

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA APELINA (APJ) MEJORADOS Y
USOS DE LOS MISMOS

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica las ventajas de la solicitud provisional de los Estados Unidos 62/265.168 presentada el 9 de diciembre de 2015, Runyon *et al.*, titulada "Improved Apelin Receptor (APJ) Agonists and Uses Thereof" y de la solicitud provisional de los Estados Unidos 62/265.177 presentada el 9 de diciembre de 2015, Runyon *et al.*, titulada "Difluoro Apelin Receptor (APJ) Agonists and Uses Thereof" que se incorporan en este documento por
10 referencia en su totalidad.

1. CAMPO

 Esta divulgación se refiere, en general, al descubrimiento de agonistas del receptor de la apelina (APJ) y a usos de dichos agonistas.

15 **2. ANTECEDENTES**

2.1. Introducción: Apelina y el Receptor de la Apelina (APJ)

 El receptor de la apelina (APJ) se clonó en 1993 como un receptor huérfano acoplado a proteína G (GPCR). El gen de la APJ está localizado en el brazo largo del cromosoma 11 y codifica un receptor acoplado a proteína G de
20 377 aminoácidos. El gen para APJ se denominó receptor de angiotensina de tipo 1 (AGTRL1) debido a las similitudes de secuencia entre los dos receptores. Carpene *et al.*, J Physiol Biochem. 2007; 63(4):359–373. Sin embargo, ninguno de los ligandos peptidérgicos conocidos para los receptores de angiotensina, incluyendo la angiotensina, activan APJ. APJ continuó siendo un GPCR
25 huérfano hasta 1998, cuando el péptido apelina se identificó como su ligando

endógeno. Lee *et al.*, J Neurochem. 2000; 74(1):34–41; Habata *et al.*, Biochim Biophys Acta. 1999; 1452(1):25-35.

Con los años, la apelina y el APJ han afluado como un importante regulador de diversos procesos fisiológicos. Tanto la apelina como el APJ se expresan en el sistema nervioso central (SNC) y periférico en varios tejidos. La expresión de APJ se ha apreciado dentro de la vasculatura de algunos órganos y es un potente regulador de procesos relacionados, incluyendo la angiogénesis y la vasoconstricción. Cobellis *et al.* informa del aumento de los niveles de expresión tanto de la apelina como del receptor APJ en gestaciones complicadas con preeclampsia. Cobellis *et al.*, Histol Histopathol. 2007; 22(1):1-8. APJ también se expresa en tipos celulares no vasculares en el corazón, hígado y SNC, donde su papel principal se está investigando en la actualidad. Medhurst *et al.*, J Neurochem. 2003; 84(5):1162-1172. La apelina y el APJ se co-localizan con frecuencia dentro del mismo órgano, lo que sugiere una regulación autocrina del receptor por su ligando. Sin embargo, posteriormente se ha detectado apelina en sangre, lo que sugiere que también es posible la regulación paracrina concomitante del receptor. El sistema apelina–APJ ha estado implicado como regulador de diversas funciones fisiológicas y se cree que juega un papel importante en la termorregulación, inmunidad, metabolismo de la glucosa, angiogénesis, homeostasis de fluidos, función cardíaca, función hepática y función renal. Ladeiras-Lopes *et al.*, Arq Bras Cardiol. 2008; 90(5):343-349. APJ también actúa como co-receptor durante la infección por VIH. O'Donnell *et al.*, J Neurochem. 2007; 102(6):1905-1917; Zou *et al.*, FEBS Lett. 2000; 473(1):15-18.

La expresión de apelina y APJ está regulada positiva o negativamente

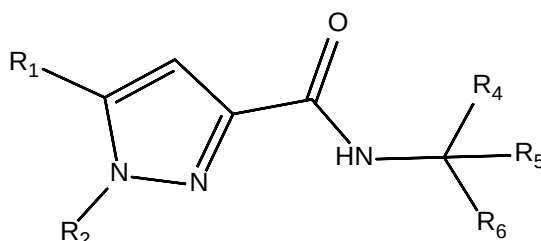
en diversas situaciones patofisiológicas. En particular, el APJ parece ser una diana incipiente para el tratamiento de fallo cardiovascular, fibrosis hepática, cáncer, angiopatías, pancreatitis, y como profiláctico contra la infección por VIH. En 2011, Andersen *et al.* revisaron la apelina y el APJ como una
 5 oportunidad de usos terapéuticos para hipertensión pulmonar e hipertensión arterial pulmonar (PAH). Andersen *et al.* *Pulm. Circ.* 2011; 1(3) 334-346.

Desafortunadamente, hay carencia de ligandos de molécula pequeña del APJ que tengan propiedades farmacológicas adecuadas. Hasta la fecha, se han presentado pocos sistemas de ligandos no peptídicos. Iturrioz *et al.* informa
 10 de compuestos que contienen fluoróforos policíclicos, tales como lisamina, que hacen que sean inapropiados para usos farmacéuticos. Iturrioz *et al.*, *FASEB J.* 2010; 24:1506-1517; EP 1903052 (Llorens-Cortes *et al.*). Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos 2014/0094450 (Hachtel *et al.*) desvela derivados de amida del ácido benzoimidazol-carboxílico como
 15 moduladores del receptor APJ.

Por consiguiente, existe la necesidad de agonistas de moléculas pequeñas de APJ.

3. SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

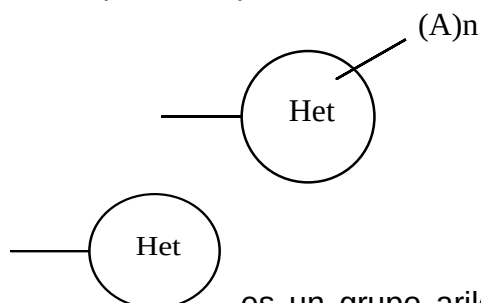
Esta divulgación proporciona un compuesto representado por la Fórmula
 20 I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un profármaco,

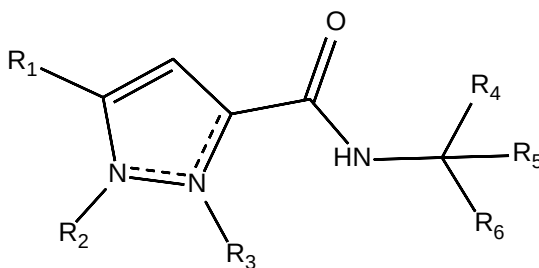
en la que **R₁** se representa por la fórmula:



- 5 en la que es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico; cada A es independientemente alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-arilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —CF₃, —(CH₂)_xNR₇R₈, —CN, —CONR₇R₈, —COR₇, —CO₂(CH₂)_xNR₇R₈, —CO₂R₇, halógeno, hidroxilo, —N₃, —NHCOR₇, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NO₂,
 10 —NR₇R₈, —O(CH₂)_xNR₇R₈, —O(CH₂)_xCO₂R₇, —OCOalquilo C₁₋₈, —OCO(CH₂)_xNR₇R₈, —SF₅, —SO₂NR₇R₈, —SO₍₁₋₃₎R₇, —SR₇ o tetrazolona; R₇ y R₈ son independientemente alcoxi C₁₋₈, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈,
 15 —(CH₂)_xCONHR₉, —(CH₂)_xCOR₉, —(CH₂)_xCO₂R₉, H o heteroarilo; o R₇ y R₈ juntos forman un anillo de 3-9 miembros que puede contener uno o más heteroátomos; o R₇ y R₈ juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo; n es 1, 2, 3, 4 o 5; **R₂** es alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o arilo sustituido; **R₄**, **R₅** y **R₆** son independientemente adamantanilo, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋
- 20

8(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇,
 5 —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNR₉COR₇, —(CH₂)_xNR₉SO₂R₇,
 —(CH₂)_xN R₉CO₂R₇, —(CH₂)_xNHCOR₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇,
 —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, —(CH₂)_xCOR₇,
 —(CH₂)_xCO₂R₇, —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉,
 10 —CHR₇CONHCHR₈COR₉, —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈,
 —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —CO₂R₉, H o —NHCO₂R₇, —(CH₂)_x SO₂NR₇R₈; —SF₅;
 o **R₄** y **R₅** juntos forman un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos; o **R₄** y **R₅** juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo; en donde el
 15 grupo **R₄** está sustituido con uno o más átomos de flúor; R₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, H, heteroarilo o hidroxilo; cada x es independientemente 0-8; y cada y es independientemente 1-8.

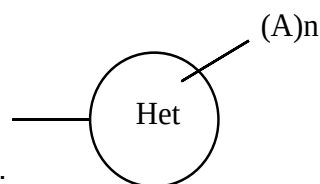
La divulgación también proporciona un compuesto representado por la Fórmula II:



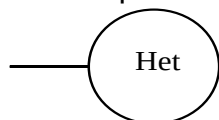
II

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un

profármaco,



en la que **R₁** se representa por la fórmula:



en la que es un grupo heteroarilo monocíclico; cada A es

independientemente alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-arilo,
 5 alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —CF₃, —(CH₂)_xNR₇R₈, —CN,
 —CONR₇R₈, —COR₇, —CO₂(CH₂)_xNR₇R₈, —CO₂R₇, halógeno, hidroxilo, —N₃,
 —NHCOR₇, —NHSO₂alquilo C₁₋₈, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NO₂, —NR₇R₈,
 —O(CH₂)_xNR₇R₈, —O(CH₂)_xCO₂R₇, —OCOalquilo C₁₋₈, —OCO(CH₂)_xNR₇R₈,
 —SF₅, —SO₂NR₇R₈, —SO₍₁₋₃₎R₇, o —SR₇; cada R₇ y R₈ son
 10 independientemente alcoxi C₁₋₈, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-
 amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-
 8-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo
 C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —(CH₂)_xCONHR₉, —(CH₂)_xCOR₉,
 —(CH₂)_xCO₂R₉, H o heteroarilo; o R₇ y R₈ juntos forman un grupo cicloalquilo o
 15 heterocicloalquilo de 3-9 miembros; n es 1, 2, 3, 4 o 5; cada x es
 independientemente 0-8;

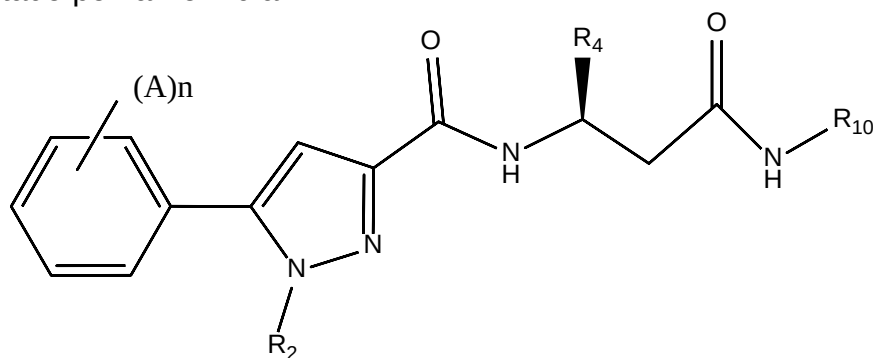
R₂ está presente o ausente, y si está presente, es alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o arilo sustituido;

R₃ está presente o ausente, está ausente si **R₂** está presente, y si está
 20 presente es alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈ o arilo
 sustituido;

R₄, **R₅**, y **R₆** son independientemente adamantanilo, arilo, alquilo C₁₋₈,

alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo C₆, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇,
 5 —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNHCOR₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇,
 —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₈R₉, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_ySO₂R₉, —(CH₂)_xCOR₇, —(CH₂)_xCO₂R₇,
 10 —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉, —CHR₇CONHCHR₈COR₉,
 —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈, —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —CO₂R₉, H,
 —NHCO₂R₇, —SF₅, —SO₂NR₇R₈, o **R**₄ y **R**₅ juntos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-9 miembros; en donde el grupo **R**₄ está sustituido con uno o más átomos de flúor; R₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo),
 15 cicloalquilo C₃₋₈, H, heteroarilo o hidroxilo;
 y cada y es independientemente 1-8.

Además, la divulgación proporciona un compuesto del párrafo [0008], representado por la Fórmula III



en la que n es 1, 2 o 3; cada A es independientemente alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃-8, halógeno o —SF₅; R₂ es alquilo C₃-C₆, alquil C₁-3(cicloalquil C₃-6) o cicloalquilo C₃-C₇;

R₄ es arilo, alquilo C₁-4, alquil C₂-8(arilo), alquil C₁-8(cicloalquilo C₃-8),
 5 alquil C₁-8-heteroarilo, alquil C₂-4-heterocicloalquilo C₆, alquenil C₂-8(arilo), alquenil C₂-8(heteroarilo) o heteroarilo; en donde el grupo **R₄** está sustituido con uno o más átomos de flúor; y

R₁₀ es arilo, alquilo C₁-8, alquil C₁-8(arilo), alquil C₁-8(cicloalquilo C₃-8), alquil C₁-8-heteroarilo, alquil C₁-8-tetrazol-5-ona, cicloalquilo C₃-8 o heteroarilo.

10 La divulgación proporciona el compuesto de cualquiera de los párrafos [0008]-[0010], en el que cada A es independientemente alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃, cloro o flúor. En una realización, cada A es independientemente alcoxi C₁-C₃ sustituido con flúor o alquilo C₁-C₃ sustituido con flúor.

La divulgación proporciona el compuesto de cualquiera de los párrafos
 15 [0008]-[0011], en el que **R₂** es -C₄H₉, -C₅H₁₁, -cC₄H₈ o -cC₅H₁₀.

La divulgación proporciona el compuesto de cualquiera de los párrafos [0008]-[0012], en el que el grupo **R₄** contiene un nitrógeno y dos o más átomos de flúor.

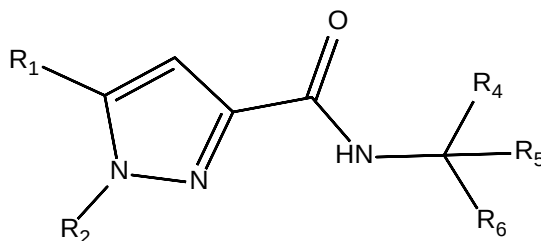
La divulgación proporciona el compuesto de cualquiera de los párrafos
 20 [0008]-[0013], en el que **R₄** es alquil C₁-8(arilo), alquil C₁-4-cicloalquilo, alquil C₁-8-heteroarilo, alquil C₁-4-heterocicloalquilo, alquenil C₂-8(arilo) o alquenil C₂-8(heteroarilo). El grupo cicloalquilo en el alquil C₁-4-cicloalquilo puede ser un bicicloalquilo o un grupo espiroalquilo o el grupo heterocicloalquilo en el alquil C₁-4-cicloalquilo puede ser un heterobicicloalquilo o un grupo
 25 heteroespiroalquilo. Más específicamente, **R₄** puede ser alquil C₁-

8(difluoroarilo), alquil C₁₋₄-difluorocicloalquilo, alquil C₁₋₈-difluoroheteroarilo, alquil C₁₋₄-difluoroheterocicloalquilo, alquenil C₂₋₈(difluoroarilo) o alquenil C₂₋₈(difluoroheteroarilo).

La divulgación también proporciona el compuesto de cualquiera de los párrafos [0008]-[0014], en el que **R₈** es heteroarilo. En particular, **R₈** puede ser oxadiazol, oxazol, n-metil tiazol, tetrazol, tiazol o triazol.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de cualquiera de los párrafos [0008]-[0014]. La cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para reducir la presión sanguínea. Como alternativa, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad eficaz para el tratamiento de asma, cardiomiopatía, diabetes, dislipidemia, hipertensión, la inflamación, enfermedad hepática, trastorno metabólico, enfermedad neurodegenerativa, obesidad, preeclampsia o disfunción renal.

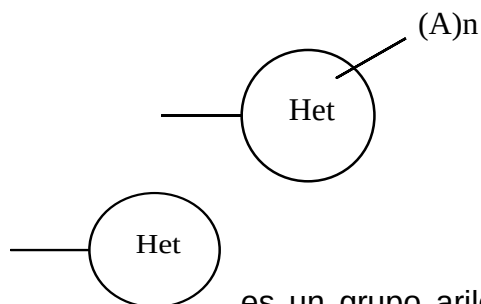
En otra realización, la divulgación proporciona el uso en un tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) de un compuesto de Fórmula I:



20

I

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un profármaco, en la que R₁ se representa por la fórmula:



en la que es un grupo arilo o heteroarilo monocíclico;

cada A es independientemente alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈-arilo, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —CF₃, —(CH₂)_xNR₇R₈,
 5 —CN, —CONR₇R₈, —COR₇, —CO₂(CH₂)_xNR₇R₈, —CO₂R₇, halógeno, hidroxilo, —N₃, —NHCOR₇, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NO₂, —NR₇R₈, —O(CH₂)_xNR₇R₈, —O(CH₂)_xCO₂R₇, —OCOalquilo C₁₋₈, —OCO(CH₂)_xNR₇R₈, —SF₅, —SO₂NR₇R₈, —SO₍₁₋₃₎R₇, —SR₇ o tetrazolona; R₇ y R₈ son independientemente alcoxi C₁₋₈, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol,
 10 alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, —(CH₂)_xCONHR₉, —(CH₂)_xCOR₉, —(CH₂)_xCO₂R₉, H o heteroarilo; o R₇ y R₈ juntos forman un anillo de 3-9 miembros que puede contener uno o más
 15 heteroátomos; o R₇ y R₈ juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo; n es 1, 2, 3, 4 o 5;

R₂ es alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o arilo sustituido;

R₄, R₅ y R₆ son independientemente adamantanilo, arilo, alquilo C₁₋₈,
 20 alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo,

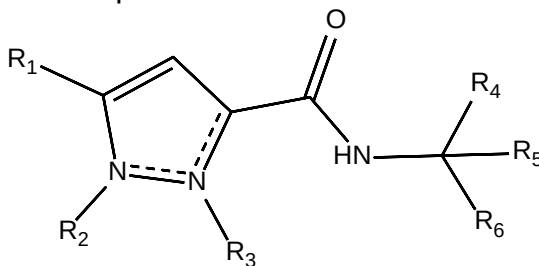
alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇,
 —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNR₉COR₇, —(CH₂)_xNR₉SO₂R₇,
 —(CH₂)_xN R₉CO₂R₇, —(CH₂)_xNHCOR₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇,
 5 —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, —(CH₂)_xCOR₇,
 —(CH₂)_xCO₂R₇, —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉,
 —CHR₇CONHCHR₈COR₉, —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈,
 —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —CO₂R₉, H o —NHCO₂R₇, —(CH₂)_x SO₂NR₇R₈; —SF₅;
 10 o **R₄** y **R₅** juntos forman un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos; o **R₄** y **R₅** juntos forman un anillo de 5-8 miembros que contiene nitrógeno con uno o más grupos carbonilo;

en donde el grupo R₄ está sustituido con uno o más átomos de flúor;

R₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, H,
 15 heteroarilo o hidroxilo;

cada x es independientemente 0-8; y cada y es independientemente 1-8.

