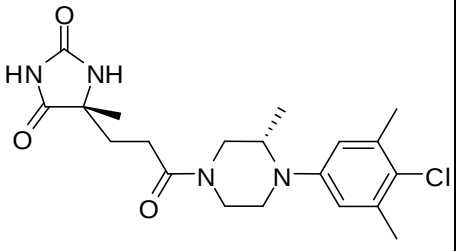
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
442	 trans	490	490-492	H2	Int 159 + Int 197
443	 trans	427	427-429	I4	Int 299
444	 trans	425	425-427	H2	Int 169 + Int 198
445	 trans	425	425-427	H2	Int 169 + Int 206

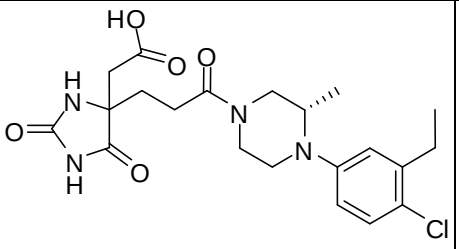
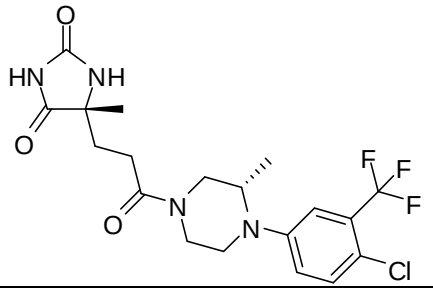
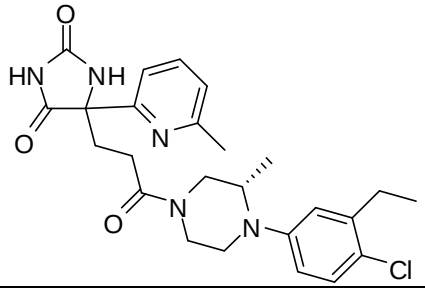
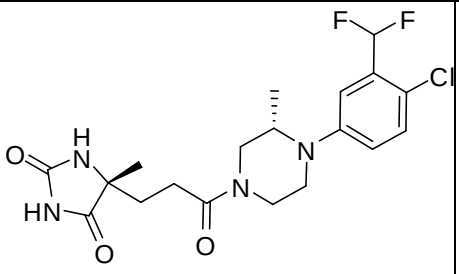
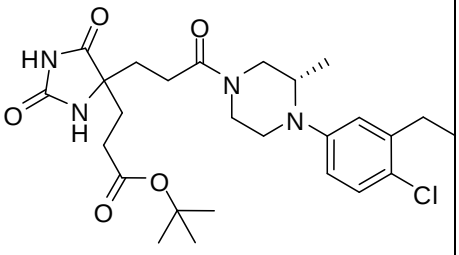
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
446	 trans	456	456-458	H2	Int 159 + Int 200
447		474	474-476	F	Int 300
448	 trans	445	445-447	H2	Int 156 + Int 203
449	 trans	441	441-443	F	Int 302
450	 trans	427	427-429	F	Int 304

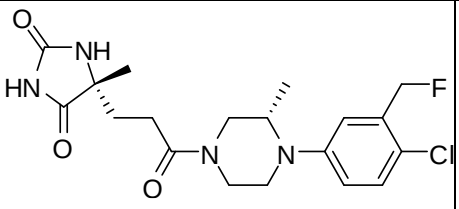
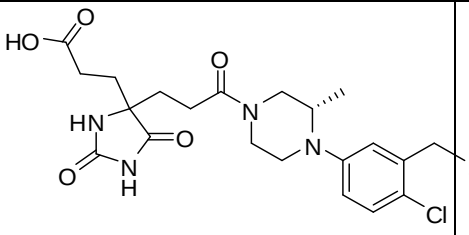
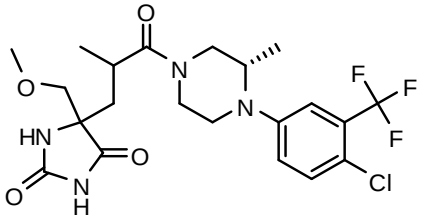
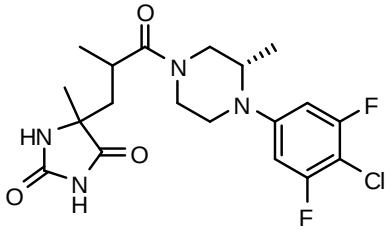
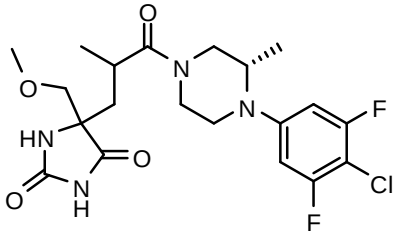
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
451	 trans	441	441-443	F	Int 306
452		490	490-492	H1	Int 166 + Int 201
453		476	476-478	H2	Int 132 + Int 201
454		474	474-476	H1	Int 166 + Int 213
455		441	441-443	2.40	Cpd 432

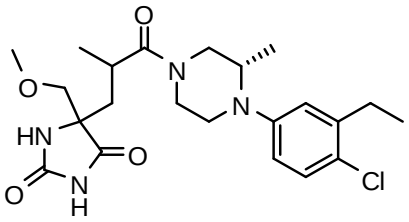
Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
456	 trans	417	417	H2	Int 164 + Int 210
457		460	460-462	F	Int 307
458		476	476-478	F	Int 105
459		476	476-478	F	Int 308
460		477	477-479	H2	Int 142 + Int 201

Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
461		477	477	H2	Int 142 + Int 197
462		477	477-479	H2	Int 139 + Int 201
463		461	461-463	H2	Int 139 + Int 206
464		490	490-492	H2	Int 174 + Int 201
465		466	466-468	F	Int 309

Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
466		479	479-481	H1	Int 179 + Int 197
467		463	463-465	H1	Int 179 + Int 198
468		421	421-423	H2	Int 172 + Int 310
469		393	393-395	H2	Int 172 + Int 311
470		407	407-409	H2	Int 172 + Int 280

Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
471		451	451-453	2.38	Int 315
472		447	447-449	H2	Int 172 + Int 314
473		484	484-486	H2	Int 166 + Int 312
474		429	429-431	H2	Int 172 + Int 316
475		521	521-523	F	Int 317

Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
476		411	411	H2	Int 172 + Int 319
477		465	465-467	2.39	Cpd 475
478	 trans	491	491	H2	Int 156 + Int 314
479	 Trans	429	429	H2	Int 165 + Int 320
480	 Trans	459	459	H2	Int 156 + Int 320

Cpd	Estructura	MW	Ms'd	Mtd	SM
481	 Trans	451	451	H2	Int 156 + Int 312

----- Tabla IV.- NMR de los compuestos ilustativos del invento.----------

Cpd	NMR
003	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.61 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.22 (1H, t), 6.97-6.94 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 6.80 (1H, dd), 3.60-3.49 (4H, m), 3.24-3.10 (4H, m), 2.42-2.31 (1H, m), 2.27-2.16 (1H, m), 1.82 (2H, t), 1.27 (3H, s)
006	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.81 (1H, s), 8.69 (1H, s), 7.53-7.48 (2H, m), 7.44-7.38 (2H, m), 7.36-7.31 (1H, m), 7.22 (1H, t), 6.96-6.93 -1H, m), 6.89 (1H, dd), 6.80 (1H, dd), 3.58-3.40 (4H, m), 3.21-3.08 (4H, m), 2.40-2.11 (4H, m)
034	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.60 (1H, s), 7.70 (1H, m), 7.22 (1H, t), 6.98-6.94 (1H, m), 6.90 (1H, dd), 6.80 (1H, dd), 3.60-3.49 (4H, m), 3.25-3.10 (4H, m), 2.47-2.36 (1H, m), 2.33-2.21 (1H, m), 2.00-1.89 (2H, m), 1.14-1.05 (1H, m), 0.50-0.41 (1H, m), 0.41-0.27 (2H, m), 0.15-0.06 (1H, m)
049	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.61 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.35 (1H, t), 6.97 (1H, dd), 6.79 (1H, dd), 3.59-3.47 (4H, m), 3.27-3.10 (4H, m), 2.42-2.31 (1H, m), 2.27-2.15 (1H, m), 1.81 (2H, t), 1.27 (3H, s)