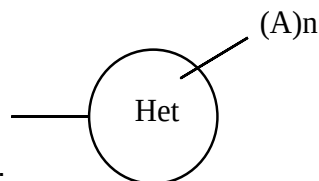
En otra realización más, la divulgación proporciona el uso en un tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) de un compuesto representado por la Fórmula II:



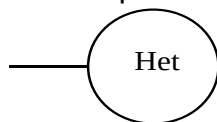
II

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un

profármaco,



en la que R_1 se representa por la fórmula:



en la que es un grupo heteroarilo monocíclico;

- cada A es independientemente alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} (arilo), alcoxi C_{1-8} ,
 5 alcoxi C_{1-8} -arilo, alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $-\text{CF}_3$,
 $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CN}$, $-\text{CONR}_7\text{R}_8$, $-\text{COR}_7$, $-\text{CO}_2(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{CO}_2\text{R}_7$,
 halógeno, hidroxilo, $-\text{N}_3$, $-\text{NHCOR}_7$, $-\text{NHSO}_2\text{alquilo } C_{1-8}$, $-\text{NHCO}_2\text{alquilo } C_{1-8}$,
 $-\text{NO}_2$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_7$, $-\text{OCOalquilo } C_{1-8}$,
 $-\text{OCO}(\text{CH}_2)_x\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SF}_5$, $-\text{SO}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_{(1-3)}\text{R}_7$, o $-\text{SR}_7$; cada R_7 y R_8
 10 son independientemente alcoxi C_{1-8} , arilo, alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} -alcohol, alquil
 C_{1-8} -amino, alquil C_{1-8} -amido, alquil C_{1-8} (arilo), alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), alquil
 C_{1-8} -guanidinilo, alquil C_{1-8} -heteroarilo, alquil C_{1-8} -tioéter, alquil C_{1-8} -tiol,
 alquenilo C_{2-8} , alquinilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} , $-(\text{CH}_2)_x\text{CONHR}_9$, $-(\text{CH}_2)_x\text{COR}_9$,
 $-(\text{CH}_2)_x\text{CO}_2\text{R}_9$, H o heteroarilo; o R_7 y R_8 juntos forman un grupo cicloalquilo o
 15 heterocicloalquilo de 3-9 miembros; n es 1, 2, 3, 4 o 5; cada x es
 independientemente 0-8;

R_2 está presente o ausente, y si está presente, es alquilo C_{3-8} , alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), cicloalquilo C_{3-8} , heteroarilo o arilo sustituido;

- R_3 está presente o ausente, está ausente si R_2 está presente, y si está
 20 presente es alquilo C_{1-8} , alquil C_{1-8} (cicloalquilo C_{3-8}), cicloalquilo C_{3-8} o arilo
 sustituido;

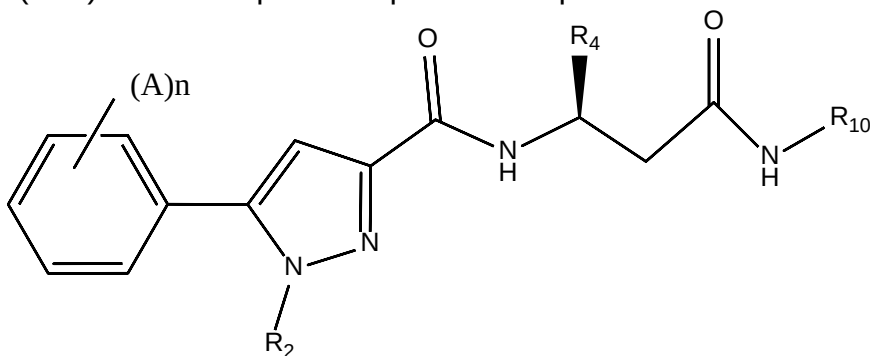
R_4 , R_5 , y R_6 son independientemente adamantanilo, arilo, alquilo C_{1-8} ,

alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo C₆, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₉, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇,
 5 —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇,
 —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₈R₉, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉,
 —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_ySO₂R₉, —(CH₂)_xCOR₇, —(CH₂)_xCO₂R₇,
 10 —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉, —CHR₇CONHCHR₈COR₉,
 —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈, —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —CO₂R₉, H,
 —NHCO₂R₇, —SF₅, —SO₂NR₇R₈, o **R**₄ y **R**₅ juntos forman un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-9 miembros;

en donde el grupo **R**₄ está sustituido con uno o más átomos de flúor;

15 **R**₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, H, heteroarilo o hidroxilo; y cada *y* es independientemente 1-8.

El uso en un tratamiento de un trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) de un compuesto representado por la Fórmula III



III

en la que n es 1, 2 o 3; cada A es independientemente alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno o —SF₅;

R₂ es alquilo C₃-C₆, alquil C₁₋₃(cicloalquil C₃₋₆) o cicloalquilo C₃-C₇;

R₄ es arilo, alquilo C₁₋₄, alquil C₂₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈),
 5 alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₂₋₄-heterocicloalquilo C₆, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo) o heteroarilo;

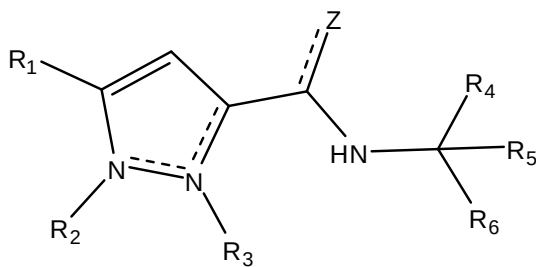
en donde el grupo R₄ está sustituido con uno o más átomos de flúor; y

R₁₀ es arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, cicloalquilo C₃₋₈ o heteroarilo.

10 En otra realización, la divulgación proporciona el uso de cualquiera de los párrafos [0017]-[0019], en el que el trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) es asma, cardiomiopatía, diabetes, dislipidemia, hipertensión, la inflamación, enfermedad hepática, trastorno metabólico, enfermedad neurodegenerativa, obesidad, preeclampsia o disfunción renal.

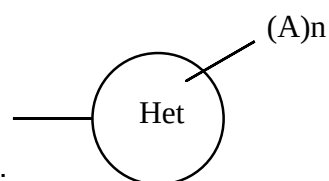
15 En una realización, la divulgación proporciona el uso del párrafo [0020], que comprende adicionalmente un α -bloqueante, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), un β -bloqueante, un bloqueador de los canales de calcio o un diurético para el tratamiento del trastorno relacionado con el receptor de la
 20 apelina (APJ).

En otra realización, la divulgación proporciona un compuesto representado por la Fórmula IV:

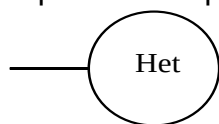


IV

o una sal farmacéuticamente aceptable, un profármaco o una sal de un



profármaco, en la que R₁ se representa por la fórmula:



- 5 en la que es un grupo heteroarilo monocíclico; cada A es
independientemente alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈,
cicloalquilo C₃₋₈, —CF₃, —(CH₂)_xNR₇R₈, —CN, —CONR₇R₈, —COR₇,
—CO₂(CH₂)_xNR₇R₈, —CO₂R₇, halógeno, hidroxilo, —N₃, —NHCOR₇,
—NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NHCO₂alquilo C₁₋₈, —NO₂, —NR₇R₈, —O(CH₂)_xNR₇R₈,
10 —O(CH₂)_xCO₂R₇, —OCOalquilo C₁₋₈, —OCO(CH₂)_xNR₇R₈, —SF₅,
—SO₂NR₇R₈, —SO₍₁₋₃₎R₇, —SR₇ o tetrazalona; R₇ y R₈ son
independientemente alcoxi, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-
amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈-
guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-imidazolilo, alquil C₁₋₈-indolilo,
15 alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈,
—(CH₂)_xCONHR₉, —(CH₂)_xCOR₉, —(CH₂)_xCO₂R₉, H o heteroarilo;

o R₇ y R₈ juntos forman un anillo de 3-8 miembros que puede estar
sustituido con uno o más heteroátomos;

n es 1, 2, 3, 4 o 5;

cada x es independientemente 0-8;

R₂ está presente o ausente, y si está presente, es alquilo C₃₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₂₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, heteroarilo o arilo sustituido;

5 **R₃** está presente o ausente, está ausente si **R₂** está presente, y si está presente es alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₂₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈ o arilo sustituido; con la condición de que si n es dos, ninguno de los dos A es cloro;

10 **R₄**, **R₅**, y **R₆** son independientemente adamantanilo, arilo, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈-alcohol, alquil C₁₋₈-amino, alquil C₁₋₈-amido, alquil C₁₋₈(arilo), alquil C₁₋₈(cicloalquilo C₃₋₈), alquil C₁₋₈(cicloalquil C₃₋₈)-CO₂R₇, alquil C₁₋₈-guanidinilo, alquil C₁₋₈-heteroarilo, alquil C₁₋₈-imidazolilo, alquil C₁₋₈-indolilo, alquil C₁₋₈-tetrazol-5-ona, alquil C₁₋₈-tioéter, alquil C₁₋₈-tiol, alquenilo C₂₋₈, alquenil C₂₋₈(arilo), alquenil C₂₋₈(heteroarilo), alquinilo C₃₋₈, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈-CO₂R₇, —(CH₂)_xNR₇R₈, —(CH₂)_xOR₇, —(CH₂)_xNHCOR₇, —(CH₂)_xNHSO₂R₇, —(CH₂)_xNHCO₂R₇, —(CH₂)_xCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCO₂R₉, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yCONR₇R₈, —(CH₂)_xCONR₇(CH₂)_yR₉, —(CH₂)_xCOR₇, —(CH₂)_xCO₂R₇, —(CH₂)_xSO₂NR₇(CH₂)_yR₉, —CHR₇COR₉, —CHR₇CONHCHR₈COR₉, —CONR₇R₈, —CONR₇(CH₂)_xCO₂R₈, —CONR₇CHR₈CO₂R₉, —CO₂R₉, H o —NHCO₂R₇, —SF₅, —SO₂NR₇R₈; o R₄ y R₅ juntos forman un anillo de 4-8 miembros que puede estar sustituido con uno o más heteroátomos; R₉ es arilo, alcoxi C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, alquil C₁₋₈(arilo), cicloalquilo C₃₋₈, H, heteroarilo o hidroxilo;

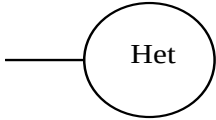
cada y es independientemente 1-8;

25 y Z es H₂ o =O.

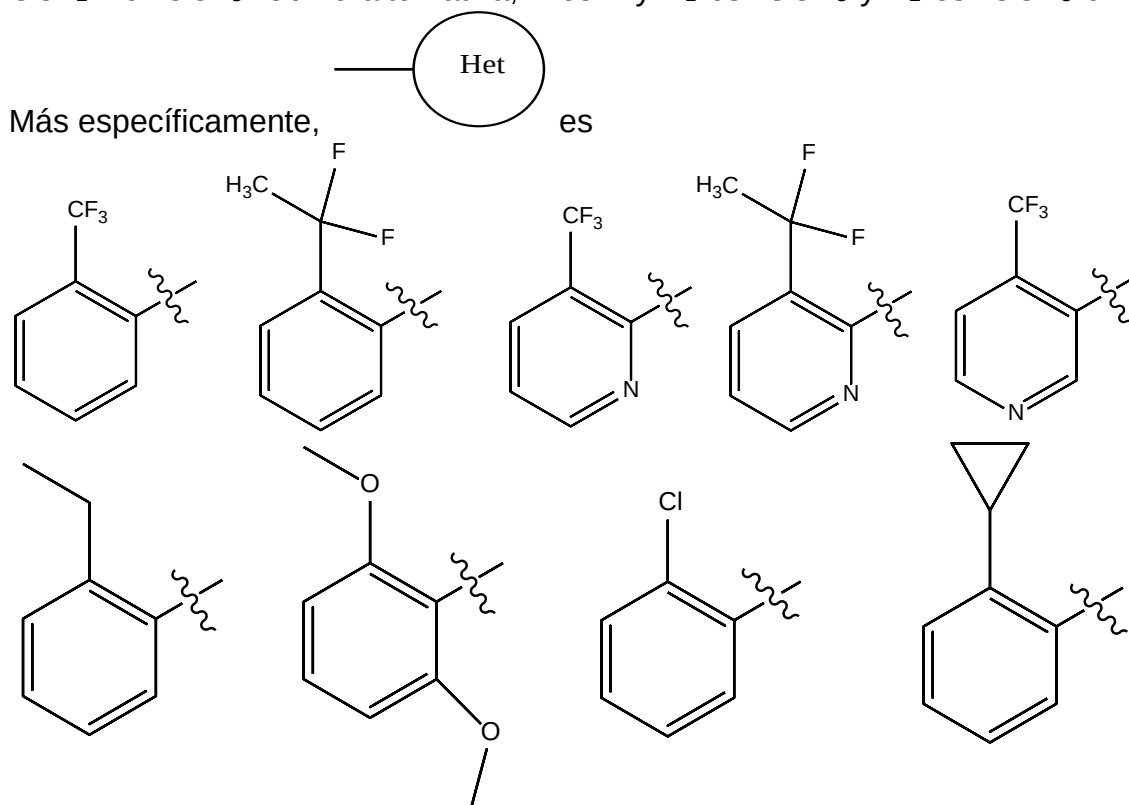
La composición del párrafo [0022] de Fórmula IV puede incorporar las modificaciones que se describen en los párrafos [0011]-[0015] para las Fórmulas I-III. Además, los compuestos de Fórmula IV pueden prepararse en composiciones farmacéuticas como se describe en el párrafo [0016]. Además,

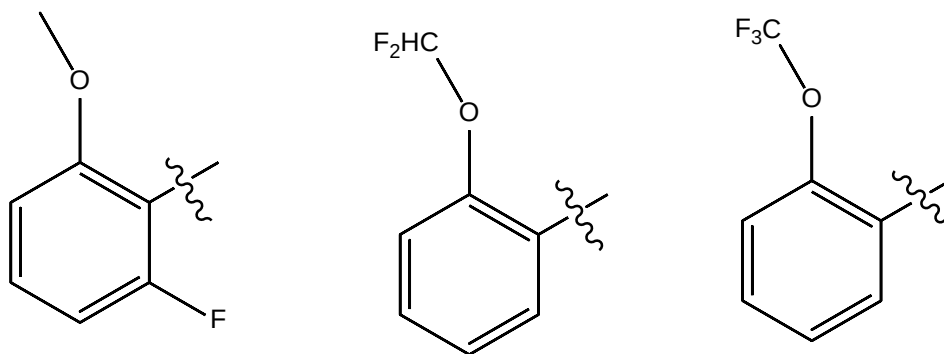
5 la divulgación proporciona el uso en un tratamiento de trastornos relacionados con el receptor de la apelina (APJ), como se describe en el presente documento, de un compuesto representado por la Fórmula IV.

En una realización preferida de las composiciones o usos de cualquiera

de los párrafos [0008]-[0023],  es fenilo o 2- o 3-piridilo, n es 1,

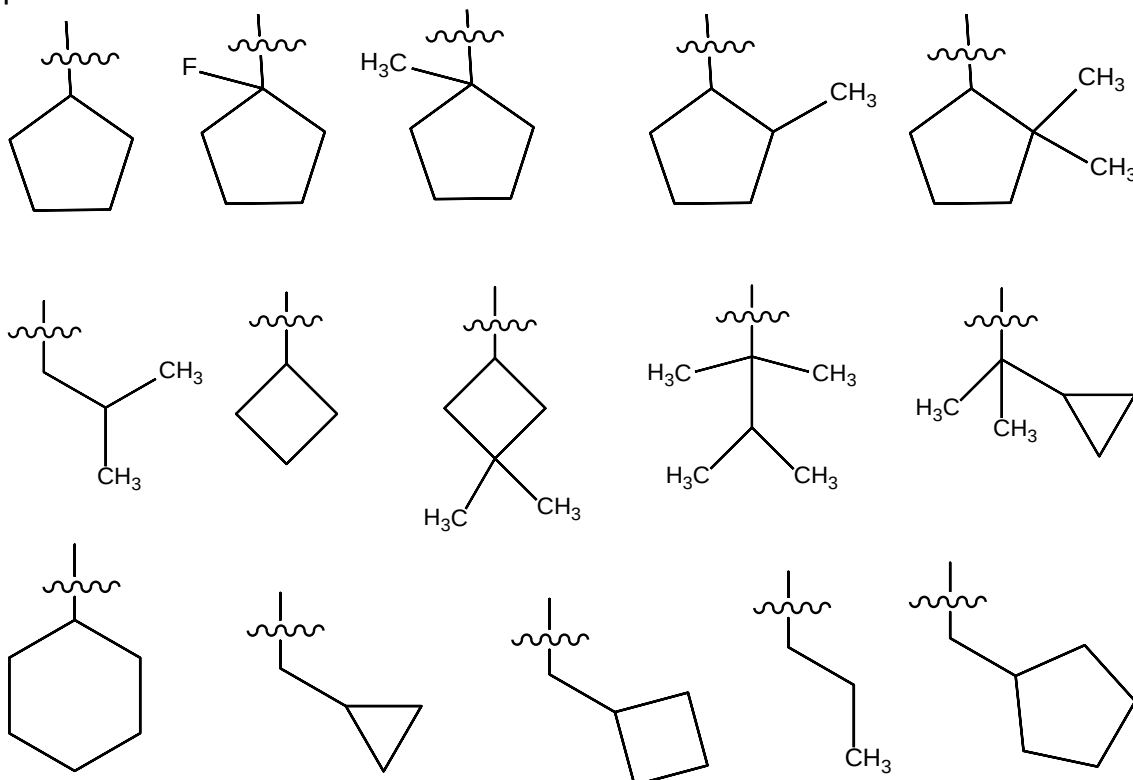
10 el grupo A está en la posición orto y es -CF₃, -CF₂CH₃, -CH₂CH₃, Cl, -cC₃H₅, -OCF₂H o -OCF₃. Como alternativa, n es 2 y A₁ es -OCH₃ y A₂ es -OCH₃ o F.



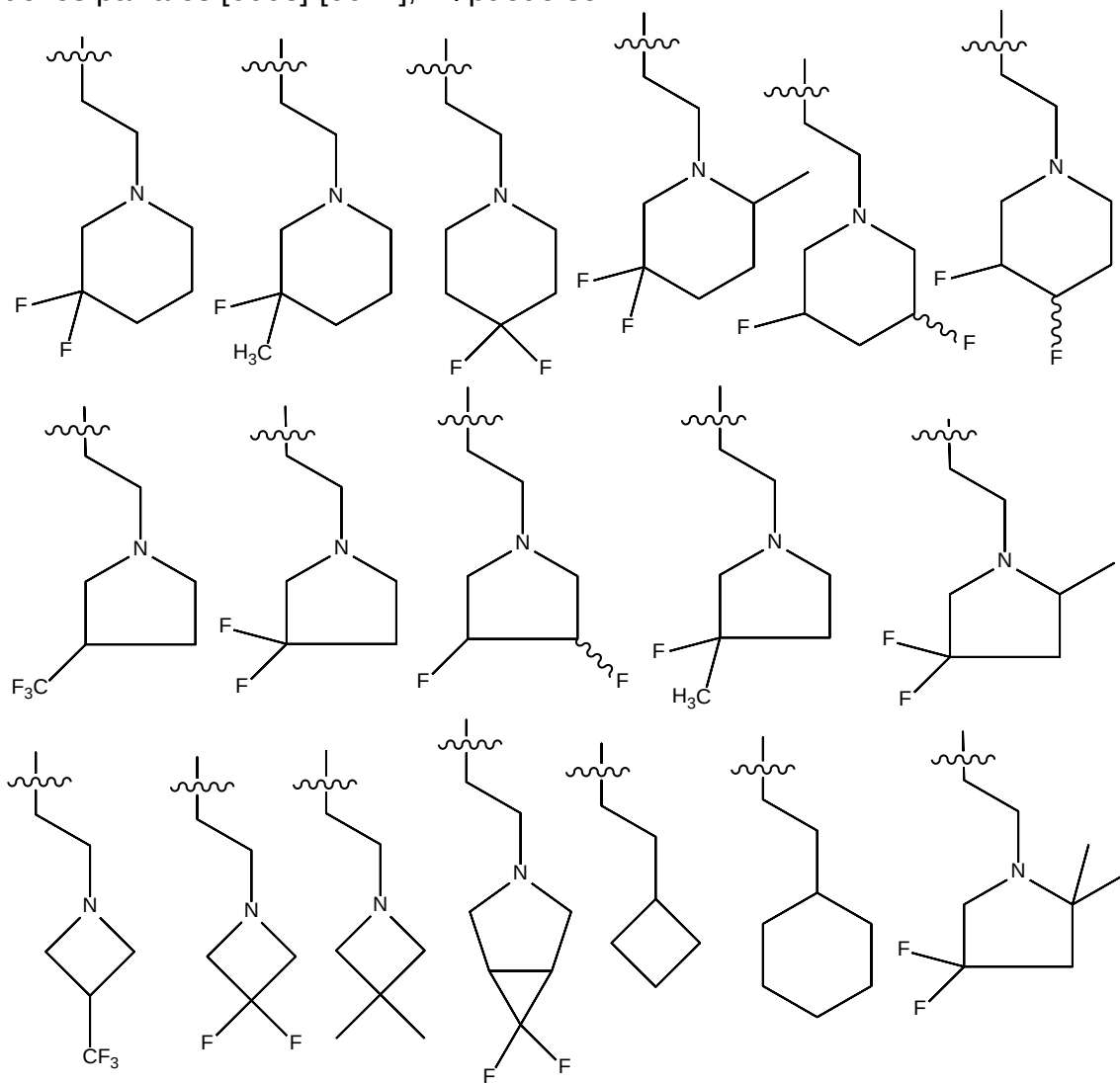


En otra realización preferida de las composiciones o usos de cualquiera de los párrafos [0008]-[0023], **R₂** es -CH₂CC₃H₅, -C(CH₃)₂CC₃H₅, -cC₄H₇, -cC₄H₆(CH₃)₂, -CH₂cC₄H₇,

5 -cC₅H₉, -cC₅H₈F, -cC₅H₈(CH₃), -cC₅H₇(CH₃)₂, -CH₂cC₅H₉, -CH₂cC₅H₉, -cC₆H₁₁, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, o -C(CH₃)CH(CH₃)₂. En particular, **R₂** puede ser

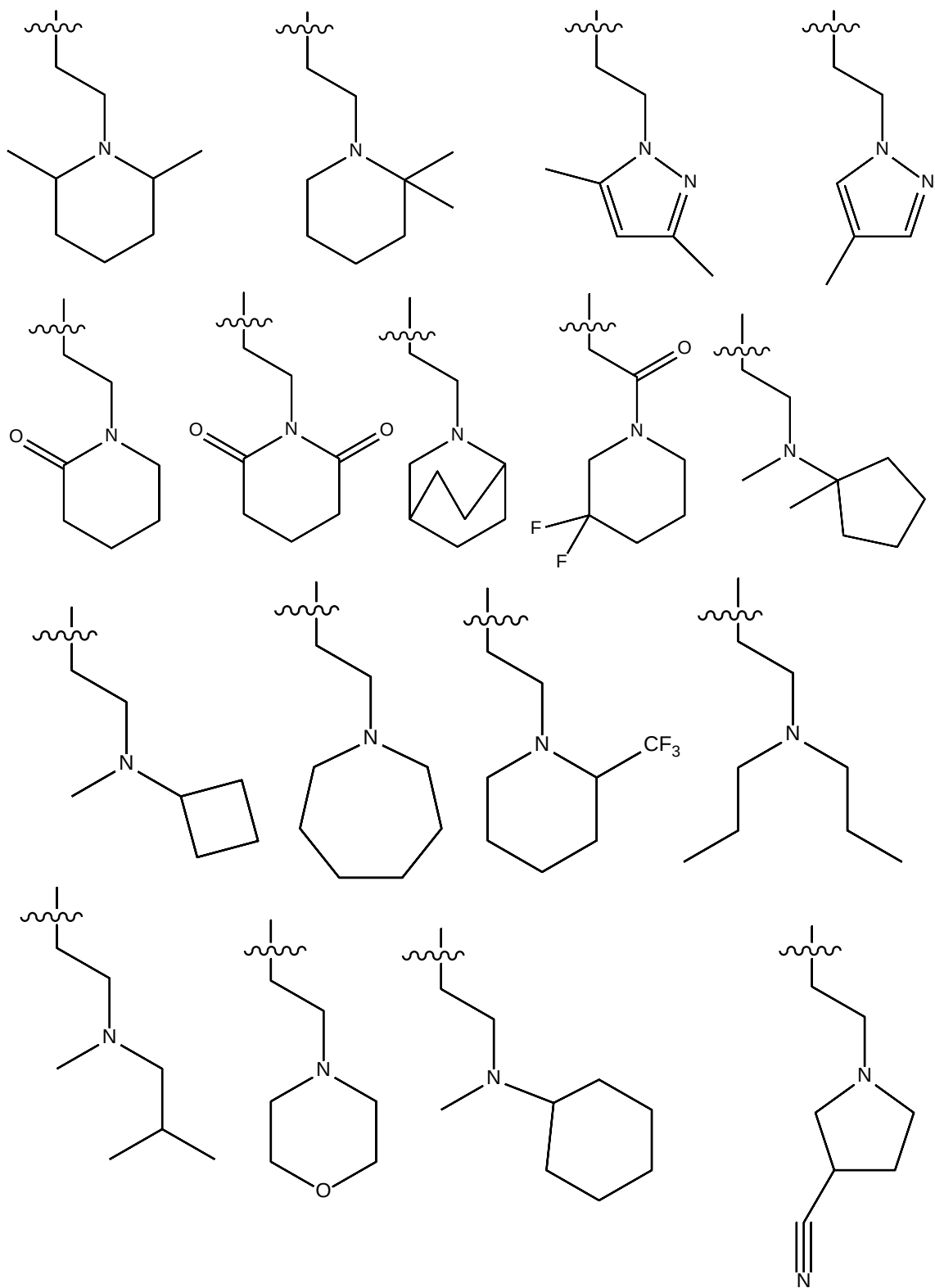


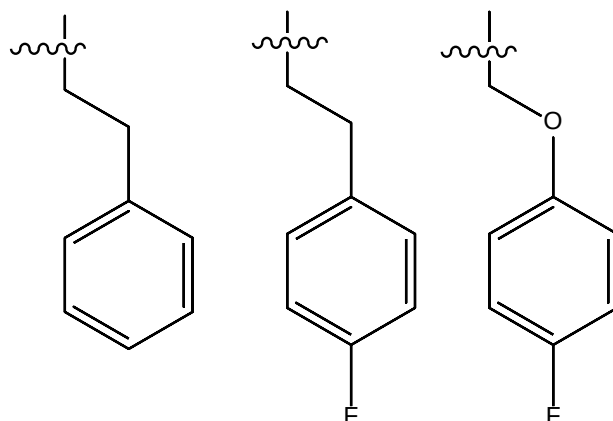
En otra realización preferida de las composiciones o usos de cualquiera de los párrafos [0008]-[0024], **R₄** puede ser



5

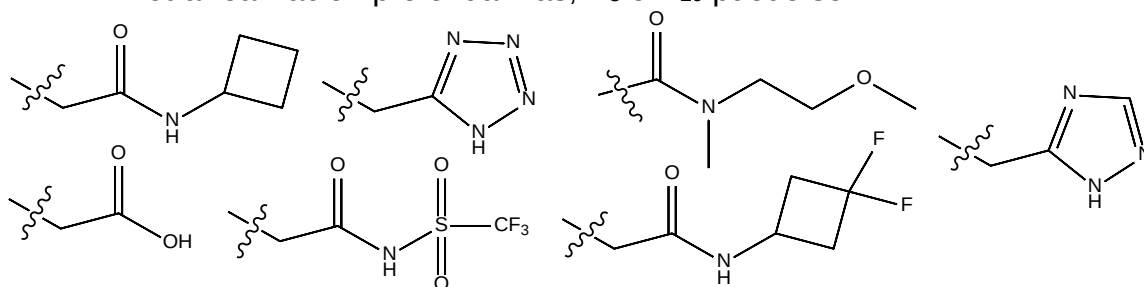
En una realización preferida adicional, **R₄** puede ser



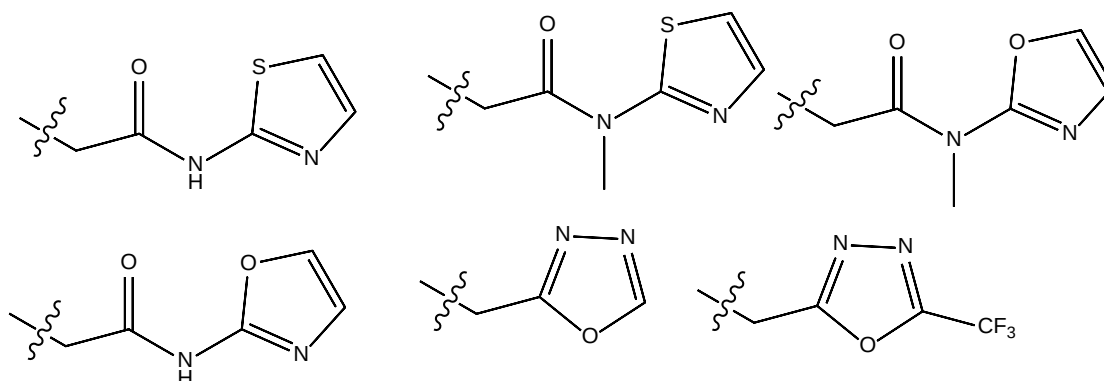


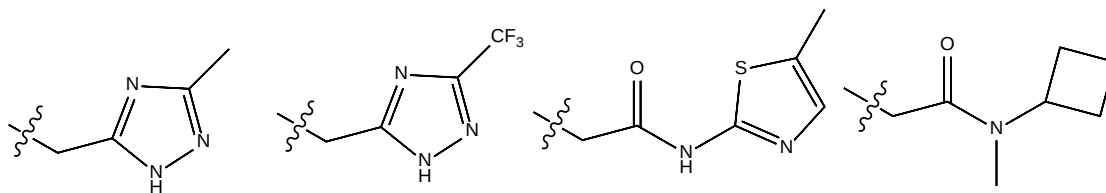
- Si no hay ningún flúor en el grupo, las cadenas principales de los grupos **R₄** de los párrafos [0026]-[0027] pueden modificarse para que contengan uno o más átomos de flúor mediante el reemplazo de uno o más hidrógenos. Como
- 5 alternativa, si los grupos **R₄** de los párrafos [0026]-[0027] contienen flúor, la cadena principal puede modificarse para que incorpore sustituyentes flúor adicionales mediante el reemplazo de hidrógenos alifáticos o aromáticos.

En otra realización preferida más, **R₅** o **R₁₀** puede ser



10





En realizaciones preferidas, dos grupos del conjunto de **R₁**, **R₂**, **R₄**, **R₅** y **R₁₀** se seleccionan entre los grupos mostrados en los párrafos [0024]-[0029].

En otras realizaciones preferidas, tres grupos en el conjunto de **R₁**, **R₂**, **R₄**, **R₅** y **R₁₀** se seleccionan entre los grupos de los párrafos [0024]-[0029]. En otra realización más, cuatro grupos en el conjunto de **R₁**, **R₂**, **R₄**, **R₅** y **R₁₀** se seleccionan entre los grupos de los párrafos [0024]-[0029].

Para los compuestos y usos anteriores, la divulgación también incluye bioisómeros tales como tetrazolonas y pentafluorosulfanilo. En particular, -CF₃, -CH₃, -O-CH₃, o -O-CF₃ o un aril-CF₃, -CH₃, -O-CH₃, o -O-CF₃ puede reemplazarse por -SF₅ o aril-SF₅, respectivamente. Véase Alvarez et al. 2015 ACS Med Chem Let 6 1225-1230. Como alternativa, un -CO₂H puede reemplazarse por una tetrazolona. Véase Duncton et al. 2016 Org Biomol Chem 14 9338-9342.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA DIVULGACIÓN

4.1. Definiciones

"Alquenilo" se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada o cíclico, insaturado, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alqueno parental. El grupo puede estar en las formas Z y E (o conformación cis o trans) alrededor del(de los) doble(s) enlace(s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo,

cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo; y similares. El grupo alquenilo puede estar
5 sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones de 2 a 8 átomos de carbono.

"Alcoxi" se refiere a un radical —OR donde R representa un grupo alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo como se ha definido en el presente
10 documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi y similares. El grupo alcoxi puede estar sustituido o sin sustituir.

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado, obtenido a partir de la eliminación de un átomo de
15 hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano parental. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo y ciclopropan-1-ilo, butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, *terc*-butilo y similares. El grupo alquilo puede estar sustituido o sin sustituir; por ejemplo
20 con metilo o un halógeno o halógenos tales como difluoro o trifluoro. En determinadas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Como alternativa, un grupo alquilo puede comprender de 1 a 8 átomos de carbono.

"Alquil(arilo)" se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los
25 átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de

carbono terminal o sp^3 , está reemplazado por un grupo arilo. Los grupos alquil(arilo) típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. En determinadas realizaciones, un grupo alquil(arilo) puede ser alquil (C_{6-20})(arilo), por ejemplo, el grupo alquilo puede ser (C_{1-10}) y el resto arilo puede ser (C_{5-10}). El grupo alquil(aril) puede estar sustituido o sin sustituir.