Cpd	NMR
052	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.40 (1H, s), 7.04 (1H, t), 6.92 (1H, dd), 6.79-6.74 (1H,m), 6.15 (1H, s), 3.82-3.68 (2H, m), 3.64-3.54 (2H, m), 3.12-3.03 (4H, m), 2.41-2.35 (2H, m), 2.25-2.08 (2H, m), 1.48 (3H, s)
054	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.63 (1H, s), 7.85 (1H, s), 6.94 (2H, d), 6.87 (1H, t), 3.58-3.46 (4H, m), 3.30-3.16 (4H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.20-2.09 (1H, m), 1.96-1.75 (3H, m), 0.89 (3H, d), 0.81 (3H, d)
059	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.56 (1H, s), 7.22 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.30 (1H, s), 3.83-3.75 (1H, m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.63-3.50 (4H, m), 3.48-3.42 (2H, m), 2.39 (2H, t), 2.25-2.08 (2H, m), 1.48 (3H, s)
067	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.61 (1H, s), 7.91 (1H, m), 7.41 (1H, d), 7.14 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 3.62-3.46 (4H, m), 3.26-3.10 (4H, m), 2.43-2.30 (1H, m), 2.26-2.15 (1H, m), 1.81 (2H, t), 1.27 (3H, s)
088	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.0 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.57 (1H, dd), 7.94-7.89 (1H, m), 7.56 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 6.82-6.76 (2H, m), 3.60-3.43 (4H, m), 2.84-2.68 (4H, m), 2.42-2.16 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.20 (3H, s)
113	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.60 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.26 (1H, q), 7.02 (1H, ddd), 6.79-6.69 (1H, m), 3.62-3.47 (4H, m), 3.19-3.01 (4H, m), 2.48-2.34 (1H, m), 2.34-2.19 (1H, m), 2.00-1.87 (2H, m), 1.15-1.03 (1H, m), 0.51-0.25 (3H, m), 0.15-0.03 (1H, m)

Cpd	NMR
181	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.59 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.39-7.12 (5H, m), 6.94 (2H, s), 6.88 (1H, s), 3.74-3.62 (2H, m), 3.59-3.42 (4H, m), 3.29-3.12 (4H, m), 2.75-2.67 (2H, m), 2.40-2.27 (1H, m), 2.25-2.20 (2H, m), 1.88-1.69 (2H, m)
188	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.66 (1H, s), 7.92 (1H, s), 6.95 (2H, d), 6.88 (1H, t), 3.59-3.45 (4H, m), 3.30-3.15 (4H, m), 2.77 (1H, d), 2.48 (1H, d), 2.44-2.32 (1H, m), 2.28-2.16 (1H, m), 1.88-1.72 (2H, m), 1.36 (9H, s)
212	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10.61 (1H, s), 7.60 (0.4H, s), 7.56 (0.6H, s), 7.25 (1H, q), 7.02-6.91 (1H, m), 6.74-6.65 (1H, m), 4.24-4.16 (0.6H, m), 4.04-3.97 (0.4H, m), 3.97-3.82 (1.4H, m), 3.75-3.67 (0.6H, m), 3.47-3.38 (0.6H, m), 3.37-3.21 (1.4H, m), 3.16-3.08 (0.4H, m), 3.00-2.73 (2.6H, m), 2.42-2.25 (1H, m), 1.70 (1H, dd), 1.10-0.94 (4H, m), 0.90 (3H, dd), 0.47-0.21 (3H, m), 0.12-(-0.03) (1H, m) Rotamers ratio : 6:4
218	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.71 (1H, s), 6.83 (1H, t), 6.74 (2H, d), 6.20 (1H, br.s), 3.90-3.77 (1H, m), 3.70-3.49 (3H, m), 3.26-3.08 (5H, m), 3.07-2.94 (1H, m), 2.91 (3H, s), 2.73-2.49 (2H, m), 2.35-2.13 (2H, m), 1.85 (1H, d), 1.13 (3H, d)
223	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.66 (1H, s), 7.91 (1H, t), 7.67 (1H, m), 6.95 (2H, s), 6.88 (1H, s), 3.60-3.42 (4H, m), 3.42-3.10 (6H, m), 2.44-2.28 (1H, m), 2.26-2.12 (1H, m), 1.88-1.74 (5H, m)

Cpd	NMR
241	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.9-7.4 (1H, br. s), 7.26 (1H, q), 7.00 (1H, ddd), 6.77-6.70 (1H, m), 3.72-3.41 (4H, m), 3.20-3.00 (4H, m), 2.72-2.61 (1H, m), 2.55-2.45 (1H, m), 2.43-2.34 (1H, m), 2.23 (1H, dd), 1.70-1.50 (3H, m), 0.96 (3H, d)
255	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0.06-0.14 (m, 1H), 0.28-0.40 (m, 2H), 0.42-0.49 (m, 1H), 0.91 (d, 1.5H), 0.97 (d, 1.5H), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.20-2.33 (m, 1H), 2.37-2.52 (m, 1H), 2.81-3.05 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 0.5H), 3.40-3.49 (m, 1.5H), 3.65 (d, 0.5H), 3.80 (d, 0.5H), 4.10 (br. s., 1H), 4.17 (d, 0.5H), 4.29 (d, 0.5H), 6.44 (t, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 7.70 (s, 0.5H), 7.74 (s, 0.5H), 10.61 (br. s., 1H)
281	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (1H, br. s), 8.62 (2H,s), 7.78-7.64 (3H, m), 7.36 (1H, t), 7.24 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.05-6.98 (1H, m), 4.32-4.23 (0.5H, m), 4.20-4.10 (1.5H, m), 3.87-3.78 (0.5H, m), 3.68-3.60 (0.5H, m), 3.54-3.41 (1.5H, m), 3.37-3.30 (0.5H, m), 3.14-2.90 (2H, m), 2.48-2.18 (2H, m), 2.02-1.92 (2H, m), 1.16-1.06 (1H, m), 0.96 (1.5H, d), 0.89 (1.5H, d), 0.50-0.41 (1H, m), 0.41-0.27 (2H, m), 0.15-0.05 (1H, m)
293	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.11 (1H, dd), 6.89 (1H, dd), 3.63-3.53 (4H, m), 2.88-2.76 (4H, m), 2.42-2.34 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.26-2.16 (1H, m), 1.82 (2H, t), 1.27 (3H, s)

Cpd	NMR
302	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (1H, s), 8.56-8.54 (1H, m), 7.78-7.71 (1H, m), 7.39 (1H, dd), 7.20 (1H, d), 4.66-4.52 (1H, m), 4.37-4.28 (0.5H, m), 4.23 (0.5H, d), 4.18-4.05 (1H, m), 3.90-3.83 (0.5H, m), 3.75-3.67 (0.5H, m), 3.45 (0.5H, dd), 3.32-3.13 (1H, m), 3.12-2.95 (1H, m), 2.91-2.80 (0.5H, m), 2.49-2.21 (2H, m), 2.05-1.88 (2H, m), 1.15-1.05 (1H, m), 1.08 (1.5H, d), 1.00 (1.5H, d), 0.50-0.40 (1H, m), 0.40-0.26 (2H, m), 0.14-0.05 (1H, m)
372	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (1H, s), 9.25 (1H, d), 8.71-8.69 (1H, m), 8.60 (1H, d), 7.76-7.70 (1H, t), 7.65-7.61 (1H, m), 7.53 (1H, d), 7.39 (1H, t), 7.09-7.03 (1H, m), 4.33-4.26 (0.5H, m), 4.20-4.11 (1.5H, m), 3.88-3.80 (0.5H, m), 3.70-3.60 (0.5H, m), 3.55-3.36 (2H, m), 3.14-2.90 (2H, m), 2.48-2.20 (2H, m), 2.05-1.91 (2H, m), 1.17-1.03 (1H, m), 0.97 (1.5H, d), 0.90 (1.5H, d), 0.51-0.41 (1H, m), 0.41-0.27 (2H, m), 0.16-0.05 (1H, m)

Ejemplos Biológicos

Ensayos in vitro

hADAMTS-1

----- **(389)** – La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 5(6)-Fluorescein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID N°1) por humanos ADAMTS1.----------

----- **(390)** – Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie de dilución del compuesto (2 mM como concentración más alta, 1/5 de dilución en DMSO, se diluyó además 1 en 10 en agua, correspodiente a una concentración

más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM MOPS pH7; 50mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.05% CHAPS; 5µM $ZnCl_2$) conteniendo hADAMTS1 (0.38 ng/µL, R&D SYSTEMS INC., Cat# 2197-AD) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(391)** – La reacción se inicia agregando a la placa de ensayo 5(6)-Fluorescein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID N°1) (10 µL, 7µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o base neutra.----------

----- **(392).-** Finalmente, la fluorescencia se lee en la Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación por 120 minutos a 37ºC (Excitación 485 nm, Emisión 535).----------

hADAMTS-4

----- **Protocolo 1**.----------

----- **(393)**.- La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) por humano ADAMTS4.----------

----- **(394)**.- Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie de dilución del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en

10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM MOPS pH7; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.01% CHAPS; 5% de glicerol) conteniendo hADAMTS4 (0.325 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(395)**.- La reacción se inició agregando a la placa de ensayo TBIS-1 (10 µL, 4.5µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.----------

----- **(396) –** Finalmente, la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **Protocolo 2**.----------

----- **(397) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) por humanos ADAMTS4.----------

----- **(398) –** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM),

es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Hepes pH7; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.1% CHAPS;) conteniendo hADAMTS4 (0.38 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(399)**.- La reacción se inició agegando a la placa de ensayo TBIS-1 (10 µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o base neutra.----------