"Alquinilo" se refiere a uno de cadena lineal o ramificada, insaturado, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alquino parental. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo, propinilo, butenilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo y similares. El grupo alquinilo puede estar sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 3 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones de 3 a 8 átomos de carbono.

"Arilo" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático, monovalente, obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un sistema de anillo aromático parental. Arilo incluye anillos aromáticos, carbocíclicos, de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno o ciclopentadieno; sistemas de anillos bicíclicos en los que un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano; o dos sistemas de anillos aromáticos, por ejemplo bencil fenilo, bifenilo, difeniletano, difenilmetano. El grupo arilo puede estar sustituido o sin sustituir, por ejemplo con un halógeno, tal como flúor.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo cíclico, saturado o insaturado.

Cuando se desea un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. El grupo cicloalquilo puede estar
5 sustituido o sin sustituir. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C₃₋₁₀, tal como, por ejemplo, cicloalquilo C₆ o cC₆H₁₂. El grupo cicloalquilo también puede ser un grupo cicloalquilo bicíclico puenteado, un grupo cicloalquilo condensado o un grupo espiro cicloalquilo. Son ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo bicíclicos puenteados biciclo[2.2.1]heptano,
10 biciclo[2.2.1]hexano, biciclo[2.2.2]octano. Un ejemplo de un grupo cicloalquilo condensado es biciclo[4.4.0]decano o decalina. Son ejemplos no limitantes de grupos espiro cicloalquilo espiro[3.3]heptano, espiro[4.3]octano o espiro[5.4]decano.

"Enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, trastorno, afección,
15 síntoma o indicación.

"Halógeno" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo heteroaromático monovalente obtenido a partir de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo individual de un sistema de anillo heteroaromático parental. Heteroarilo incluye:
20 anillos monocíclicos, aromáticos, de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo carbono los átomos restantes del anillo; y anillos heterocicloalquilo policíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y
25 S, siendo carbono el resto de átomos del anillo y en donde al menos un

heteroátomo está presente en un anillo aromático. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o sin sustituir.

Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 miembros y un anillo heteroaromático de 5 a 7 miembros condensado con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos, condensados, en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo es mayor que 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor que 2. En determinadas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor que 1. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de acridina, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, piperidina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de 5 a 20 miembros, tal como, por ejemplo, un heteroarilo de 5 a 10 miembros. En determinadas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden ser los obtenidos a partir de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

"Heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, no aromático, o anillos policíclicos, no aromáticos, condensados, con uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O, siendo carbono el resto de átomos del anillo y en donde al menos un heteroátomo está presente en cada anillo no aromático. El grupo heterociclo puede ser un anillo de tres miembros, un anillo de cuatro miembros, un anillo de cinco miembros, un anillo de seis miembros o un anillo de siete miembros. En determinadas realizaciones, el grupo heterocicloalquilo es 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,4-ditiano, imidazolidina, morfolina, piperidina, piperidona, piperazina, pirolidona, pirrolidina o 1,3,5-tritiano. Puede contener una imida. El grupo heterocicloalquilo puede ser bicíclico, tal como un grupo heteroespiro, por ejemplo, heteroespiro[3.3]heptanilo, heteroespiro[3.4]octanilo o heteroespiro[5.5]undecanilos. El grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, el grupo heterocicloalquilo incluye grupos heterocicloalquilo sustituidos con uno o más halógenos, tal como 3,3-difluoropiperidina o 4,4-difluoropiperidina. Además, el grupo heterocicloalquilo puede estar sustituido con un grupo alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄ tal como un grupo -CF₃.

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a generalmente reconocido para uso en animales, y más particularmente en seres humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada el compuesto parental. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o

formadas 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-
5 hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, dicitclohexilamina y similares.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo farmacéuticamente aceptable", o "adyuvante farmacéuticamente aceptable" se refieren, respectivamente, a un excipiente, vehículo o adyuvante con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación. "Vehículo
15 farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra al menos un compuesto de la presente divulgación.

"Profármaco" se refiere a un precursor o forma derivada de una sustancia farmacéuticamente activa que es menos bioactiva en comparación
20 con el fármaco parental y que es capaz de convertirse o activarse enzimáticamente en la forma parental más activa. Las formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento pueden diseñarse para mejorar la biodisponibilidad o la estabilidad o para reducir la toxicidad. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tienen grupos libres amino, amido, carboxílicos, hidroxilo o tiol pueden convertirse en profármacos. Véase
25

Rautio *et al.*, 2008 Nat Rev Drug Dis 7 255-270. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden derivatizarse como amidas, carbamatos, ésteres o bases de N-Mannich. Los grupos hidroxilo libres pueden derivatizarse usando grupos que incluyen, pero sin limitación, carbonatos, dimetilaminoacetatos, éteres, hemisuccinatos, ésteres fosfato y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se resume en Fleisher *et al.*, 1996 Advanced Drug Delivery Reviews 19, 115-130. También se incluyen grupos carbamato de grupos hidroxilo y amino, como son los profármacos carbonato, ésteres sulfonato y ésteres sulfato de grupos hidroxilo. También se incluye la derivatización de grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un alquil éster, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen, pero sin limitación, funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o donde el grupo acilo es un éster de aminoácido como se ha descrito anteriormente. Se describen profármacos de este tipo en Robinson *et al.*, 1996 J Med Chem 39 10-18. Las aminas libres también pueden derivatizarse como amidas, carbamatos, iminas, bases de N-Mannich, oximas, fosfonamidas o sulfonamidas. Los carbonilos pueden derivatizarse en profármacos de imina u oxima. Los tioles pueden derivatizarse como ésteres o éteres. Los profármacos también pueden incluir compuestos en los que un resto de aminoácido, o una cadena de polipéptidos de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) restos de aminoácidos se unen covalentemente a través de un enlace amida o éster con un grupo libre amino, hidroxilo o ácido carboxílico de compuestos de la invención. Los restos de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, los 20 aminoácidos que se encuentran de forma natural designados habitualmente por tres letras y también incluyen beta-alanina, citrulina, demosina, ácido gamma-aminobutírico,

homocisteína, homoserina, 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, metionina sulfona y ornitina.

"Estereoisómero" se refiere a un isómero que difiere en la disposición de los átomos constituyentes en el espacio. Los estereoisómeros que son
5 imágenes especulares entre sí y ópticamente activos se denominan "enantiómeros". y los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí y son ópticamente activos se denominan "diaestereoisómeros".

"Sujeto" incluye mamíferos y seres humanos. Los términos "ser humano" y "sujeto" se usan indistintamente en el presente documento.

10 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están, cada uno, independientemente sustituido con el mismo o diferente sustituyente o sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, CO₂H, ciano, difluoro, difluorometilo, halógeno, hidroxilo, ceto, metilo, —N₃, —NH₂, —SO₍₁₋₃₎H, —SH o trifluorometilo.

15 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, es suficiente para influenciar dicho tratamiento para la enfermedad, trastorno o síntoma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo del
20 compuesto, la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, gravedad de la enfermedad, trastorno y/o síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad del sujeto a tratar y/o el peso del sujeto a tratar. Una cantidad apropiada en cualquier caso dado puede ser muy evidente para los expertos en la materia o puede determinarse por experimentación rutinaria.

25 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere a

detener o mejorar una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de contraer una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el desarrollo de una enfermedad, trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o trastorno, o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o trastorno o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos, o inhibir al menos un parámetro físico que puede no ser reconocible para el sujeto. Además, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el comienzo de la enfermedad o trastorno o al menos sus síntomas en un sujeto que puede estar expuesto a, o predispuesto a, una enfermedad o trastorno incluso aunque ese sujeto aún no haya experimentado o mostrado síntomas de la enfermedad o trastorno.

Los pares de los grupos funcionales definidos en el presente documento pueden combinarse de una manera químicamente racional. Por ejemplo, alquil C₁-C₈-amino significa que el grupo funcional alquilo C₁-C₈, por ejemplo, -nC₅H₁₁, está combinado con el grupo funcional amino, por ejemplo, -NH₂, para formar en este ejemplo -nC₅H₁₀NH₂. Asimismo, alquil C₁-C₈-alcohol significaría un grupo, por ejemplo, nC₃H₆OH. De forma análoga, alcoxi C₁-C₈-arilo significa que el grupo funcional alcoxi C₁-C₈, por ejemplo, -CH₂CH₂OCH₂CH₃ o -OCH₂CH₃ se combina con un grupo arilo, por ejemplo, -C₆H₅F, para formar -CH₂CH₂OCH₂CH₂-C₆H₅F o -OCH₂CH₃-C₆H₅F, respectivamente.

Como se usan en el presente documento, los sustituyentes R₄, R₅, R₆,

R₇, o R₈ pueden ser independientemente aminoácidos α , β , γ , δ individuales, o sus cadenas laterales correspondientes, tales como los veinte aminoácidos que se encuentran de forma natural, por ejemplo, alanina (Ala/A); arginina (Arg/R); asparagina (Asn/N); ácido aspártico (Asp/D); cisteína (Cys/C); ácido glutámico (Glu/E); glutamina (Gln/Q); glicina (Gly/G); histidina (His/H); isoleucina (Ile/I); leucina (Leu/L); lisina (Lys/K); metionina (Met/M); fenilalanina (Phe/F); prolina (Pro/P); Serina (Ser/S); treonina (Thr/T); triptófano (Trp/W); tirosina (Tyr/Y); y valina (Val/V). Los aminoácidos individuales pueden ser de quiralidad R o S. Como alternativa, R₄, R₅, R₆, R₇, o R₈ pueden ser independientemente dos o tres aminoácidos unidos por un enlace peptídico. R₄, R₅, R₆, R₇, o R₈ pueden ser independientemente dipéptidos o tripéptidos (Hobbs *et al.*, Proc Nat Acad Sci USA. 1993, 90, 6909-6913); Patentes de Estados Unidos n.º 6.075.121 (Bartlett *et al.*) peptoides; o polipéptidos vinílogos (Hagihara *et al.*, J Amer Chem Soc. 1992, 114, 6568), cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. R₄, R₅, R₆, R₇, o R₈ pueden ser independientemente parte de los aminoácidos no naturales ampliados, por ejemplo, Xie y Schultz, Nat Rev Mol Cell Biol. 2006, 7(10):775-82 o Wang *et al.*, Chem Biol. 2009, 16(3):323-36, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

4.2. Variantes deuteradas y otras variantes isotópicas

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normal o

principalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I , respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos tales como ^3H o ^{14}C , son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. El tritio y el carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tal como por los métodos ilustrativos o por las preparaciones que se describen más adelante en el presente documento en los ejemplos usando variaciones isotópicas apropiadas de reactivos adecuados. En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención pueden prepararse por los métodos generales bien conocidos por las personas expertas en la materia.

dichos compuestos marcados con isótopos pueden prepararse convenientemente realizando los procedimientos desvelados en los Ejemplos descritos en el presente documento y en los Esquemas, sustituyendo un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden tratarse con reactivos marcados con isótopos para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, el hidrógeno puede intercambiarse por deuterio mediante la acción de un ácido deutérico tal como D_2SO_4/D_2O . Como alternativa, también puede incorporarse deuterio en un compuesto usando métodos tales como a través de reducción tal como usando $LiAlD_4$ o $NaBD_3$, hidrogenación catalítica o intercambio de isótopos ácido o básico usando reactivos deuterados apropiados, tales como deuteruros, D_2 y D_2O . Además de lo anterior, los métodos de publicaciones PCT, documento WO2014/169280; documento WO2015/058067; patentes de los Estados Unidos N.º 8.354.557; 8.704.001 y Publicaciones de Solicitudes de Patente de los Estados Unidos n.º; 2010/0331540; 2014/0081019; 2014/0341994; 2015/0299166, se incorporan en este documento por referencia.

4.3. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto Fórmula I (por ejemplo, cualquiera de las fórmulas y/o estructuras desveladas en el presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los vehículos, adyuvantes y soportes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación

incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, 5 agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de 10 lana. Si es necesario, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente divulgación en composiciones farmacéuticas pueden mejorarse por métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the 15 Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro método conocido para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una 20 forma amorfa de un compuesto de esta divulgación opcionalmente formulada con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la Patente de los Estados Unidos n.º 7.014.866 (Infeld *et al.*); y las Publicaciones de Patente de los Estados Unidos 20060094744 (Maryanoff *et al.*) y 25 20060079502 (Lang).

Las composiciones farmacéuticas de la divulgación incluyen aquellas que son adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En determinadas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitarias, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17^a ed. 1985).

Tales métodos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes adicionales. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, en caso necesario, dando forma al producto. En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente divulgación adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobrecillos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; rellena en liposomas; o en forma de un bolo, etc.

Las cápsulas de gelatina blandas también pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz deshidratado. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir algunos agentes endulzantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para

inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dichas soluciones para inyección pueden estar, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga.

las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta divulgación con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura

ambiente pero líquido a la temperatura del recto y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden
5 administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarburos
10 y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos n.º 6.803.031 (Rabinowitz & Zaffaroni).

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta divulgación es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas
15 u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica en la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta divulgación incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, petróleo líquido,
20 vaselina, propilenglicol, compuestos de polioxietileno o polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60,
25 ésteres cetílicos de cera, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico

y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación también pueden aplicarse por vía tópica en el tracto digestivo inferior por formulación de supositorios rectales o en una formulación de enema adecuada. La administración con parches transdérmicos tópicos e iontoforética también se
5 incluye en esta divulgación.

La aplicación de los agentes terapéuticos puede ser local, para administrarse en el sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones al sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, geles plurónicos, endoprótesis vasculares,
10 polímeros de liberación sostenida de fármacos u otros dispositivos que permiten acceso interno. Por lo tanto, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de esta divulgación pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares o catéteres. Los
15 recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos médicos implantables recubiertos son bien conocidos en la técnica y se ejemplifican en las Patentes de los Estados Unidos n.º 6.099.562 (Ding & Helmus); 5.886.026 (Hunter *et al.*); y 5.304.121 (Sahatjian). Los recubrimientos normalmente son materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel,
20 polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Opcionalmente, los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente mediante un acabado final adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición.
25 Los recubrimientos para dispositivos invasivos pretenden incluirse dentro de la

definición de vehículo, adyuvante o soporte farmacéuticamente aceptable, tal como esos términos se usan en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un método para recubrir un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de
5 poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será evidente para los expertos en la materia que el recubrimiento del dispositivo se realizará antes de su implantación en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un método
10 para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármacos que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármacos con un compuesto o composición de esta divulgación. Los dispositivos implantables de liberación de fármacos incluyen, pero sin limitación, balas o cápsulas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero
15 difusible no biodegradable y obleas de polímero biodegradable.

De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta divulgación, siempre que dicho compuesto sea terapéuticamente activo.

20 De acuerdo con otra realización, la divulgación proporciona un dispositivo implantable de liberación de fármacos impregnado con, o que contiene, un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta divulgación, siempre que dicho compuesto se libere desde dicho dispositivo y sea terapéuticamente activo. Cuando un órgano o tejido es
25 accesible gracias a su extracción del sujeto, dicho órgano o tejido puede

sumergirse en un medio que contenga una composición de esta divulgación, una composición de esta divulgación puede aplicarse como si de una pintura se tratara sobre el órgano, o una composición de esta divulgación puede aplicarse por cualquier otra vía conveniente.

5 En una realización, esta divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o compuestos más específicos desvelados en el presente documento, para tratar o prevenir el asma, aterosclerosis, cáncer, cardiomiopatía, diabetes, dislipidemia, neurodegeneración asociada al VIH, hipertensión, la inflamación, enfermedad
10 hepática, trastorno metabólico, enfermedad neurodegenerativa, obesidad o preeclampsia. En otra realización, la divulgación proporciona una composición que comprende un compuesto de Fórmula I, o compuestos más específicos desvelados en el presente documento, para tratar o prevenir el cáncer, proliferación celular, diabetes, homeostasis de fluidos, enfermedades cardíacas
15 (por ejemplo, hipertensión e insuficiencia cardíaca, tales como insuficiencia cardíaca congestiva), infección por VIH, función inmune, obesidad, transferencia de células madre, cáncer metastásico o un trastorno relacionado con las venas tal como un angioma, una insuficiencia venosa, una estasis o una trombosis.

20 En otra realización, una composición de esta divulgación comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. En una realización, el segundo agente terapéutico es uno o más compuestos adicionales de la divulgación. En otra realización, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener, o que demuestra
25 tener, propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que

tiene el mismo mecanismo de acción que el compuesto receptor APJ de Fórmula I.

En una realización particular, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ADHF), esclerosis lateral amiotrófica, arritmia, asma, aterosclerosis, aterosclerosis, fibrilación auricular, síndrome de Brugada, lesiones por quemaduras (incluyendo quemadura solar), cáncer, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes (incluyendo diabetes gestacional), dislipidemia, neurodegeneración asociada al VIH, hipertensión, la inflamación, enfermedades cardiovasculares isquémicas, enfermedad hepática, trastorno metabólico, enfermedad neurodegenerativa, obesidad, arteriopatía periférica, preeclampsia, hipertensión pulmonar, reestenosis, ataques isquémicos transitorios, lesiones cerebrales traumáticas, taquicardia ventricular o retención de agua. En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer, proliferación celular, diabetes, homeostasis de fluidos, enfermedades cardíacas (por ejemplo, hipertensión e insuficiencia cardíaca, tales como insuficiencia cardíaca congestiva), infección por VIH, función inmune, obesidad, transferencia de células madre o cáncer metastásico.