----- **(400)** – Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 180 minutos a 37ºC (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

<u>Rat ADAMTS-5</u>

----- **(401)** – La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) por rnADAMTS-5 (1-564-6H).----------

----- **(402)** – Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por

30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Hepes pH7; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.1% CHAPS;) conteniendo hADAMTS-5 (0.5 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).---------- **403.-** La reacción se inicia agregando a la placa de ensayo TBIS-1 (10 µL, 4.5µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.---------- **(404) -** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 120 minutos a 37ºC (Excitación 485 nm, emisión 535).---------- **(405) -** El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla V de más abajo.---------- **Tabla V.- Rat ADAMTS-5 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	IC_{50} (nM)	Cpd		IC_{50} (nM)
1	730	65		65
2	361	66		1370
3	323	68		200
4	66	69		185
5	101	70		205
6	107	71		198
7	272	72		282
8	157	73		489
9	331	74		106
10	41	75		141
11	1170	76		102
12	1160	77		169
13	966	78		96
14	784	79		53
15	>4000	80		429
16	329	81		827
17	>3940	82		2090
18	930	83		436
19	>4000	84		637
20	1270	85		1110
21	162	86		1790
22	3900	87		113
23	158	88		119
24	132	89		72
27	124	90		70
33	178	91		69
34	41	92		64
35	103	93		>4000
36	29	94		3020
40	234	95		40
46	42	96		57
47	236	97		148
49	141	98		82
51	508	99		116
53	179	100		163
54	91	101		165
55	37	102		94
56	72	103		24
57	117	104		41
64	165	105		162

Cpd	IC_{50} (nM)	Cpd		IC_{50} (nM)
106	222	172		11
107	147	173		21
108	410	174		17
109	182	175		22
110	299	176		7
111	46	177		40
112	39	178		344
113	91	179		34
114	62	180		241
115	38	181		127
116	29	182		87
121	24	183		266
124	37	184		280
135	125	186		136
136	242	187		396
137	249	188		54
138	107	189		254
142	54	190		15
143	314	191		11
144	271	192		6
145	563	193		7
146	133	194		5
147	99	195		262
148	97	196		104
151	83	197		21
152	62	198		38
153	114	199		48
154	507	200		135
156	128	203		26
157	284	204		11
158	389	205		27
159	127	206		40
160	36	207		6
161	37	208		79
162	45	209		565
163	45	210		105
167	10	211		23
168	129	212		5
169	27	213		21
170	244	214		30

Cpd	**IC_{50} (nM)**
215	18
216	250
217	49
218	17
219	29
233	20
242	57
249	34
255	23
265	22
294	128
295	71
314	34
388	74
405	18
406	20

hADAMTS-5

----- **Protocolo 1**.----------

----- **(406) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) by human ADAMTS-5.----------

----- **(407) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Hepes pH7; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.1% CHAPS, 5% de glicerol;) conteniendo hADAMTS-5 (0.5 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).--------

----- **(408) –** La reacción se inició agregando la placa de ensayo TBIS-1 (10 µL, 4.5µM,Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.----------

----- **(409) –** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **Protocolo 2**.----------

----- **(410)** – La base para el ensayo es el clivaje del sustrato TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) por humanos ADAMTS-5.----------

----- **(411)** - Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Hepes pH7,5; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.1% CHAPS 1) conteniendo hADAMTS-5 (1 ng/µL, afinidad purificada, seguido de digestión durante toda la noche de un marbete 6His por trombina y diálisis) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(412)** – La reacción se inició agregando la placa de ensayo TBIS-1 (10 µL, 4.5µM,Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.----------

----- **(413)** – Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 45 minutos a 37ºC (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(414)** - IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla VI de más abajo.----------

---- Tabla VI, hADAMTS-5 potencia de los compuestos ilustrativos del invento.----------

Cpd	IC_{50} (nM)
1	694
2	274
3	233
4	114
5	78
6	79
7	272
8	142
9	316
10	56
11	988
12	1300
13	836
14	897
15	>4000
16	301
17	2840
18	675
19	>4000
20	1280
21	166
22	>3790
23	157
24	93
25	138
26	706
27	90
28	209
29	>12000
30	>4000
31	1060
32	385
33	134
34	39
35	99
36	34

Cpd	IC_{50} (nM)
37	229
38	>4000
39	570
40	186
41	2660
42	>3980
43	1530
44	553
45	204
46	35
47	186
48	391
49	127
50	>4000
51	282
52	281
53	118
54	61
55	36
56	38
57	93
58	>20000
59	>20000
60	1160
61	2940
62	293
63	1240
64	125
65	50
66	1310
67	152
68	169
69	178
70	253
71	200
72	264

Cpd	IC_{50} (nM)
73	382
74	89
75	73
76	91
77	107
78	79
79	53
80	257
81	681
82	1740
83	423
84	815
85	1270
86	1700
87	137
88	119
89	94
90	85
91	95
92	63
93	>4080
94	2130
95	48
96	49
97	168
98	73
99	160
100	185
101	154
102	104
103	28
104	43
105	226
106	233
107	172
108	320

Cpd	IC_{50} (nM)
109	261
110	297
111	42
112	40
113	104
114	67
115	36
116	30
117	211
118	563
119	1740
120	690
121	15
122	341
123	95
124	48
125	53
126	106
127	96
128	1170
129	150
130	126
131	1260
132	37
133	108
134	1870
135	167
136	187
137	240
138	101
139	231
140	149
141	119
142	39
143	259
144	227

Cpd	**IC_{50} (nM)**
145	505
146	89
147	62
148	63
149	79
150	95
151	68
152	48
153	84
154	430
156	130
157	275
158	351
159	104
160	29
407	33.5

----- **Protocolo 3**.----------

----- **(415) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) por humanos ADAMTS-5.----------

----- **(416) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Hepes pH7,5; 100mM NaCl; 5mM $CaCl_2$; 0.1% CHAPS 1) conteniendo hADAMTS-5 (0,63 ng/ µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(417) –** La reacción se inició agregando la placa de ensayo TBIS-1 (10 µL, 4.5µM,Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.----------

----- **(418) –** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 90 minutos a 37ºC (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(419)** IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla VII de más abajo.----------

----- Tabla VII, hADAMTS-5 potencia de los compuestos ilustrativos del invento.----------

Cpd	IC_{50} (nM)
1	1440
3	486
6	86
12	1554
19	>4000
29	>4000
30	>4000
34	73
40	243
50	>4000
51	920
53	148
55	69
75	61
98	127
99	534
102	184
112	58
115	106
116	51
118	711
120	1120
121	15
122	590
124	35
127	85
135	233
136	286
140	240
142	25
143	443
144	154
145	838
146	70
147	47
148	76
151	32
152	63
153	63
154	742
155	1250
156	188
157	241

Cpd	IC_{50} (nM)
158	364
159	126
160	32
161	54
162	39
163	40
164	236
165	207
166	264
167	19
168	76
169	30
170	170
171	305
172	17
173	22
174	21
175	25
176	16
177	78
178	577
179	94
180	177
181	97
182	104
183	235
184	272
185	>4000
186	110
187	456
188	53
189	256
190	22
191	20
192	11
193	23
194	11
195	318
196	102
197	26
198	52
199	62
200	109

Cpd	IC_{50} (nM)
201	307
202	724
203	46
204	16
205	26
206	60
207	12
208	126
209	836
210	108
211	48
212	12
213	30
214	61
215	37
216	305
217	59
218	20
219	41
220	18
221	110
222	20
223	70
224	14
225	28
226	22
227	105
228	109
229	31
230	24
231	20
232	47
233	27
234	28
235	16
236	15
237	106
238	141
239	46
240	194
241	232
242	66
243	>3890

Cpd	IC_{50} (nM)
244	2310
245	17
246	114
247	95
248	49
249	36
250	2150
251	94
252	67
253	35
254	71
255	20
256	1410
257	1570
258	1530
259	224
260	126
261	165
262	>4000
263	19
264	19
265	18
266	28
267	3080
268	62
269	19
270	76
271	1300
272	623
273	322
274	>4000
275	266
276	115
277	152
278	>20000
279	19
280	275
281	189
282	110
283	1080
284	>12000
285	892
286	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
287	52
288	72
289	97
290	2850
291	453
292	48
293	294
294	134
295	115
296	>4000
297	>3620
298	192
299	114
300	140
301	>20000
302	776
303	266
304	>4000
305	674
306	67
307	44
308	59
309	31
310	50
311	57
312	40
313	34
314	24
315	42
316	61
317	52
318	59
319	94
320	48
321	199
322	237
323	1240
324	407
325	796
326	52
327	45
328	>4000
329	134

Cpd	IC_{50} (nM)
330	>4000
331	14
332	61
333	3120
334	430
335	78
336	74
337	764
338	60
339	33
340	155
341	264
342	39
343	22
344	>20000
345	50
346	37
347	21
348	34
349	62
350	62
351	35
352	>20000
353	1640
354	>20000
355	200
356	40
357	25
358	953
359	83
360	119
361	51
362	50
363	76
364	92
365	72
366	36
367	44
368	257
369	1080
370	532
371	42
372	2390

Cpd	IC_{50} (nM)
373	1530
374	3080
375	30
376	52
377	700
378	22
379	18
380	47
381	1970
382	39
383	43
384	60
385	71
386	48
387	37
388	57
389	40
391	>4000
392	567
394	49
395	39
396	53
397	37
399	163
400	383
401	1120
402	732
403	168
404	19
405	22
406	26
408	19
409	17
410	22
411	11
412	13
413	11
414	40
415	28
416	12
417	22
418	33
419	23

Cpd	IC_{50} (nM)
420	32
421	38
422	21
423	58
424	53
425	18
426	110
427	20
428	14
429	53
430	105
431	30
432	26
433	21
434	20
435	15
436	22
437	17
438	56
439	43
440	2150
441	59
442	24
443	32
444	25
445	29
446	19
447	56
448	19
449	40
450	58
451	48
452	23
453	36
454	35
455	14
456	27
457	47
458	21
459	46
460	30
461	39
462	22

Cpd	IC_{50} (nM)
463	46
464	26
465	62
466	55
467	42
468	>4000
469	215
470	383
471	852
472	899
474	626
475	307
476	175
477	239
478	61
479	19
480	31
481	29

hTACE

----- **(420) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (SEQ ID N°3) (Anaspec, custom 34891) por humanps TACE (R&D SYSTEMS INC., Cat#930-ADB).----------

----- **(421) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (25mM Tris pH8.0, 2.5µM $ZnCl_2$, 0.01% CHAPS) conteniendo TACE (0.05 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(422) –** La reacción se inició agregando la placa de ensayo 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (5 µL, 5µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.-------

----- **(423) -** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 75 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(424)** IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla VIII de más abajo.----------

----- **Tabla VII, hADAMTS-5 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	>17500
3	>5500
4	>5500
5	>3330
6	2360
7	>2930
8	>3220
9	2500
10	>2790
11	>20000
12	>4000
13	1170
14	>4000
16	457
17	>4000
18	>4000
20	>4000
21	2060
24	298
25	>2000
26	>10000
27	>2000
28	>20000
32	>4000
33	429
34	>4000
35	>4000
36	670
37	>20000
39	588
40	2720
43	>20000
44	>20000
45	>20000
46	137
47	>20000
49	>20000
51	>3660
52	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
53	>4000
54	2270
55	>3310
56	3190
57	>12000
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	3140
65	56
66	>20000
67	>4000
70	>20000
74	1360
75	550
76	1780
78	2660
79	277
80	>20000
83	2490
85	>4000
86	>4000
87	120
88	211
89	984
90	>4000
91	>4000
92	1050
93	>3530
94	>4000
95	>4000
96	3590
97	>4000
98	>4000
99	>14700
100	>4000
102	3400
103	4100
104	461
105	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
106	>20000
107	>4000
109	5260
111	963
112	>4000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	>4640
117	>4000
118	>4000
120	>4000
121	1100
122	>4000
123	1640
124	880
125	1800
126	>4000
127	>4000
128	>20000
129	>4000
130	>4000
132	348
133	195
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>20000
139	1320
140	>20000
142	>4000
143	>20000
144	>4000
145	>4000
146	1580
147	>4000
148	>4000
151	>20000
152	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
153	2270
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	1870
160	>20000
161	>20000
162	>20000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000
170	n/a
171	>20000
172	311
173	3140
174	321
175	251
176	1230
177	1990
179	785
180	>4000
181	2860
182	>4000
183	>20000
186	4070
187	>20000
188	>4000
189	>4000
190	>20000
191	>20000
192	>4000
193	>20000
194	>4000
196	>3930

Cpd	IC_{50} (nM)
197	134
198	817
199	1050
200	1060
201	>20000
203	>20000
204	3870
205	>20000
206	>4000
207	>4000
208	>4000
209	>4000
210	1440
211	3740
212	>4000
213	>20000
214	>4000
215	>12000
216	>4000
217	>4000
218	272
219	441
220	245
221	3200
222	337
223	>4000
224	>4000
225	>20000
226	>4000
227	>3510
228	>4000
229	>4000
230	207
231	106
232	>4000
233	>4000
234	>4000
235	1320
236	225
237	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
238	3160
239	>4000
240	>20000
241	>12000
242	2520
243	>19500
244	>19500
245	2130
246	>19500
247	>19600
248	>3780
249	>19600
250	417
251	>12000
252	2690
253	>20000
254	1000
255	>20000
256	>20000
257	>4000
258	>20000
259	>20000
260	>20000
261	>20000
262	>4000
263	2620
264	>4000
265	>4000
266	>4000
267	>4000
268	>4000
269	840
270	>4000
271	>20000
272	>4000
273	>20000
274	>20000
275	>20000
276	>4000
277	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
278	>20000
279	2990
280	>20000
281	>20000
282	>20000
283	>20000
284	>20000
285	>4000
286	>20000
287	>4000
288	>4000
289	>4000
290	>20000
291	>20000
292	>4000
294	>20000
295	>20000
296	>20000
297	>20000
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	>20000
304	>20000
305	>20000
306	>4000
307	3590
308	>4000
309	>4000
310	1320
311	3070
312	3680
313	>20000
314	>4000
315	>4000
316	>4000
317	>4000
318	2190

Cpd	IC_{50} (nM)
319	>4000
320	>4000
321	>4000
322	>4000
323	>4000
324	>4000
325	>20000
326	>4000
327	>4000
328	>20000
329	>20000
330	>20000
331	>4000
332	>20000
333	>20000
334	>20000
335	>4000
336	>4000
337	>20000
338	>4000
339	>4000
340	>4000
341	885
342	>4000
343	>20000
344	>20000
345	>4000
346	>4000
347	2380
348	>4000
349	>4000
350	>20000
351	>20000
352	>20000
353	>20000
354	>20000
355	>20000
356	>4000
357	>4000
358	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
359	>12000
360	>20000
361	>20000
362	>20000
363	>12000
364	>20000
365	>9330
366	>4000
367	>4000
368	>20000
369	>20000
370	>20000
371	>3730
372	>20000
373	>20000
374	>20000
375	1130
376	2430
377	>20000
378	>4000
379	1490
380	>4000
381	>20000
382	>20000
383	>4000
384	2230
385	>4000
386	>4000
387	>4000
388	>4000
389	>4000
391	>4000
392	>20000
394	>20000
395	>20000
396	>4000
397	>4000
400	2930
404	>4000
405	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
406	>4000
407	479
408	>4000
409	311
410	170
411	>4000
412	>20000
413	>4000
414	>4000
415	396
416	>4000
417	479
418	>4000
419	>4000
420	2980
421	>4000
422	>4000
423	1470
424	>10800
425	245
426	3200
427	337
428	>4000
429	>3980
430	>3510
431	>4000
432	>4000
433	1250
434	106
435	225
436	368
437	2130
438	1280
439	787
440	417
441	>20000
442	789
443	>4000
444	>4000
445	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
446	840
447	3620
448	2990
449	>20000
450	>20000
451	>12000
452	1780
453	3180
454	2980
455	>4000
456	>4000
457	>4000
458	2380
459	1740
460	>4000
461	2540
462	>4000
463	>4000
464	>4000
465	3500
466	2640
467	>4000
468	>4000
469	>4000
470	2930
472	>4000
474	>4000
475	2650
476	>4000
477	>20000
478	>4000
479	>4000
480	>20000
481	3950

hMMP1

----- **(425)** – La inhibición de las proteasas de los humanos MMP1 fue determinada en REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp., Great Valley Parkway 1, Oficina 2, Malvern, PA 19355, Estados Unidos de América), en los ensayos bioquímicos basados en fluorescencia.- Las actividades de la proteasa fueron monitoreadas como una medición de curso o evolución temporal del incremento de la señal de fluorescencia de los sustratos del péptido etiquetado fluorescentemente, y se analizó la porción lineal inicial de la inclinación (señal/min).- ----- **(426)** – Para determinar IC_{50}, un compuesto es testado comenzando a partir de 100 nM (la dilución más alta) con una dilución de 1/3.---------- ----- **(427)** - El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la table IX de más abajo.---------- ----- **Tabla IX.- hMMP-1 – potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	**IC_{50} (nM)**
27	30000
36	30000
40	>30000
55	>30000
255	>30000

hMMP2

----- **Protocolo 1**.----------

----- **(428) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 520 MMP sustrate desgastado XV (Anaspec, Catálogo #: AS-60582-01) por humanos MMP2 (R&D SYSTEMS INC. Systems Inc., Cat# 902-MP).----------