Por ejemplo, cuando la enfermedad o afección es insuficiencia cardíaca congestiva, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse de: inhibidores de ACE, betabloqueantes, vasodilatadores, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos del asa, antagonistas de la aldosterona y bloqueadores de los

receptores de angiotensina.

Cuando la enfermedad o afección que se trata es hipertensión, el segundo agente terapéutico puede seleccionarse de: α -bloqueantes, β -bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, natriuréticos, saluréticos, antihipertensivos que actúan a nivel central, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), inhibidores duales de ACE y de la endopeptidasa neutra (NEP), bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), inhibidores de la aldosterona sintasa, antagonistas de los receptores de la aldosterona o antagonistas de los receptores de la endotelina.

Los ejemplos no limitantes de α -Bloqueantes incluyen doxazosina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

Los ejemplos no limitantes de β -Bloqueantes para la terapia de combinación se seleccionan entre acebutolol, acetutolol, atenolol, bisoprol, bupranolol, carteolol, carvedilol, celiprolol, esmolol, mepindolol, metoprolol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propanolol, taliprolol, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos no limitantes de bloqueadores de los canales de calcio incluyen dihidropiridinas (DHP) y no-DHP. Las DHP se seleccionan entre el grupo que consiste en amlodipina, felodipina, isradipina, lacidipina, nicardipina, nifedipina, nigulpidina, niludipina, nimodifina, nisoldipina, nitrendipina, nivaldipina, riosidina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Las no-DHP se seleccionan entre anipamil, diltiazem, fendilina, flunarizina, galopamilo, mibefradilo, prenilamina, tiapamilo y verampimilo, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos no limitantes de derivado de tiazida incluyen amilorida,

clorotalidona, clorotiazida, hidroclorotiazida y metilclorotiazida.

Los ejemplos no limitantes de antihipertensivos que actúan a nivel central incluyen clonidina, guanabenz, guanfacina y metildopa.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ACE incluyen alacepril, 5 benazepril, benazaprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, lisinopril, moexipiril, moveltopril, perindopril, quinapril, quinaprilat, ramipril, ramiprilat, espirapril, temocapril,trandolapril y zofenopril. Son inhibidores de ACE preferidos benazepril, enalapril, lisinopril y ramipril.

10 Son ejemplos no limitantes de inhibidores duales de ACE/NEP, por ejemplo, omapatrilat, fasidotril y fasidotrilat.

Los ejemplos no limitantes de ARB preferidos incluyen candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, tasosartán, telmisartán y valsartán.

15 Son ejemplos no limitantes de inhibidores de la aldosterona sintasa preferidos anastrozol, fadrozol y exemestano.

Son ejemplos no limitantes de antagonistas de los receptores de la aldosterona preferidos espironolactona y eplerenona.

Los ejemplos no limitantes de antagonistas de endotelina preferidos incluyen, por ejemplo, bosentán, enrasentán, atrasentán, darusentán, 20 sitaxentán y tezosentán, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la divulgación proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta divulgación y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, donde el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La 25 expresión "asociados entre sí", como se usa en el presente documento,

significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o se unen de otra manera una a la otra de tal forma que resulte muy obvio que las formas de dosificación separadas se pretenden comercializar y administrar juntas (en un intervalo menor a 24 horas la una de la otra, consecutiva o
5 simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la divulgación, el compuesto de la presente divulgación está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra a una pauta posológica adecuada, es
10 suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el trastorno diana. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, provocar la regresión del trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos
15 de otra terapia. Preferiblemente, el compuesto está presente en la composición en una cantidad del 0,1 al 50% en peso, más preferiblemente del 1 al 30% en peso, lo más preferiblemente del 5 al 20% en peso.

La interrelación de dosis para animales y seres humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich
20 *et al.*, (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. El área de superficie corporal puede determinarse de forma aproximada a partir de la altura y peso del sujeto. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970,537.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente
25 terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre

aproximadamente el 20% y el 100% de la dosis usada normalmente en un régimen de monoterapia que solo usa ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR *Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket *Pharmacopoeia* 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de estas referencias se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Los compuestos para uso en el método de la divulgación pueden formularse en formas de dosificación unitarias. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos sometidos a tratamiento, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente junto con un vehículo farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una dosis individual de tratamiento diario o una de múltiples dosis de tratamiento diario (por ejemplo, de aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se usan múltiples dosis de tratamiento diario, la forma de dosificación individual puede ser igual o diferente para cada dosis.

4.4. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

La divulgación también incluye métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones patológicas que se benefician de la modulación del receptor APJ que comprenden administrar una cantidad eficaz

de un compuesto receptor APJ de la divulgación a un sujeto que lo necesita. Las enfermedades y afecciones que pueden beneficiarse de la modulación (inhibición o activación) del receptor APJ incluyen, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca aguda descompensada (ADHF), esclerosis lateral

5 amiotrófica, arritmia, asma, aterosclerosis, aterosclerosis, fibrilación auricular, síndrome de Brugada, lesiones por quemaduras (incluyendo quemadura solar), cáncer, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca crónica, diabetes (incluyendo diabetes gestacional), dislipidemia, neurodegeneración asociada al VIH,

10 hipertensión, la inflamación, enfermedades cardiovasculares isquémicas, enfermedad hepática, trastorno metabólico, enfermedad neurodegenerativa, obesidad, arteriopatía periférica, preeclampsia, hipertensión pulmonar, reestenosis, ataques isquémicos transitorios, lesiones cerebrales traumáticas, taquicardia ventricular o retención de agua. Más específicamente, la

15 hipertensión puede ser hipertensión arterial pulmonar. La enfermedad hepática puede ser enfermedad hepática alcohólica, enfermedad hepática inducida por toxinas o enfermedad hepática inducida por virus y la disfunción renal puede ser enfermedad renal poliquística. El sistema receptor de la apelina está implicado en trastornos relacionados con las venas. Véase, por ejemplo,

20 Lathen *et al.*, "ERG-APLNR Axis Controls Pulmonary Venule Endothelial Proliferation in Pulmonary Veno-Occlusive Disease" 2014 Circulation 130: 1179-1191. El sistema receptor de la apelina también ha estado implicado en la insuficiencia cardíaca. Véase, por ejemplo, Sheikh *et al.*, "In vivo genetic profiling and cellular localization of apelin reveals a hypoxia-sensitive,

25 endothelial-centered pathway activated in ischemic heart failure" 2007 Am J

Physiol Heart Circ Physiol 294:H88-H98. Los contenidos de ambos Lathen *et al.* y Sheikh *et al.* se incorporan en la presente divulgación por referencia en su totalidad.

En una realización no limitante, la divulgación proporciona un método
5 para tratar un trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) en un sujeto que comprende administrar al sujeto el compuesto de la realización 1. El trastorno relacionado con el receptor de la apelina (APJ) puede ser asma, aterosclerosis, cáncer, cardiomiopatía, diabetes, dislipidemia, hipertensión, la inflamación, enfermedad hepática, trastorno metabólico, enfermedad
10 neurodegenerativa, obesidad o preeclampsia. La divulgación proporciona métodos que comprenden adicionalmente tratar al paciente con un α -bloqueante, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), un bloqueador del receptor de angiotensina (ARB), un β -bloqueante, un bloqueador de los canales de calcio o un diurético. Como alternativa, la
15 divulgación proporciona un método para tratar o prevenir un trastorno relacionado con las venas tal como un angioma, una insuficiencia venosa, una estasis o una trombosis.

Además, la divulgación proporciona un método para prevenir la neurodegeneración por VIH en un sujeto que comprende administrar al sujeto
20 el compuesto de la realización 1.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta divulgación puede variar de aproximadamente 0,005 mg a aproximadamente 5000 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, el intervalo es de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 1000 mg, o de
25 aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente

5 mg a aproximadamente 50 mg. El tratamiento puede administrarse una o más veces al día (por ejemplo, una vez al día, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día, cinco veces al día, etc.). Cuando se usan múltiples tratamientos, la cantidad puede ser igual o diferente. Se entiende que un
5 tratamiento puede administrarse cada día, en días alternos, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, etc. Por ejemplo, con administración cada dos días, puede iniciarse una dosis de tratamiento el lunes con un primer tratamiento posterior el miércoles, un segundo tratamiento posterior administrarse el viernes, etc. El tratamiento se administra típicamente de una a
10 dos veces al día. Las dosis eficaces también variarán, tal como reconocen los expertos en la materia, dependiendo de la enfermedad que se trate, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado de salud general del sujeto, el uso de excipientes, la posibilidad de uso combinado con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el
15 criterio del médico que establece el tratamiento.

Como alternativa, la cantidad eficaz de un compuesto de la divulgación es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día o de
20 aproximadamente 1 mg/kg/día a 10 mg/kg/día.

En otra realización, cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores comprende la etapa adicional de coadministrar a dicho sujeto uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede realizarse a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por
25 ser útil para la coadministración con un compuesto que modula el receptor APJ.

La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular que se trate. Son ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los métodos de esta divulgación los indicados anteriormente para uso en composiciones de combinación que
5 comprenden un compuesto de esta divulgación y un segundo agente terapéutico.

El término "coadministrado", como se usa en el presente documento, significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de esta divulgación como parte de una forma de dosificación unitaria (tal como una composición de esta divulgación que comprende un
10 compuesto de esta divulgación y un segundo agente terapéutico como se ha descrito anteriormente) o como formas de dosificación múltiples separadas. Como alternativa, el agente adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de
15 esta divulgación. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta divulgación como el segundo agente o agentes terapéuticos se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta divulgación, que comprende tanto un compuesto de la divulgación como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no excluye la
20 administración por separado del mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta divulgación a dicho sujeto en otro momento durante el transcurso del tratamiento.

En una realización de la divulgación, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta
25 divulgación es menor de lo que lo sería su cantidad eficaz cuando no se

administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que lo sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de esta divulgación. De este modo, pueden minimizarse los efectos secundarios indeseados asociados con
5 altas dosis de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo, sin limitación, pautas posológicas mejoradas y/o menores costes de fármacos) serán evidentes para los expertos en la materia.

4.5. KITS

La presente divulgación también proporciona kits para uso para el
10 tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección diana. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en los que dicha composición farmacéutica está en un envase; y (b) instrucciones que describen un método de uso de composición farmacéutica para tratar la enfermedad, trastorno o afección
15 diana.

El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que pueda albergar dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos contenedores divididos o con múltiples compartimentos, donde cada división o cámara comprende una sola dosis de
20 dicha composición, una bolsita de aluminio con divisiones, donde cada división comprende una sola dosis de dicha composición, o un dispensador que dispensa dosis individuales de dicha composición. El envase puede ser de cualquier forma convencional conocida en la técnica que se fabrica de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón,
25 un frasco o tarro de vidrio o plástico, una bolsa resellable (por ejemplo, para

contener un "repuesto" de comprimidos para ponerlo en un envase diferente), o blíster con dosis individuales que se extraerán presionando el blíster de acuerdo con un programa terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma de dosificación exacta involucrada, por ejemplo, generalmente no se
5 usaría una caja de cartón convencional para albergar una suspensión líquida. Es factible que puedan usarse juntos más de un envase en un paquete individual para comercializar una forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, pueden incluirse comprimidos en un frasco, que a su vez puede meterse en una caja. En una realización, el envase es un envase tipo blíster.

10 Los kits de esta divulgación también pueden comprender un dispositivo para administrar o dosificar una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Dicho dispositivo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y una aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringa, cuchara, bomba, o un recipiente con o sin
15 marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o liberación apropiado para la formulación de la dosificación de la composición presente en el kit.

En determinadas realizaciones, los kits de esta divulgación pueden comprender un recipiente aparte que contiene una composición farmacéutica
20 que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los indicados anteriormente para su uso para la coadministración con un compuesto de esta divulgación.

Salvo que defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende
25 habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece esta divulgación.

Los artículos "un" y "una", como se usan en el presente documento, se refieren a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa uno o más elementos.

5 A lo largo de la memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "que comprende", o variaciones tales como "comprende" o "comprendiendo", implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa establecida, o grupo de elementos, números enteros o etapas, pero sin excluir ningún otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, números enteros o etapas. La presente divulgación puede adecuadamente "comprender", "consistir en" o
10 "constar esencialmente de", las etapas, elementos y/o reactivos descritos en las reivindicaciones.

Cabe destacar además que las reivindicaciones pueden redactarse de tal modo que excluyan cualquier elemento opcional. De esta forma, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de terminología
15 excluyente tal como "únicamente", "solo" y similares, en relación con la recitación de los elementos de las reivindicaciones, o el uso de una limitación "negativa".

Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que también se incluyen específicamente todos los valores intermedios, hasta la décima
20 parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de ese intervalo. Cada intervalo más pequeño entre cualquier valor establecido o valor intermedio en un intervalo establecido y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido está incluido dentro de la divulgación.
25 Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños puede estar

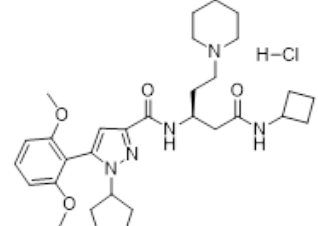
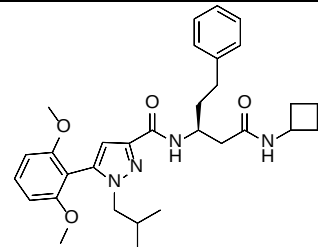
independientemente incluidos o excluidos en el intervalo, y cada intervalo en el que cualquier, ninguno o ambos límites están incluidos en los intervalos más pequeños también se incluye dentro de la divulgación, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen cualquiera o ambos de esos límites incluidos también están incluidos en la divulgación.

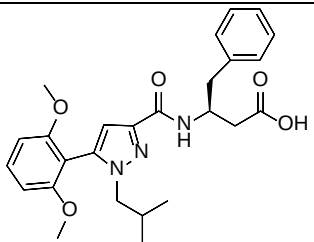
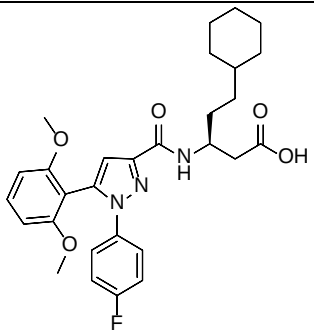
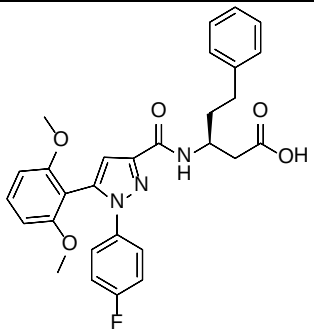
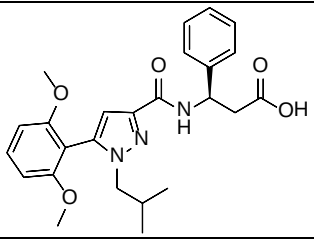
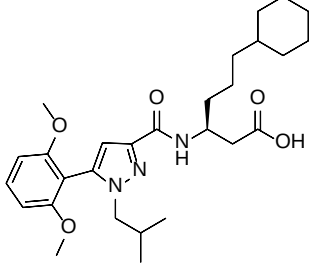
Los siguientes Ejemplos ilustran adicionalmente la divulgación y no pretenden limitar el alcance de la divulgación. En particular, debe entenderse que esta divulgación no se limita a las realizaciones particulares descritas, ya que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es con el fin de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente divulgación estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

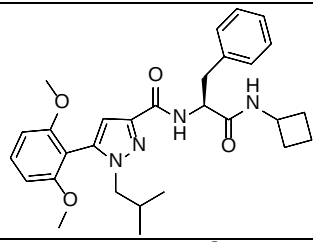
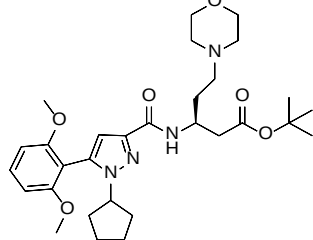
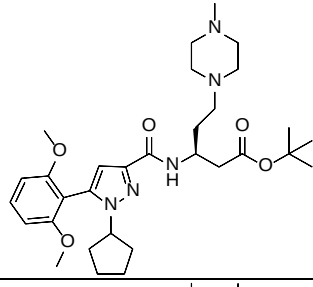
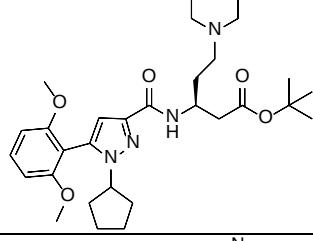
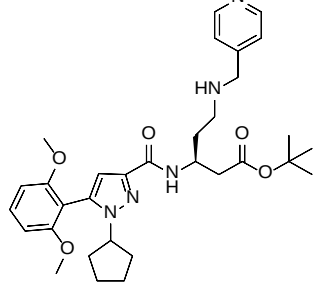
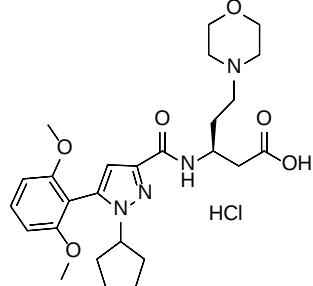
5. EJEMPLOS

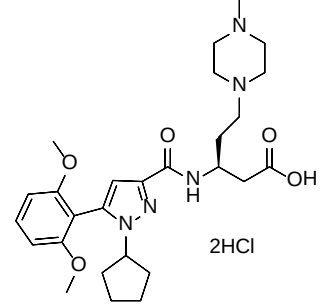
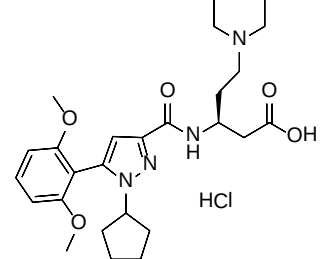
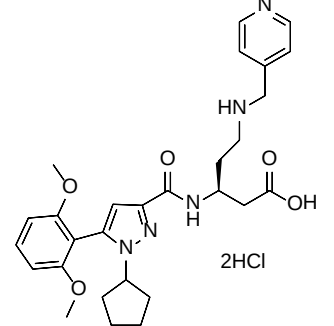
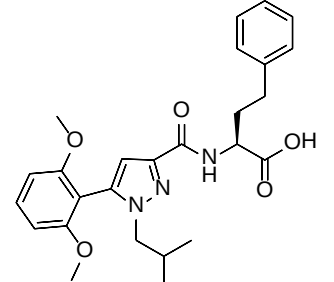
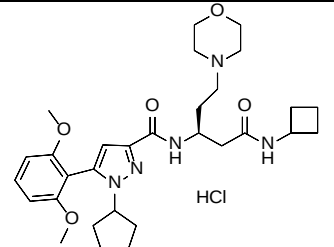
5.1. COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

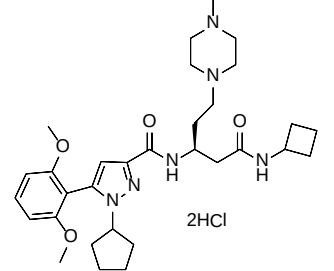
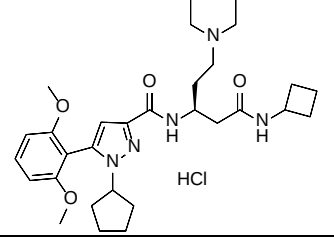
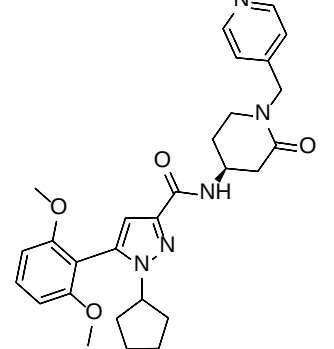
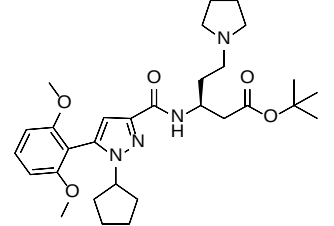
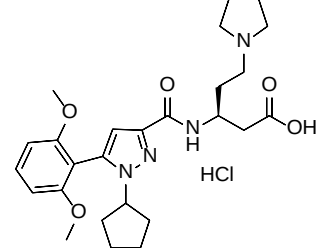
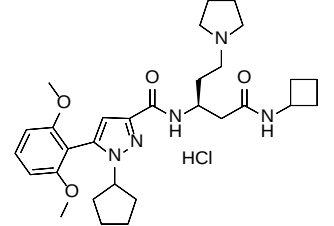
TABLA 1.

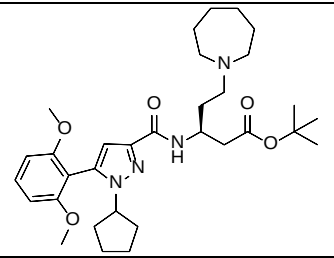
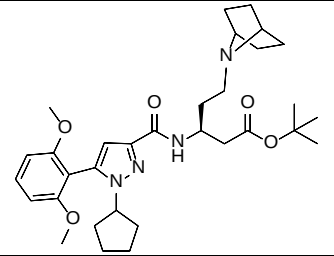
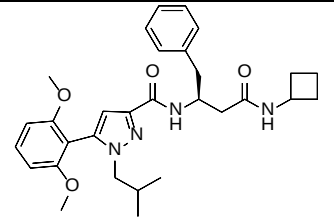
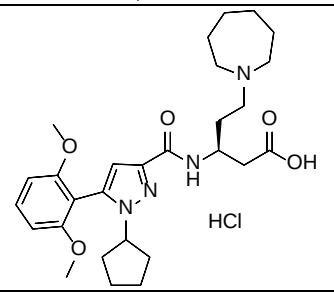
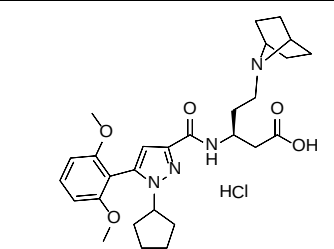
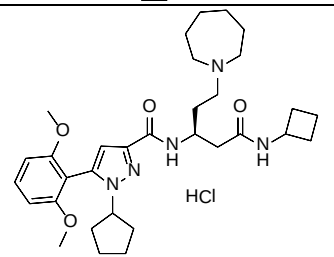
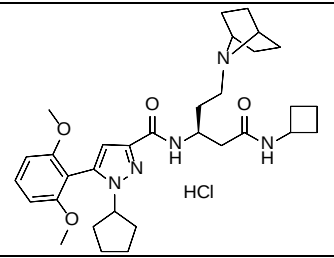
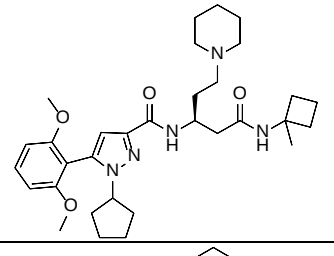
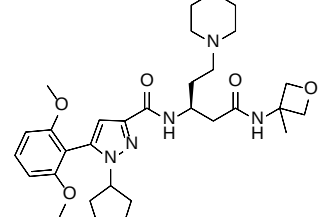
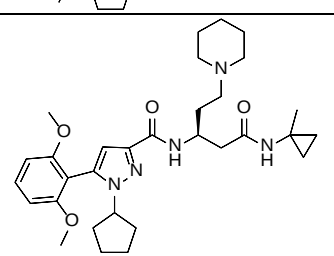
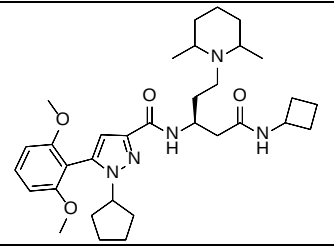
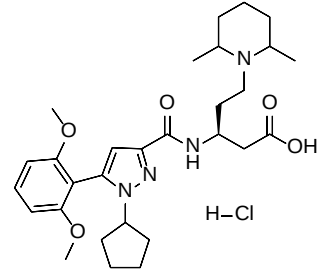
ID n.º	ESTRUCTURA	[M+H] ⁺ /[M-H] ⁻
253		587,3
296		533,7

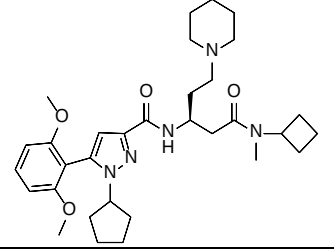
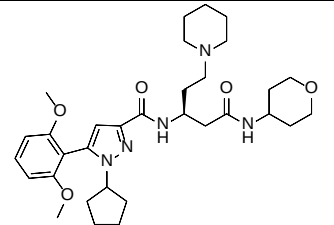
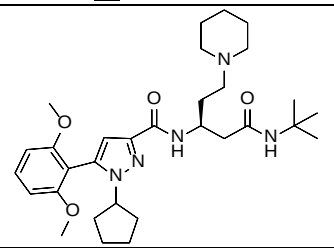
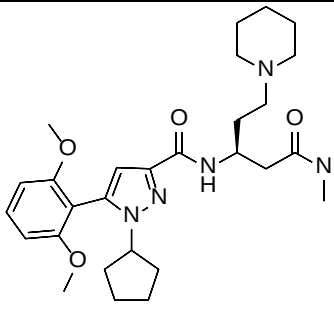
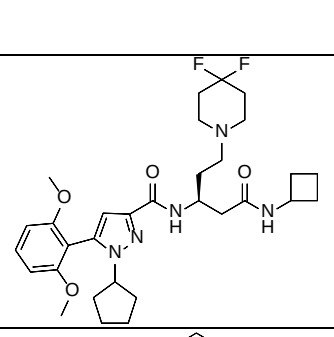
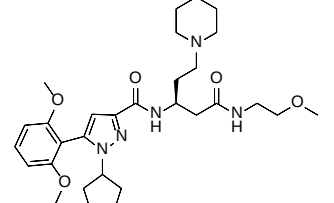
297		464,8
298		522,7
299		516,8
300		450,8
301		498,9

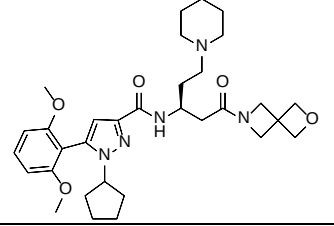
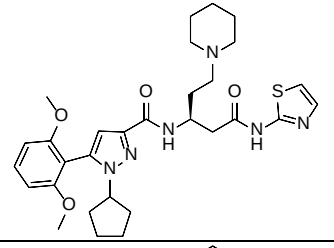
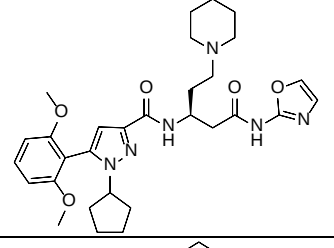
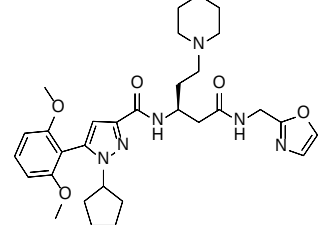
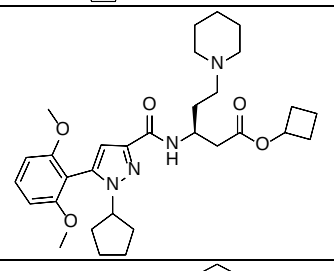
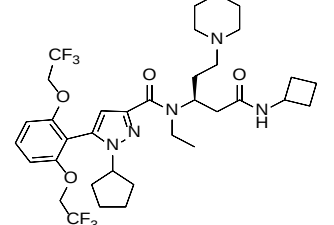
302		505,7
303		557,9
304		570,9
305		543,9
306		578,4
307		499,7

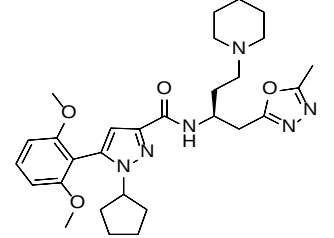
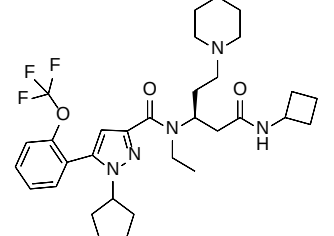
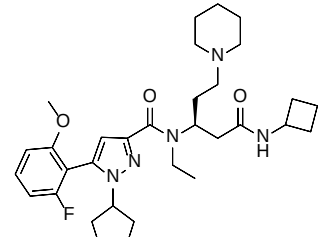
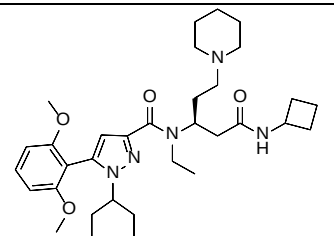
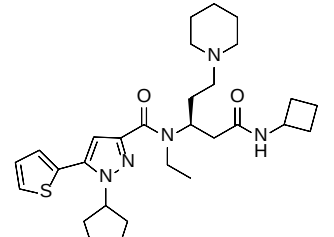
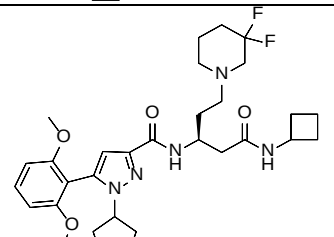
308		512,3
309		485,4
310		522,6
311		464,8
312		555,0

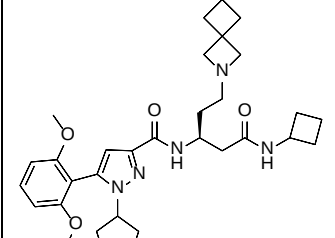
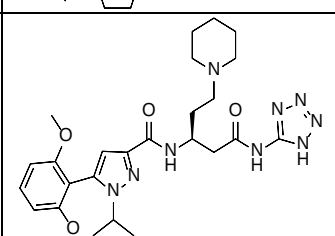
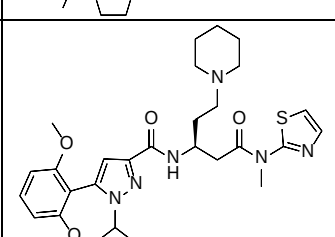
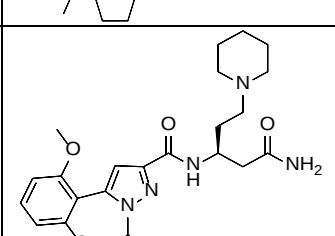
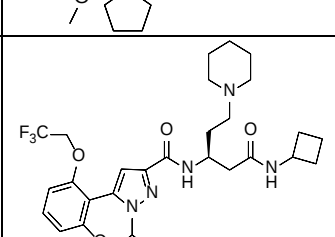
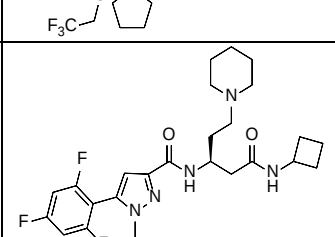
313		567,5
314		540,3
315		504,7
316		541,7
317		485,1
318		538,6

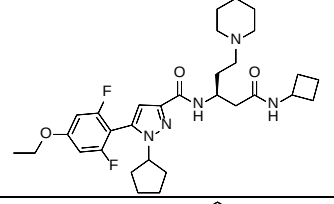
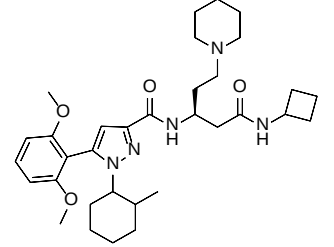
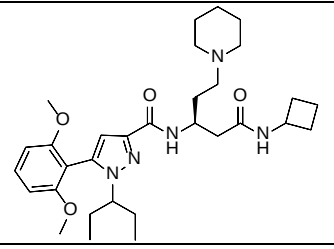
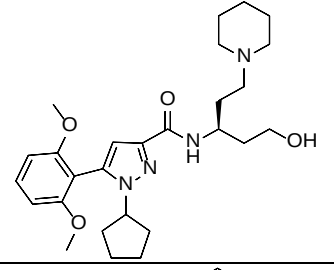
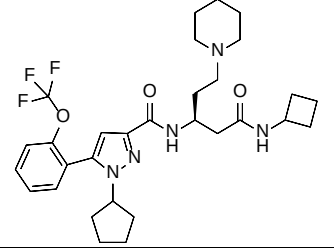
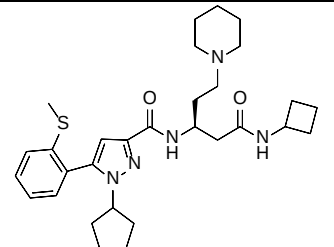
319		569,8
320		567,6
321		519,8
322		513,7
323		511,5
324		566,5
325		564,6
326		565,8
327		568,7
328		552,9
329		580,8
330		527,7

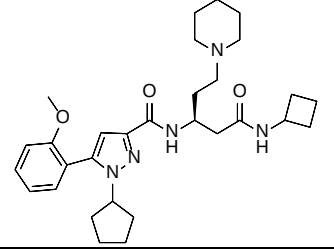
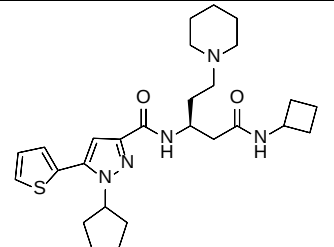
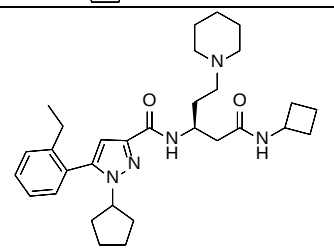
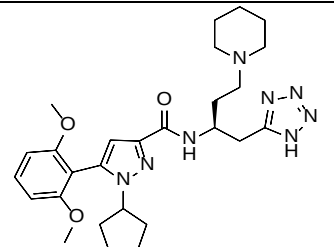
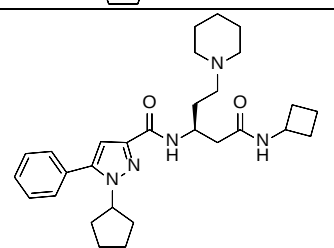
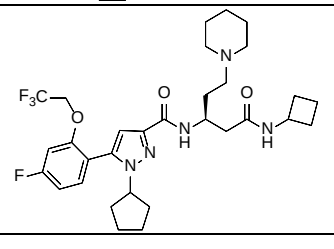
331		566,4
332		583,1
333		555,0
334		570,9
335		588,5
336		557,1