----- **(429) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Tris pH 7,5, 10mM $CaCl_2$, 150 mM NaCl,0,05 Brij35)) conteniendo MMP2 (0,0125 ng/µL) preactivado (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).- El MMP2 humano es preactivado mediante la incubación de la enzima en el mismo amortiguador o base neutra completada con 1 mM de acetato de p-aminofenilmercúrico (AMPA) fresco, durante 1 hora a 37ºC.----------

----- **(430) –** La reacción se inició agregando la placa de ensayo 520 MMP de sustrato desgastado (10 µL, 4µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.-------

----- **(431) -** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(424) -** El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla X de más abajo.----------

----- **Tabla X, hMMP-2 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	IC_{50} (nM)
1	1570
2	250
3	1480
4	259
5	44
6	379
7	>16700
8	>16700
9	271
10	26
11	>20000
12	>20000
13	>20000
14	38
16	>16700
18	>20000
20	>20000
21	>20000
24	>20000
25	101
26	111
27	>10000
32	>20000
33	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
34	220
35	>20000
36	>20000
37	914
39	>20000
40	>4000
44	2950
45	>4000
46	>20000
47	550
49	83
51	n/a
52	2910
53	3930
54	n/a
55	>20000
56	140
57	n/a
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	>20000
65	>20000

----- **Protocolo 2**.---------- --

----- **(425) -** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 390 MMP substrate desgastado I (Anaspec, Catálogo #: AS-27076) por humanos MMP2 (R&D SYSTEMS INC. Systems Inc., Cat# 902-MP).----------

----- **(426) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (2 mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en DMSO, se diluyó después 1 en 10 en agua, correspondiendo a una concentración más alta final de 20 µM), es transferida a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL

(45 mM Tris pH 7.5 , 9mM $CaCl_2$, 135mM NaCl, 0.045% Brij35), conteniendo MMP2 (0,03 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----------

----- **(427)** - La reacción se inició agregando la placa de ensayo 390 MMP de sustrato desgastado (10 µL, 2,5µM, Anaspec) en el mismo amortiguador o compuesto neutro.-------

----- **(428)** - Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(429)** - El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla XI de más abajo.----------

----- **Tabla XI, hMMP-2 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	**IC_{50} (nM)**
3	2560
5	212
17	>20000
28	192
34	489
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	>20000
47	1410
51	>20000
53	>4000
54	>20000
55	>20000
57	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>4000
67	794
70	1950
74	1410
75	>20000
76	674
78	711
79	>20000
80	452
83	407
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000
89	>20000
90	219
91	745
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	381
96	639
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	123
104	2560
105	212
106	>20000
107	192
109	489
111	>20000
112	>20000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	1410
117	>20000
118	>4000
120	>20000
121	>20000
122	>20000
123	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
124	>20000
125	>20000
126	>4000
127	794
128	1950
129	1410
130	>20000
132	674
133	711
134	>20000
135	452
136	407
137	>20000
138	>20000
139	>20000
140	>20000
142	>20000
143	219
144	745
145	>20000
146	>20000
147	>20000
148	381
151	639
152	>20000
153	>20000
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	123
158	2560
159	212
160	>20000
161	192
162	489
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>20000
168	1410
169	>20000
170	>4000
171	>20000
172	>20000
173	>20000
174	>20000
175	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
176	>20000
177	>4000
179	794
180	1950
181	1410
182	>20000
183	674
186	711
187	>20000
188	452
189	407
190	>20000
191	>20000
192	>20000
193	>20000
194	219
196	745
197	>20000
198	>20000
199	>20000
200	381
201	639
203	>20000
204	>20000
205	>20000
206	>20000
207	>20000
208	123
209	2560
210	212
211	>20000
212	192
213	489
214	>20000
215	>20000
216	>20000
217	>20000
218	>20000
219	1410
220	>20000
221	>4000
222	>20000
223	>20000
224	>20000
225	>20000
226	>20000
227	>20000
228	>4000

Cpd	IC_{50} (nM)
229	794
230	1950
231	1410
232	>20000
233	674
234	711
235	>20000
236	452
237	407
238	>20000
239	>20000
240	>20000
241	>20000
242	>20000
243	219
244	745
245	>20000
246	>20000
247	>20000
248	381
249	639
250	>20000
251	>20000
252	>20000
253	>20000
254	>20000
255	123
256	2560
257	212
258	>20000
259	192
260	489
261	>20000
262	>20000
263	>20000
264	>20000
265	>20000
266	1410
267	>20000
268	>4000
269	>20000
270	>20000
271	>20000
272	>20000
273	>20000
274	>20000
275	>4000
276	794

Cpd	IC_{50} (nM)
277	1950
278	1410
279	>20000
280	674
281	711
282	>20000
283	452
284	407
285	>20000
286	>20000
287	>20000
288	>20000
289	>20000
290	219
291	745
292	>20000
294	>20000
295	>20000
296	381
297	639
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	123
304	2560
305	212
306	>20000
307	192
308	489
309	>20000
310	>20000
311	>20000
312	>20000
313	>20000
314	1410
315	>20000
316	>4000
317	>20000
318	>20000
319	>20000
320	>20000
321	>20000
322	>20000
323	>4000
324	794
325	1950

Cpd	IC_{50} (nM)
326	1410
327	>20000
328	674
329	711
330	>20000
331	452
332	407
333	>20000
334	>20000
335	>20000
336	>20000
337	>20000
338	219
339	745
340	>20000
341	>20000
342	>20000
343	381
344	639
345	>20000
346	>20000
347	>20000
348	>20000
349	>20000
350	123
351	2560
352	212
353	>20000
354	192
355	489
356	>20000
357	>20000
358	>20000
359	>20000
360	>20000
361	1410
362	>20000
363	>4000
364	>20000
365	>20000
366	>20000
367	>20000
368	>20000
369	>20000
370	>4000
371	794
372	1950
373	1410

Cpd	IC_{50} (nM)
374	>20000
375	674
376	711
377	>20000
378	452
379	407
380	>20000
381	>20000
382	>20000
383	>20000
384	>20000
385	219
386	745
387	>20000
388	>20000
389	>20000
391	381
392	639
394	>20000
395	>20000
396	>20000
397	>20000
400	>20000
404	123
405	909
406	581
454	449
455	209
456	279
457	3110
458	846
459	>20000
460	1040
461	>20000
462	946
463	2430
464	848
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
478	1020
479	31
480	53
481	3060

---

hMMP8

----- **(438)** – La inhibición de la proteasa MMP8 de los humanos se determinó en REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Oficina 2 Malvern, PA 19355, Estados Unidos de América; cat# MMP8) en ensayos bioquímicos basados en la fluorescencia.- La actividad de la proteasa es monitoreada como una medición del curso del tiempo del incremento de la señal de fluorescencia a partir de los sustratos del péptido etiquetado flurecentemente, y se mide la inclinación (señal/min) de la porción lineal inicial.----------

----- **(439)** – La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 520 MMP Sustrato FRET o desgastado XIV (Anaspec, cat# AS-60581) por humanos MMP8 (Enzo®, cat# SE-255) en una solución amortiguadora o neutra (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $CaCl_2$, 0.01% Brij-35, 0.1 mg/mL BSA).----------

----- **(440)** – Una serie de dilución de DMSO al 100% (concentración final 10 comenzando a partir de la concentración más alta de 30 µM, con 1/3 de diluciones de serie) se agregó a MMP8 en una solución amortiguadora o neutra y se incubó a temperatura ambiente por 5-15 minutos (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la

potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).- Luego se inicia la reacción agregando 520 MMP de Sustrato FRET XIV (5 µM de concentración final) en el mismo amortiguador o solución neutra.----------

----- **(441)** - La fluorescencia es leída a intervalos de 5 minutos por 2 horas, con un Envision (Perkin Elmer) a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, Emisión 535).- Luego, la inclinación de la porción lineal inicial de la curva de la señal de fluorescencia es calculada usando Excel.- La actividad porcentual de proteasa es calculada en relación a un control DMSO de no inhibidor defindo como una actividad al 100%.- Los ajustes de la curva IC_{50} son realizados usando un software Prisma.----------

hMMP12

----- **(442)** - La inhibición de la proteasa MMP12 de los humanos se determinó en REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Oficina 2 Malvern, PA 19355, Estados Unidos de América; cat# MMP12) en ensayos bioquímicos basados en la fluorescencia.- La actividad de la proteasa es monitoreada como una medición del curso del tiempo del incremento de la señal de fluorescencia a partir de los sustratos del péptido etiquetado flurecentemente, y se mide la inclinación (señal/min) de la porción lineal inicial.----------