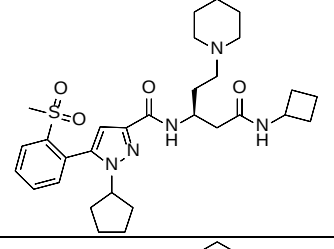
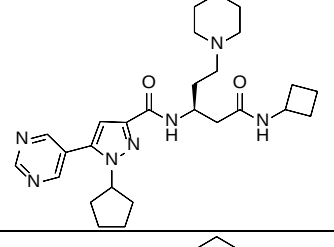
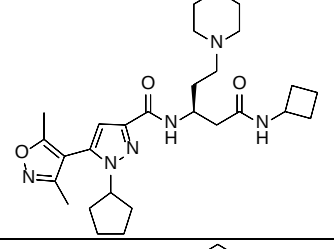
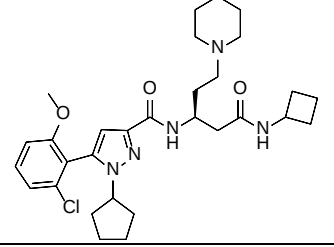
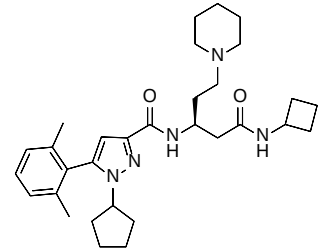
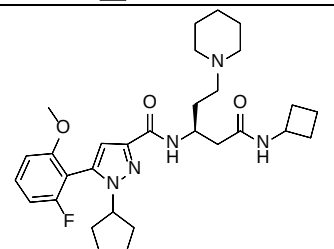
337		580,7
338		582,0
339		565,4
340		579,9
341		553,8
342		716,4

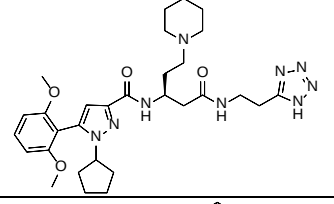
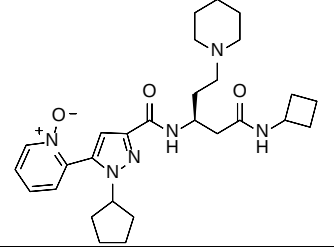
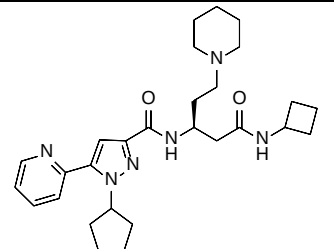
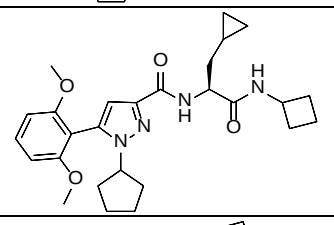
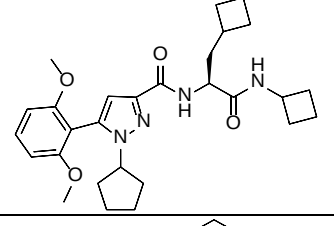
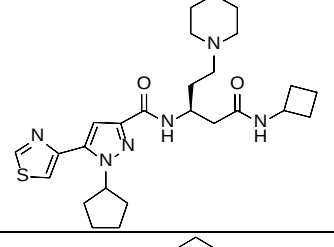
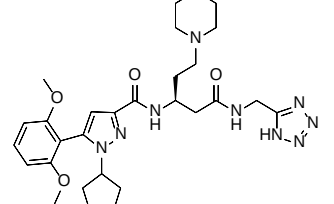
343		537,6
344		604,4
345		568,4
346		582,5
347		526,4
348		588,6

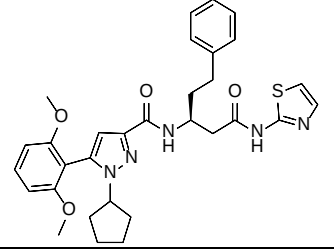
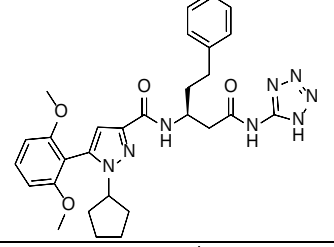
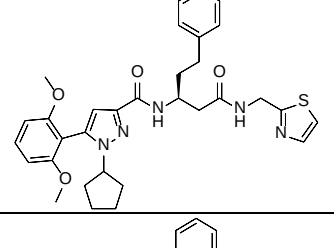
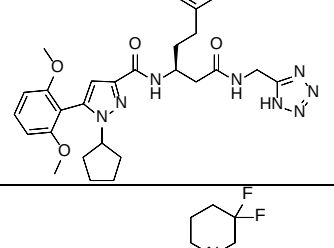
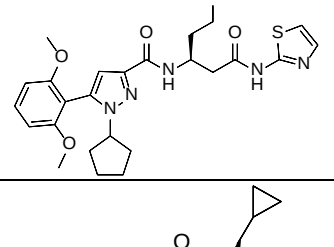
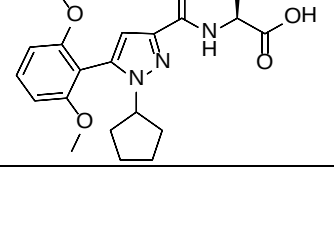
349		564,6
350		566,5
351		595,6
352		497,6
353		688,5
354		546,4

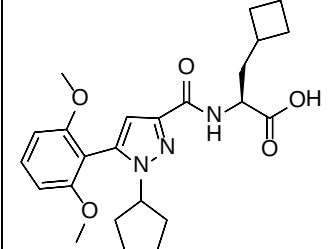
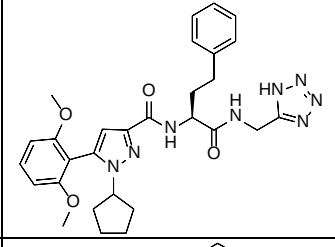
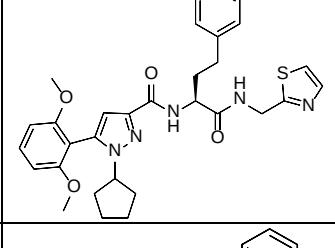
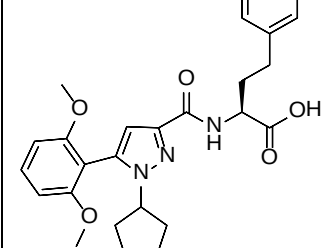
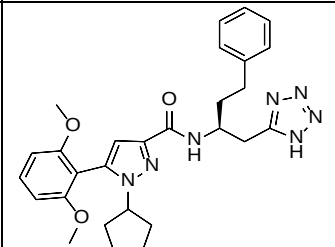
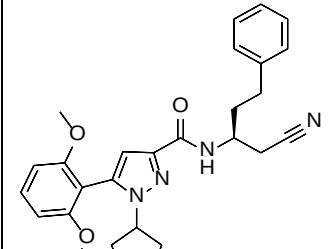
355		572,4
356		580,5
357		554,5
358		484,6
359		576,4
360		538,4

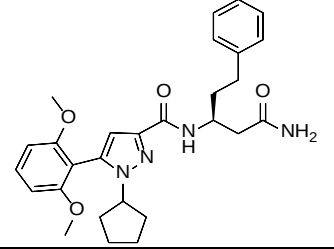
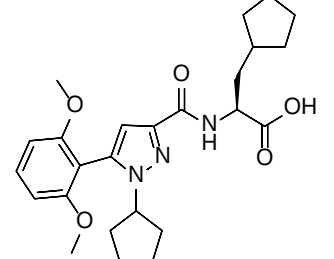
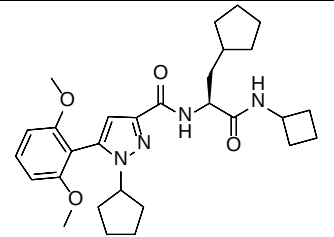
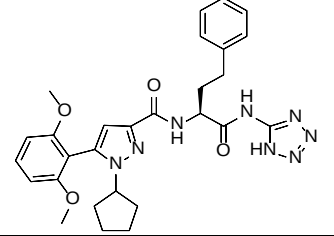
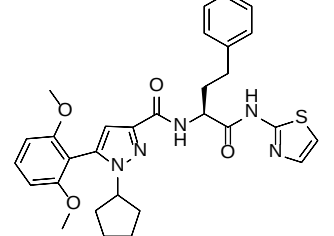
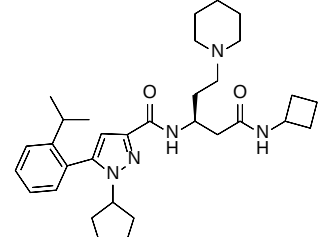
361		522,5
362		498,4
363		520,5
364		523,6
365		492,5
366		608,4

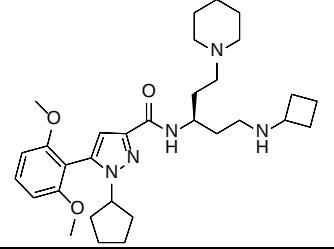
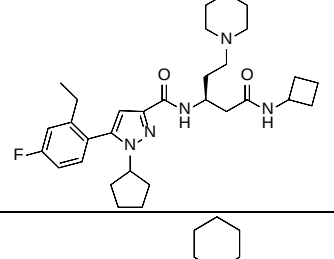
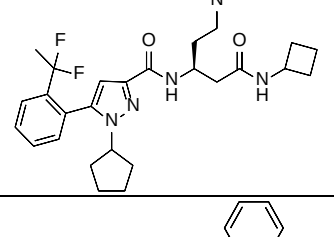
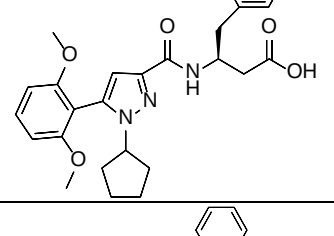
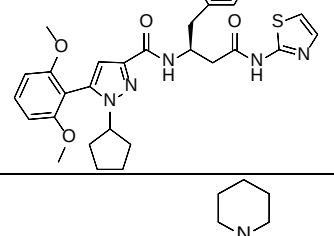
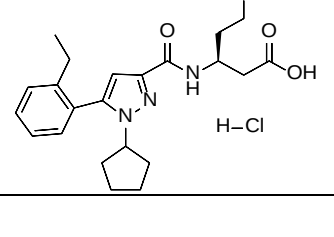
367		570,4
368		494,5
369		511,5
370		556,5
371		520,5
372		540,5

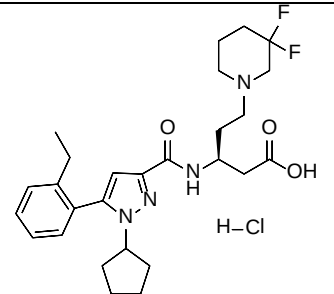
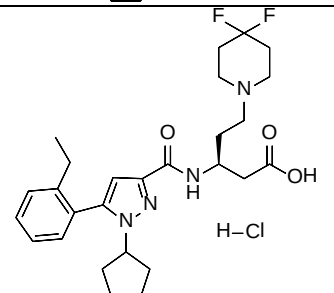
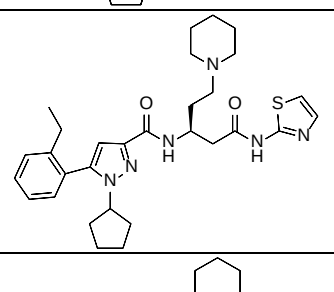
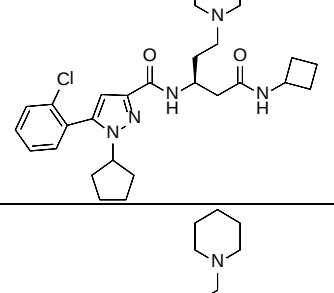
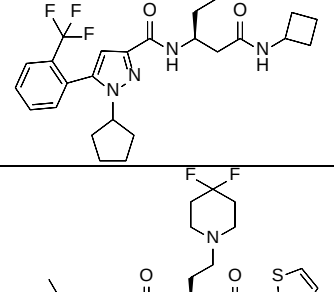
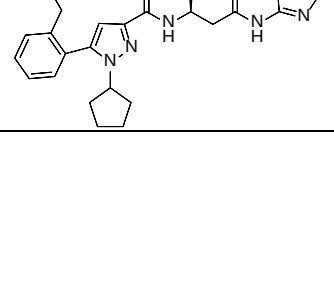
373		594,5
374		509,4
375		493,5
376		481,2
377		495,2
378		499,4
379		580,7

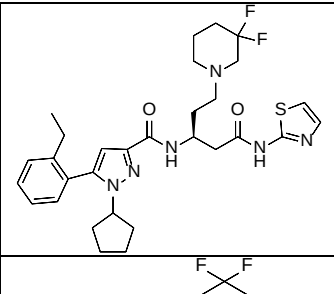
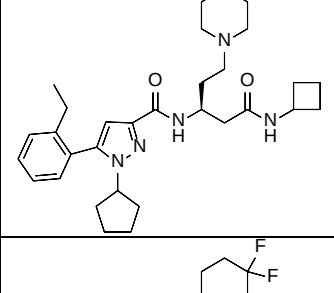
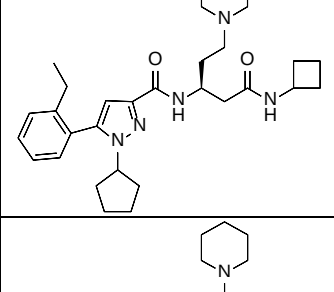
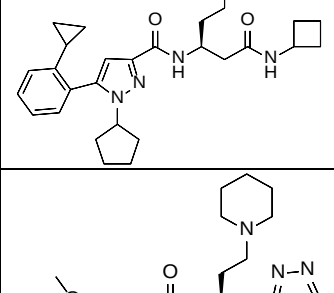
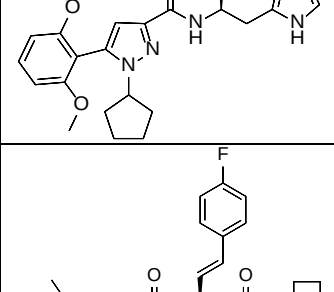
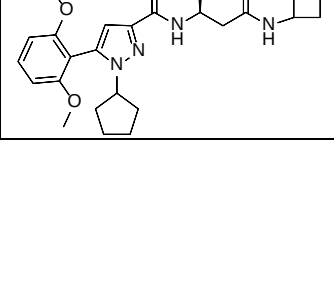
380		574,7
381		557,9
382		588,5
383		573,6
384		617,4
385		428,3

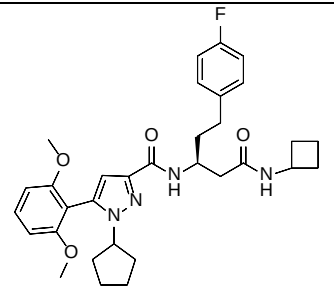
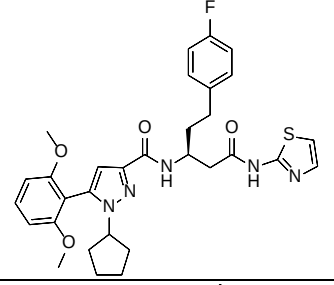
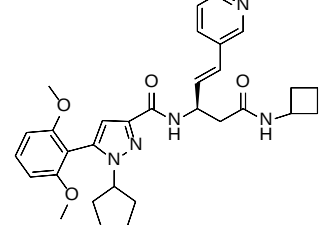
386		442,2
387		559,2
388		574,2
389		478,3
390		517,0
391		473,6

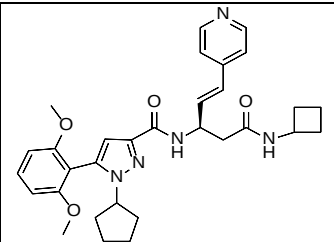
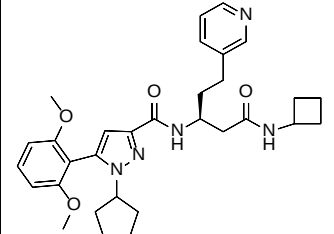
392		491,4
393		456,4
394		509,3
395		545,2
396		560,1
397		534,5

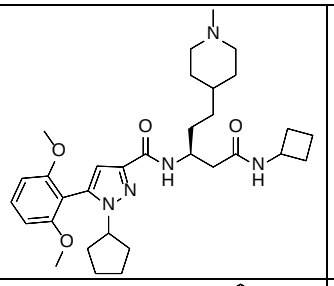
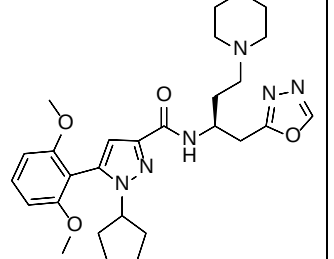
398		538,4
399		538,5
400		556,5
401		476,8
402		560,6
403		502,0

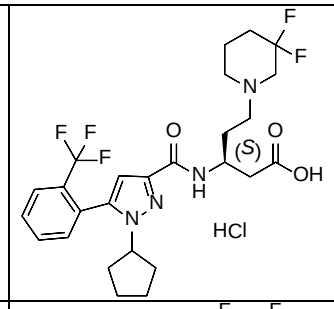
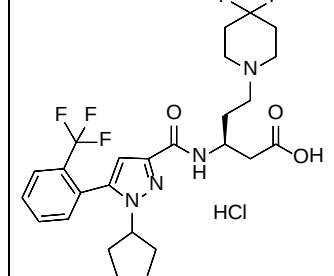
404		539,1
405		539,1
406		549,7
407		526,5
408		560,5
409		585,7