----- **(443)** – La base para el ensayo es el clivaje o división del

sustrato 520 MMP Sustrato FRET o desgastado XIV (Anaspec, cat# AS-60581) por humanos MMP12 (Enzo®, cat# SE-255) en una solución amortiguadora o neutra (50 mM HEPES pH 7.5, 10 mM $CaCl_2$, 0.01% Brij-35, 0.1 mg/mL BSA).---------- **(444)** - Una serie de dilución de DMSO al 100% (concentración final 10 comenzando a partir de la concentración más alta de 30 µM, con 1/3 de diluciones de serie) se agregó a MMP12 en una solución amortiguadora o neutra y se incubó a temperatura ambiente por 5-15 minutos (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).- Luego se inicia la reacción agregando 520 MMP de Sustrato FRET XIV (5 µM de concentración final) en el mismo amortiguador o solución neutra.---------- **(445)** - La fluorescencia es leída a intervalos de 5 minutos por 2 horas, con un Envision (Perkin Elmer) a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, Emisión 535).- Luego, la inclinación de la porción lineal inicial de la curva de la señal de fluorescencia es calculada usando Excel.- La actividad porcentual de proteasa es calculada en relación a un contro DMSO de no inhibidor defindo como una actividad al 100%.- Los ajustes de la curva IC_{50} son realizados usando un software Prisma.----------

hMMP13

----- **Protocolo 1**.----------

----- **(446) -** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 390 MMP Sustrato FRET o desgastado I (Anaspec, cat# AS-27076) por humanos MMP13 (Chemicon #CC068).----------

------ **(447) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto (20 µM de concentración más alta, 1/5 de la dilución en agua), se transfirió a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Tris pH7,5; 150mM NaCl; 10mM $CaCl_2$; 0.05% CHAPS 5µM $ZnCl_2$) conteniendo MMP13 (0,01 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).- MMP13 humano es preactivado incubando la enzima en el mismo amortiguador o solución neutra con 1 mMde acetato p-Aminofenilmercúrico (AMPA) recién preparado por 1 hora a 37ºC.----------

----- **(448)** – La reacción se inició agregando la placa de ensayo 390 MMP de Sustrato FRET o desgastado 1 (10 µL, 2,5 µM) en el mismo amortiguador o solución neutra.----------

----- **(449) -** Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 45 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).----------

----- **(450)** El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla XII de más abajo.----------

----- **Tabla XII, hMMP-13 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd#	**IC_{50} (nM)**
3	>4000
5	794
17	>20000
27	>20000
28	2370
34	3210
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	n/a
47	>4000
53	>20000
54	>20000
55	>20000
57	n/a
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>20000
67	>3500
70	>4000
74	2660
75	>20000
76	2060
78	2100
79	>20000
80	3790
83	>4000
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000

Cpd#	**IC_{50} (nM)**
89	>20000
90	1210
91	1680
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	2200
96	1060
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	2000
104	>20000
105	>20000
106	>20000
107	>20000
109	>4000
111	>20000
112	1880
113	3620
114	2580
115	>4000
116	>20000
117	>4000
118	>20000
120	>20000
121	70.6
122	>20000
123	919
124	1280
125	2120

Cpd#	IC_{50} (nM)
126	>4000
127	>20000
128	>20000
129	>20000
130	>20000
132	3290
133	>20000
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>4000
139	>20000
140	>4000
142	>20000
143	>20000
144	>20000
145	>20000
146	3880
147	>4000
148	>20000
151	>20000
152	>20000
153	>4000
154	>4000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	>20000
160	>20000
161	>20000
162	>4000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000

Cpd#	IC_{50} (nM)
170	>20000
171	>4000
172	2740
173	>20000
174	>20000
175	>20000
176	>20000
177	>20000
179	>20000
180	>20000
181	>20000
182	>20000
183	>20000
186	>20000
187	2610
188	2670
189	>20000
190	3060
191	1880
192	865
193	433
194	952
196	>20000
197	>4000
198	1940
199	>20000
200	>20000
201	>20000
203	>20000
204	>12000
205	>20000
206	>4000
207	2880
208	>20000
209	>20000
210	>14700
211	377
212	1040
213	>4000
214	>3510

Cpd#	IC_{50} (nM)
215	>4000
216	>20000
217	>4000
218	2220
219	>4000
220	>4000
221	>4000
222	>4000
223	>20000
224	152
225	3940
226	3270
227	>20000
228	>4000
229	3850
230	>20000
231	766
232	>20000
233	1710
234	5.6
235	21.2
236	1220
242	>20000
247	>20000
249	>4000
250	>20000
255	>20000
262	>20000
405	2333
406	2042
407	>20000
408	>4000

Cpd#	IC_{50} (nM)
409	2740
410	>4000
411	865
412	433
413	952
414	>4000
415	1300
416	2880
417	3130
418	>4000
419	663
420	>14000
421	>4000
422	2330
423	>20000
424	>20000
425	>4000
426	>4000
427	>4000
428	152
429	>20000
430	>20000
431	3280
432	2040
433	>20000
434	766
435	1220
436	>4000
438	1850
439	>4000
440	>20000

----- **Protocol 2**.----------

----- **(451) –** La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 520 MMP Sustrato FRET o desgastado XV (Anaspec, cat# AS-60582-01) por humanos MMP13 (Chemicon #CC068).-

----- **(452) -** Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de

una serie del compuesto (2mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución DMSO diluido ulteriormente en 10 en agua, correspondiente a una concentración final más alta de 20 µM) se transfirió a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM Tris pH7,5; 150mM NaCl; 10mM $CaCl_2$; 0.05% CHAPS 5µM $ZnCl_2$) conteniendo MMP13 (6,25 10^6 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).---------- **(453)** – La reacción se inició agregando la placa de ensayo 520 MMP de Sustrato FRET XV (10 µl, 4µM) en el mismo amortiguador o solución neutra.---------- **(454)** - Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión 535).---------- **(455)** El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla XIII de más abajo.---------- **Tabla VIII, hMMP-13 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	2370
3	>4000
4	2520

Cpd	IC_{50} (nM)
5	76.4
6	2150
7	>20000
8	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
9	1480
10	285
11	>20000
12	>20000
13	>20000

Cpd	IC_{50} (nM)
14	366
16	>20000
18	>20000
20	>20000
21	>20000

hMMP14

----- **(456)** - La base para el ensayo es el clivaje o división del sustrato 390 MMP Sustrato FRET o desgastado I (Anaspec, cat# AS-27076) por humanos MMP14 (Chemicon #SE-259).----- **(457)** - Para la dosis de respuesta (10 puntos), 4 µL de una serie del compuesto 2mM de concentración más alta, 1/5 de la dilución DMSO diluido ulteriormente 1 en 10 en agua, correspondiente a una concentración final más alta de 20 µM) se transfirió a una placa Fluotrac 200 de 384 orificios (Greiner, cat# 781076) y se incubó a temperatura ambiente por 30 minutos con una solución amortiguadora o neutra de 26 µL (50mM MOPS pH7; 5mM $CaCl_2$; 1µM $ZnCl_2$, 01% Brij-35) conteniendo MMP14 (0,05 ng/µL) (se apreciará por parte de los conocedores del arte que la potencia leída es independiente de la concentración de enzimas).----- **(458)** – La reacción se inició agregando la placa de ensayo 390 MMP de Sustrato FRET o desgastado XV (10 µl, 2,5µM) en el mismo amortiguador o solución neutra.----- **(459)** - Finalmente la fluorescencia es leída en el Envision (Perkin Elmer) luego de una incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente (Excitación 485 nm, emisión

530).----------

----- **(460)** El IC_{50} medido para los compuestos ilustrativos del invento es reportado en la Tabla XIV de más abajo.----------

----- **Tabla XIV, hMMP-14 potencia de los compuestos ilustrativos del invento**.----------

Cpd	**IC_{50} (nM)**
27	>20000
36	>20000
40	>20000
51	>20000
55	>20000
173	>20000
192	823
203	>4000
204	>20000
205	>4000
207	>4000
210	>20000
212	378
214	1230
215	2600
217	>4000
218	1310
220	3840
223	>20000
226	978
227	>20000
228	>20000
229	682
230	>20000
231	549
232	>20000
233	384
234	7
235	26
236	1220
242	>20000
247	>4000

Cpd	**IC_{50} (nM)**
249	1230
251	>4000
255	3230
259	>20000
260	>20000
261	>20000
265	2295
266	3640
270	>4000
276	>20000
277	>20000
282	>20000
287	>4000
288	>4000
295	3460
307	>20000
308	>20000
309	>20000
313	>20000
314	>20000
316	>20000
317	823
319	>4000
320	>20000
326	>4000
327	>4000
331	>20000
332	378
339	1230
342	2600
346	>4000
350	1310

Cpd	IC_{50} (nM)
351	3840
357	>20000
359	978
365	>20000
367	>20000
371	682
375	>20000
388	549
389	>20000
391	384
396	7
397	26
400	1220
404	>20000
405	3817
406	1345
411	547
414	2053
416	990
418	740
420	>14700
421	701
422	879
423	>20000
424	>20000
425	2820
429	>12000
430	>20000
431	501
432	581
433	>4000
434	1620
435	2590
436	>4000
438	3420
439	>3890
441	1530
443	1330
444	1440
445	945
447	>4000
449	1380
450	>3710

Cpd	IC_{50} (nM)
451	1100
453	1540
455	209
457	3110
459	>20000
464	848
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000
478	1020
479	31
480	53
481	3060

Ensayos Celulares

----- **Ensayo del explante del ratón**.----------

----- **(461) –** En este ensayo, la cuantificación de los glicosaminoglicanos (GAGs) en la forma de fragmentos agrecanos liberados en el cultivo es usada para determinar la eficacia de un compuesto de la prueba para prevenir el catabolismo del cartílago.----------

----- **(462) –** El protocolo de los explantes del cartílago del ratón se describió por parte de Stanton (Stanton y otro, 2011).- Luego de la eutanasia, el cartílago de la cabeza femoral de la pierna derecha y de la pierna izquierda de un ratón macho de 3 días C57B16 (Janvier, 7-10g), fueron puestos en una placa de cultivo de 48 orificios.- El medio de cultivo de la célula (400µL) conteniendo IL1α humano (1ng/mL) y el compuesto de la prueba (3µM) fueron agregados al cartílago de la cabeza femoral.----------

----- **(463) –** Luego de 3 días de incubación, el sobrenadante es cosechado y almacenado a -20ºC hasta el análisis y los cartílagos son digeridos con una solución de papaina a 60ºC durante 24 horas.- Utilizando la curva estándar se realizó con un rango de dosis de sulfato de condroitina, la concentración de GAG se determinó en el supernadante en el lisato, usando una solución azul de dimetilmetileno (lectura a largo de onda de 590nm).----------

----- **(464)** – El porcentaje de liberación de GAG se calculó de la siguiente manera:----------

$$GAG\% = \frac{[\mathbf{GAG}]_{\mathbf{supernatant}}}{[\mathbf{GAG}]_{\mathbf{supernatant}} + [\mathbf{GAG}]_{\mathbf{lysate}}}$$

----- (supernatant = supernadante.- lysate = lisato).----------

----- **(465)** – El efecto del compuesto de la prueba se expresó como porcentaje de la inhibición (PIN) usando la siguiente fórmula:----------

$$PIN = \frac{\mathbf{mean}\ \%[\mathbf{GAG}]_{vehicle+IL1\alpha} - \mathbf{mean}\ \%[\mathbf{GAG}]_{compound+IL1\alpha}}{\mathbf{mean}\ \%[\mathbf{GAG}]_{vehicle+IL1\alpha} - \mathbf{mean}\ \%[\mathbf{GAG}]_{compound}} * \mathbf{100}$$

----- (mean = media.- vehicle = vehículo.- compound = compuesto).----------

<u>Ensayo del explante humano</u>

----- **(466)** – En este ensayo o análisis, los compuestos son probados en explantes del cartílago articular a los efectos de evaluar su actividad en la degradación del agrecano inducido por IL1β. AGNx1 es el epitopo para la degradación del agrecano mediante la agrecanasa; - por otro lado, AGNx2 es el epitopo de la degradación del agrecano mediante MMP.- Por lo tanto, se podrá usar la cuantificación de AGNx1 y AGNx2 para evaluar la actividad de un compuesto de la prueba.----------

----- **(467)** – Estos estudios fueron realizados en Nordic Bioscience (Herlev Hovedgade 207, DK-2730 Herlev,

Dinamarca).----------

----- **(468)** – Los explantes del cartílago articular humano fueron recogidos de 3 hospitales cercanos ante una solicitud de la comisión de ética existente.----------

----- **(469)** – Explantes de cartílago de profundidad completa del cartílago OA de diferentes pacientes, son cultivados durante 21 días en un medio de cultivo (DMEM/F12 con 0.5% FCS, 1% PS) conteniendo diferentes (control positivo, no tratados y el compuesto de la prueba a 0.1, 1 y 10 µM).---------

----- **(470)** – Los explantes de cada paciente son cultivados en una placa de cultivo de 96 orificios con 200µL/orificio PBS, y 6 réplicas o reproducciones exactas de cada tratamiento son distribuidas en un patrón o modelo diagonal en la placa.- En cada punto de tiempo experimental (5, 12 y 19 días), los sobrenadantes son cosechados de los cultivos de los explantes y se agregaron nuevos medios de tratamiento.- Los sobrenadantes son almacenados a -20ºC para un posterior análisis biomarcador.- Se usó el IL1β humano (Sigma-Aldrich SRP3083) a una concentración de 10 ng/mL.----------

Resultados

----- **(471)** - Las concentraciones AGNx1 y AGNx2 fueron determinadas contra una curva estándar.- El medio y SEM fueron graficados utilizando el software excel.- Se usaron pruebas de comparaciones post-hoc múltiples de Dunnett plus

ANOVa de una forma o camino, para el análisis estadístico (software Prisma 3.03).----------

Ensayos In Vivo

Modelo de rata (MNX) menisectomizada In Vivo

Eficacia In Vivo en el modelo de rata MNX

----- **(472) –** La eficacia in vivo fue estudiada en un modelo (MNX) de rata menisectomizada Lewis hembra.- El modelo de rata MNX es un modelo de enfermedad bien validada de osteoartritis (Bendele, 2001); - Janusz y otro, 2002; - Pritzker y otro, 2006).----------

Procedimientos Experimentales

Cirugía y Dosificación

----- **(473) –** Se indujo osteoartritis por medio de meniscectomía en el día 0 (D0) en la pierna derecha de cada rata, mediante una transección del ligamento medio colateral y se quitaron 4 mm de ligamento.- La parte interna del menisco es seccionada verticalmente en dos aletas que son empujadas hacia el frente y hacia atrás de la cavidad sinovial.- Los animales simulados solamente se sometieron a anestesia, una incisión en la piel y en el músculo y luego sutura.- En el día 1, las ratas fueron asignadas al azar a un grupo de tratamiento (n=20 por grupo) de acuerdo con su peso corporal, a los efectos de tener una distribución homogénea.- De D2 a D21, las ratas fueron dosificadas por vía oral (po) una vez al día

(qd) o dos veces al día (bid) con los compuestos formulados en metilcelulosa (MC) 0.5% o en HPβCD 10% pH3.0.----------

----- **Determinación PK del estado estable (ssPK)**.----------

----- **(474) –** Luego de, al menos 7 días de tratamiento, se hace un muestreo de la sangre en 4 puntos de tiempo post administración: 0, 1, 3 y 6 horas (y asumiendo que 24 horas es igual a la muestra pre-dosis), a los efectos de determinar la exposición del plasma en estado estable.----------

----- **Histología**.----------

----- **(475)** – En el sacrificio, la tibia derecha de cada rata es recogida y procesada para el análisis histológico.- Luego de 48 horas de fijación en formaldehído al 4%, las tibias son descalcificadas en Osteosoft por 7 días y cortadas en 2 partes al medio, antes de empotrar cara con cara en parafina.- Cinco series de secciones son cortadas a intervalos de 200 µm, cubriendo aproximadamente 1,5 mm de la parte media del hueso.- Una serie de rebanadas se mancha con Safranin O y luz verde para la evaluación morfológica y puntuación OARSI.- La otra serie de rebanadas son montadas con DAPI para la medición de la densidad de los condrocitos.----------

----- **(476) –** Se evaluó y se hizo el puntaje de la medida en que el daño en el cartílago reflejó osteoartritis en la meseta tibial usando el método OARSI, en base a la graduación y a la estadificación de la lesión del cartílago (Pritzker y otro,

2006).- El puntaje OARSI se evaluó en forma ciega mediante dos lectores diferentes.- Para cada tibia se atribuyó un puntaje como el punta medio de OARSI de las 5 secciones.----------

----- **(477)** – Para el análisis estadístico, las medias de los grupos son comparadas con una prueba estratificada Kruskal-Wallis, seguido por una comparación múltiple Dunnett, prueba *post hoc*.----------

----- **(478)** – Niveles significativos: - ns: - no significativos estadísticamente: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001 contra vehículo MNX.- Los análisis estadísticos son realizados en todos los grupos de los estudios.----------

OBSERVACIONES FINALES

----- **(479)** – Se apreciará por parte de aquellos conocedores del arte que las descripciones que anteceden son ejemplos y explicaciones en naturaleza y pretenden ilustrar el invento y sus realizaciones preferidas.- A través de la experimentación de rutina, un artesano reconocerá modificaciones aparentes o manifiestas y variaciones que pueden ser realizadas sin apartarse del espíritu del invento.- Todas las modificaciones que se incluyan dentro del marco de las reivindicaciones adjuntas serán incluidas en el presente.- Por lo tanto, este invento pretende ser definido no por la descripción de más arriba, sino que por las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.----------

----- **(480)** – Todas las publicaciones, incluyendo, sin limitarse, a las patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva, quedan incorporadas en el presente por referencia como si cada publicación individual fuese específica e individualmente indicada como incorporada por referencia en el presente, como plenamente establecida.--------

----- **(481)** – Deberá quedar entendido que los factores tales como la capacidad diferencial de penetración en la célula de los diferentes compuestos, pueden contribuir a que hayan discrepancias entre la actividad de los compuestos en los ensayos bioquímicos y celulares *in vitro*.----------

----- **(482)** – Al menos algunos de los nombres químicos del compuesto del invento como dados e indicados en esta solicitud, pueden haber sido generados en una base automatizada por el uso de un programa de software de nombramiento químico comercialmente disponible, y no ha sido verificado en forma independiente.- Los programas representativos que realizan esta función incluyen la herramienta de nombramiento Lexichem, vendida por Open Eye Software, Inc., y en la herramienta de Software Autónomo vendida por MDL, Inc.- En el caso donde el nombre químico y la estructura representada difieran, regirá la estructura representada.----------

---

R E F E R E N C I A S

----- **Referencia 1) -** Abbaszade, I., Liu, R.-Q., Yang, F., Rosenfeld, S.A., Ross, O.H., Link, J.R., Ellis, D.M., Tortorella, M.D., Pratta, M.A., Hollis, J.M., Wynn, R., Duke, J.L., George, H.J., Hillman, M.C., Murphy, K., Wiswall, B.H., Copeland, R.A., Decicco, C.P., Bruckner, R., Nagase, H., Itoh, Y., Newton, R.C., Magolda, R.L., Trzaskos, J.M., Hollis, G.F., Arner, E.C., Burn, T.C., 1999. Clonación y Caracterización del ADAMTS11, una Agrecanasa de la Familia ADAMTS.- Revista de Química Biológica - 274, 23443–23450.----------

----- **Referencia 2) -** Bendele, A., 2001. Modelos animales de artritis reumatoide. Revista de Musculo-esqueleto. Neuronal Interact. 1, 377–385.----------

----- **Referencia 3) -** Botter, S.M., Glasson, S.S., Hopkins, B., Clockaerts, S., Weinans, H., van Leeuwen, J.P.T.M., van Osch, G.J.V.M., 2009. ADAMTS5 −/− los ratones tiene menos cambios en el hueso subcondral luego de la inducción de osteoartritis a través de la inestabilidad quirúrgica; - las implicaciones para un vínculo o relación entre los cambios del cartílago y el hueso subcondral.- Osteoartritis del Cartílago 17, 636–645. doi:10.1016/j.joca.2008.09.018.----------

----- **Referencia 4) -** Bundgaard, H., 1985. Diseño de profármacos. Elsevier.----------

----- **Referencia 5) -** Chiusaroli, R., Visintin, M., Caselli, G.,

Rovati, L.C., 2013. Anticuerpos Anti-Adamts-5, Derivados y Usos de los mismos. WO2013153189 (A1).----------

----- **Referencia 6)** - Chockalingam, P.S., Sun, W., Rivera-Bermudez, M.A., Zeng, W., Dufield, D.R., Larsson, S., Lohmander, L.S., Flannery, C.R., Glasson, S.S., Georgiadis, K.E., Morris, E.A., 2011. Elevada actividad agrecanasa en una rata modelo de lesión articular que es atenuada por un inhibidor específico de agrecanasa. Osteoartritis del Cartílago 19, 315–323. doi:10.1016/j.joca.2010.12.004.----------

----- **Referencia 7)** - Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, C.O., Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt, K.D., Moskowitz, R.W., Williams, H.J., 2006. Glucosamina, Sulfato de condroitina y las Dos en Combinación con la Osteoartritis Dolorosa de la Rodilla. N. Engl. Revista Médica 354, 795–808. doi:10.1056/NEJMoa052771.----------

----- **Referencia 8)** - Dufour, A., Overall, C.M., 2013. Pérdida del objetivo: anti-objetivos de la matriz de la metaloproteinasa en la inflamación y el cáncer.- Tendencias Farmacológicas.- Ciencia - 34, 233–242. doi:10.1016/j.tips.2013.02.004.---------

----- **Referencia 9)** - Georgiadis, D., Yiotakis, A., 2008.

Objetivo específico de los miembros de la familia de la metzincina con inhibidores de molécula pequeña.- Progreso hacia un reto variadísimo.- Química Médica Biorgánica - 16, 8781–8794. doi:10.1016/j.bmc.2008.08.058.---------- **Referencia 10) -** Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.-L., Flannery, C.R., Peluso, D., Kanki, K., Yang, Z., Majumdar, M.K., Morris, E.A., 2005. Supresión del ADAMTS5 activo que impide la degradación del cartílago en un modelo murino de osteorartritis.- Natura 434, 644–648. doi:10.1038/natura03369.---------- **Referencia 11) -** Janusz, M.J., Bendele, A.M., Brown, K.K., Taiwo, Y.O., Hsieh, L., Heitmeyer, S.A., 2002. Inducción de osteoartritis en la rata mediante desgarro quirúrgico del menisco: Inhibición del daño articular mediante un inhibidor de metaloproteinasa matriz.- Osteoartritis del Cargílago 10, 785–791. doi:10.1053/joca.2002.0823.---------- **Referencia 12) -** Kato, I., Higashimoto, M., Tamura, O., Ishibashi, H., 2003. Síntesis total de la Cetona Mappicine (Nothapoditina B) mediante Sulfuro Dirigido 5-exo-Selectivo Ciclicación del Radical Arilo en las Enamidas. Revista de Química Orgánica 68, 7983–7989. doi:10.1021/jo030177m.---------- **Referencia 13) -** Larsson, S., Lohmander, L.S., Struglics, A., 2014. Un ensayo de agrecano-ARGS para análisis de sangre y del fluido sinovial.- Osteoartritis del Cartílago 22,

242–249. doi:10.1016/j.joca.2013.12.010.---------- **Referencia 14) -** Little, C.B., Meeker, C.T., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Farmer, P.J., Smith, S.M., Fosang, A.J., 2007. Bloqueo del clivaje de la agrecanasa en el dominio interglobular del agrecano que abroga la erosión del cartílago y promueve la reparación del cartílago.- Revista de Investigación Clínica 117, 1627–1636. doi:10.1172/JCI30765.- ----- **Referencia 15) -** Malfait, A.M., Ritchie, J., Gil, A.S., Austin, J.-S., Hartke, J., Qin, W., Tortorella, M.D., Mogil, J.S., 2010. Los ratones con deficiencia de ADAMTS-5 no desarrollan alodinia mecánica asociada con la osteoartritis luego de la desestabilización meniscal media.- Osteoartritis del Cartílago 18, 572–580. doi:10.1016/j.joca.2009.11.013.---- ----- **Referencia 16) -** Mobasheri, A., 2013. El futuro de las Terapéuticas de Osteoartritis: - Dirigido a la Terapia Farmacológica.- Curr. Reumatoide. Rep. 15. doi:10.1007/s11926-013-0364-9.---------- ----- **Referencia 17) -** Pond, M.J., Nuki, G., 1973. Osteoartritis experimentalmente inducida en el perro. Anuario de Reumatología. Dis. 32, 387–388.---------- ----- **Referencia 18) -** Pritzker, K.P.H., Gay, S., Jimenez, S.A., Ostergaard, K., Pelletier, J.-P., Revell, P.A., Salter, D., van den Berg, W.B., 2006. Histopatología de la Osteoartritis del Cartílago : graduación y estadificación.- Osteoartritis del

Cartílago 14, 13–29. doi:10.1016/j.joca.2005.07.014.----------
----- **Referencia 19)** - Shiomi, T., Lemaitre, V., D'Armiento, J., Okada, Y., 2010. Metaloproteinasas matrices, un disintegrin y metaloproteinasas con motivos de trombospondina en enfermedades no neoplásticas.- Int. a la Patología 60, 477–496. doi:10.1111/j.1440-1827.2010.02547.x.----------
----- **Referencia 20)** - Stanton, H., Golub, S.B., Rogerson, F.M., Last, K., Little, C.B., Fosang, A.J., 2011. Investigación de la agrecanolisis mediada de ADAMTS, en el cartílago del ratón.- Protocolo Nat. 6, 388–404. doi:10.1038/nprot.2010.179
----- **Referencia 21)** - Stanton, H., Rogerson, F.M., East, C.J., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Meeker, C.T., Little, C.B., Last, K., Farmer, P.J., Campbell, I.K., Fourie, A.M., Fosang, A.J., 2005. ADAMTS5 es la agrecanasa más importante en el cartílago del ratón in viso e in vitro.- Natura 434, 648–652. doi:10.1038/natura03417.----------
----- **Referencia 22)** - Tortorella, M.D., Malfait, A.M., 2008. ¿Se refuerza(n) el/las agrecanasa(s)?: evaluando el criterio que define la actividad de la agrecanasa en la osteoartritis.- Biotecnología de la Farmacología Corriente 9, 16–23.----------
----- **Referencia 23)** - Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J., Rudolphi, K.A., 2005. Osteoarthritis - ¿Una enfermedad intratable? Nat. Rev. Drug Discov. 4, 331–344. doi:10.1038/nrd1693.----------

----- **Referencia 24) -** Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Grupos Protectores de Greene en la Síntesis Orgánica, 4ª edición. edición Wiley-Intertiencia.----------