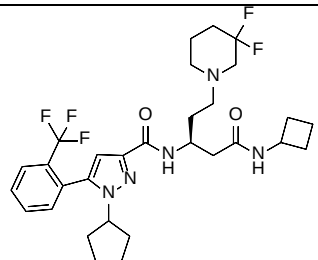
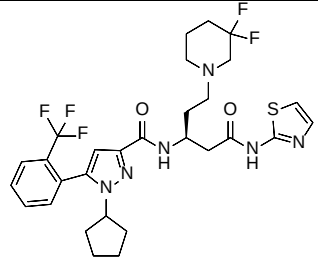
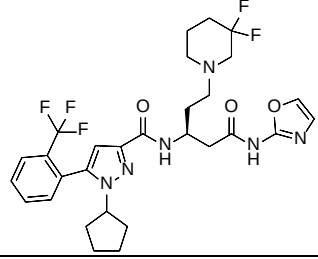
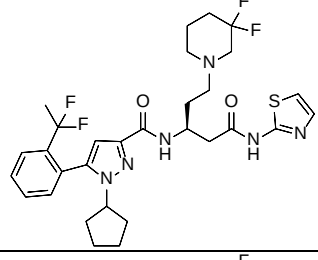
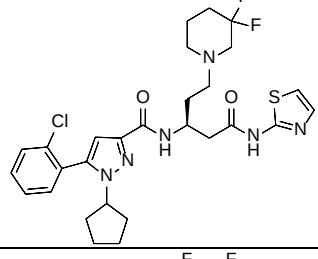
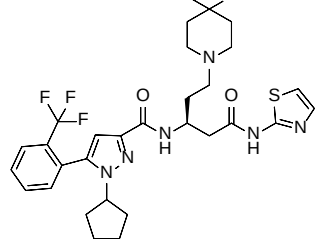
410		585,6
411		556,9
412		557,0
413		532,4
414		522,4
415		561,2

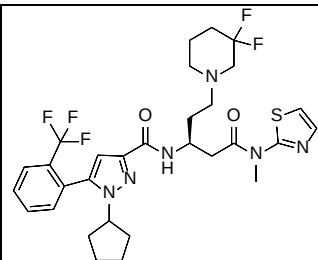
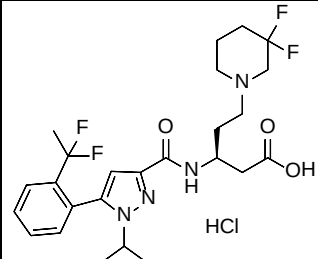
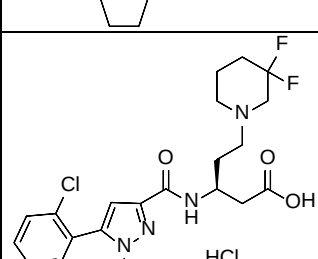
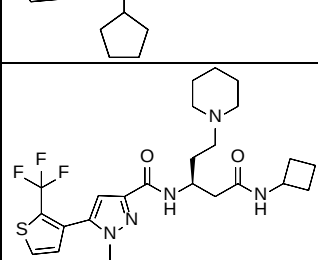
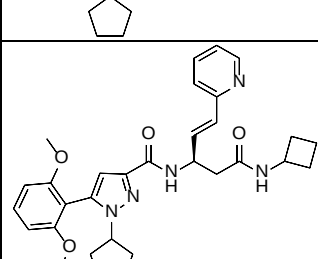
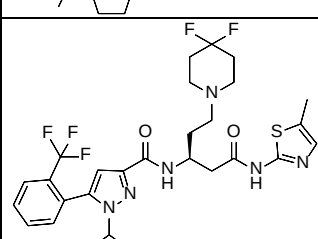
416		563,1
417		592,3
418		544,1

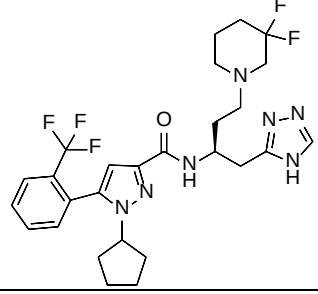
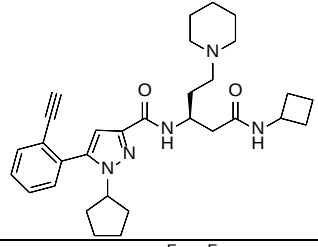
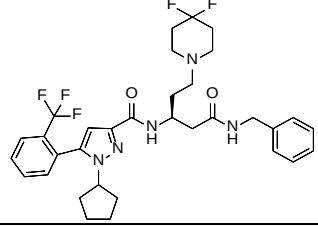
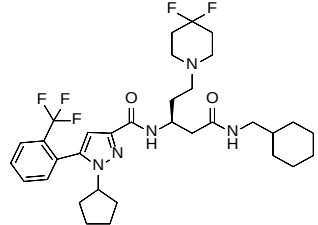
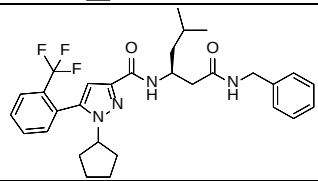
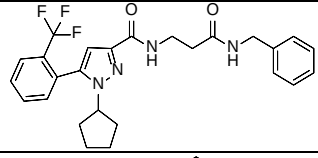
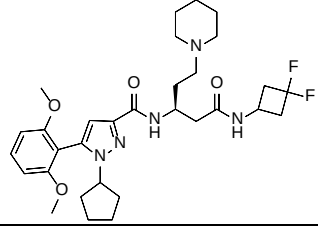
419		543,9
420		545,8

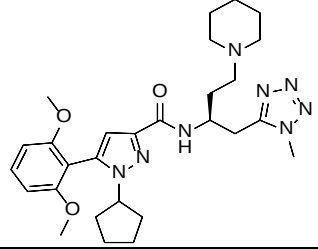
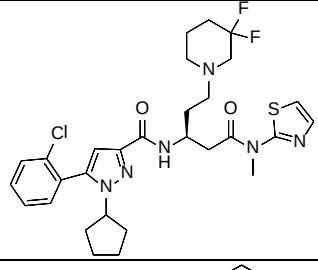
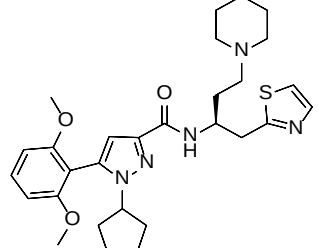
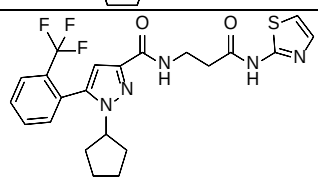
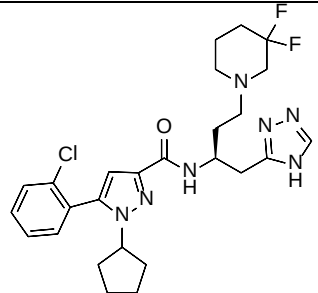
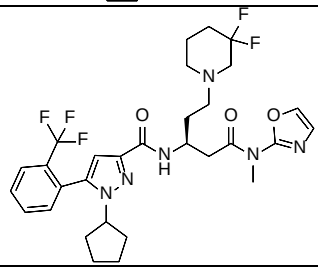
421		566,1
422		523,1

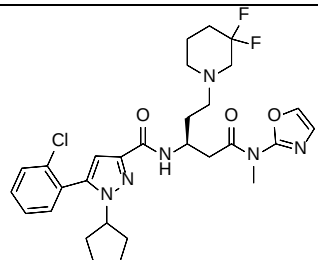
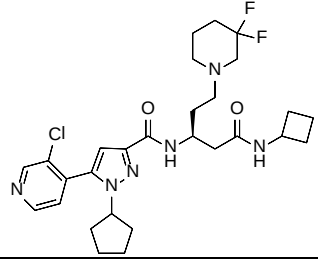
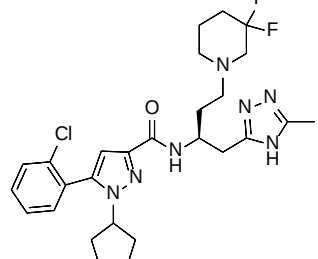
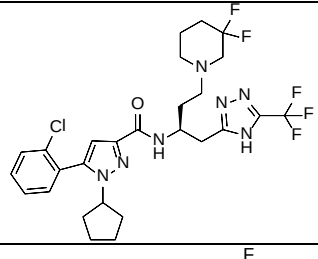
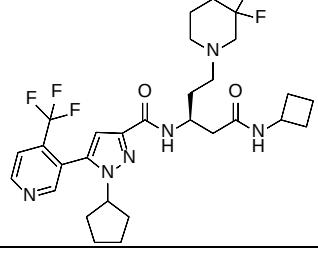
423		543,2
424		543,9

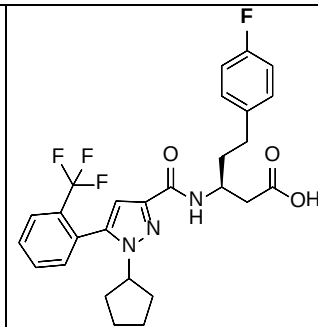
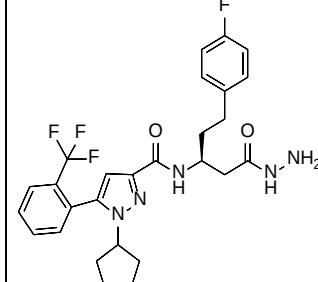
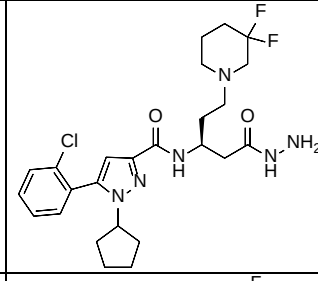
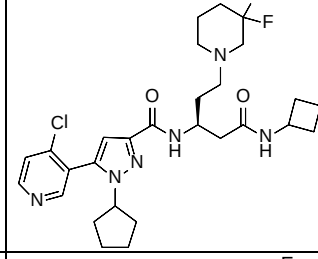
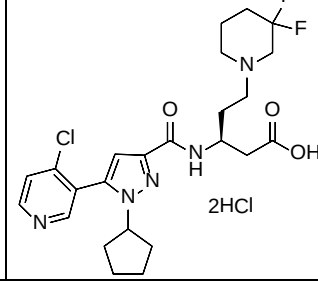
425		596,9
426		625,7
427		609,0
428		621,0
429		591,0
430		625,9

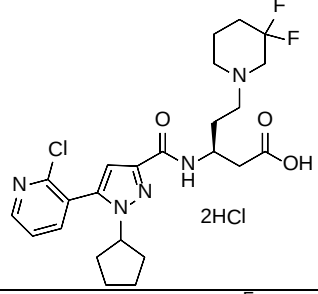
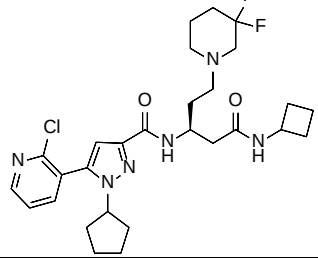
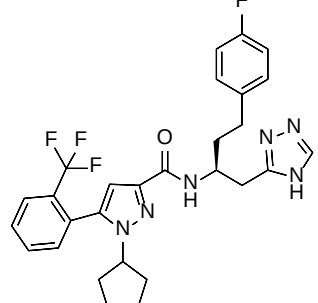
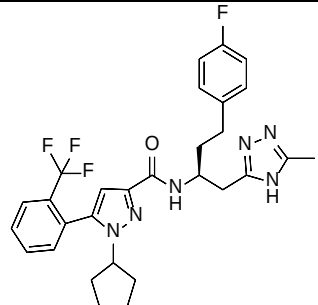
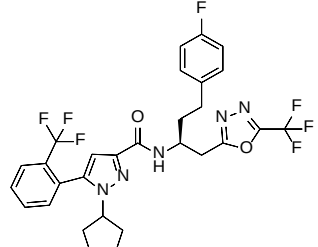
431		639,0
432		539,4
433		509,0
434		566,4
435		544,1
436		639,7

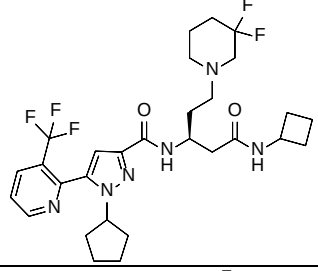
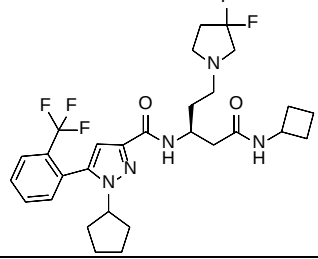
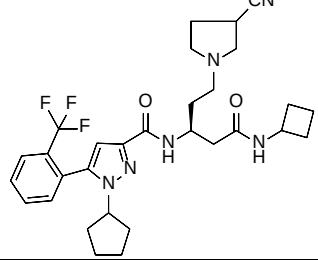
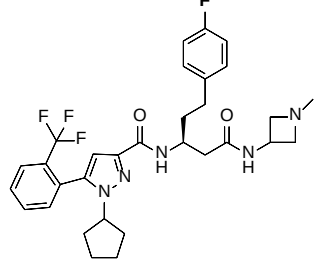
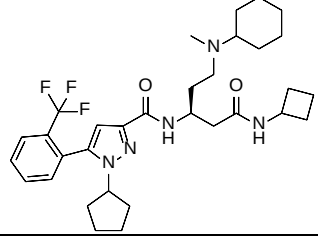
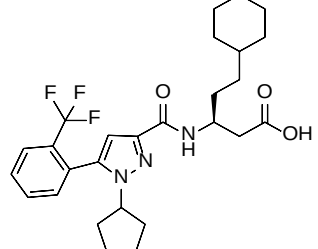
437		566,4
438		516,9
439		632,7
440		638,9
441		541,5
442		485,4
443		588,4

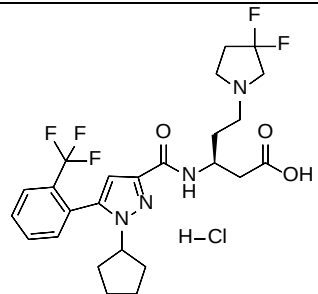
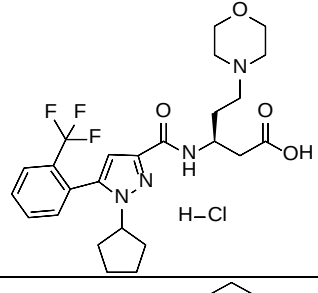
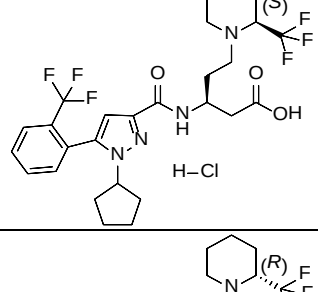
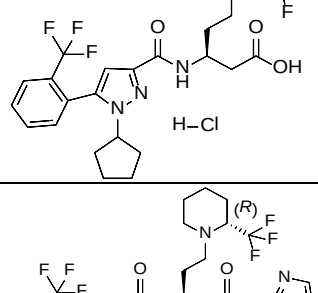
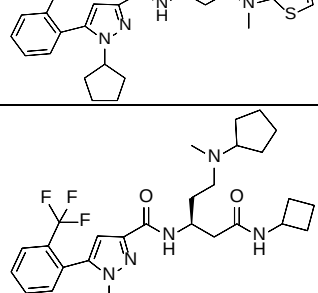
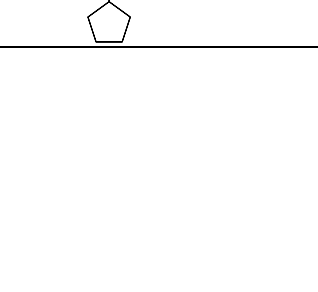
445		536,9
447		605,8
448		539,9
449		478,3
450		532,6
451		623,4

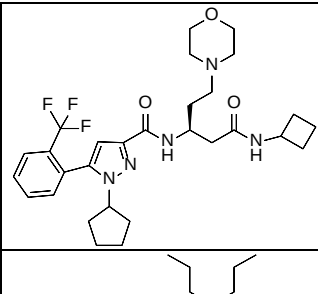
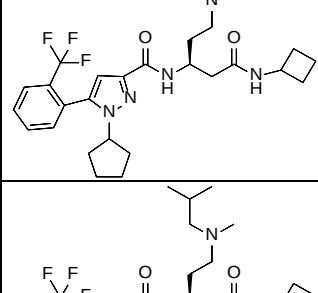
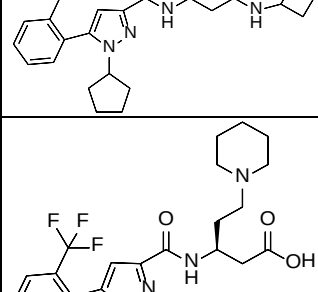
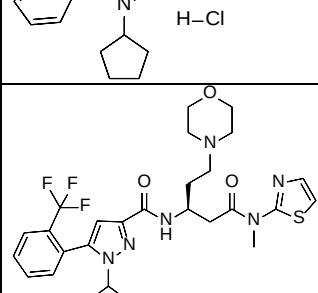
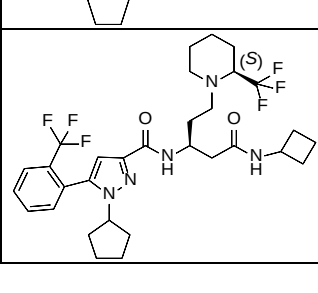
452		588,9
457		563,5
458		545,7
459		599,9
460		597,9

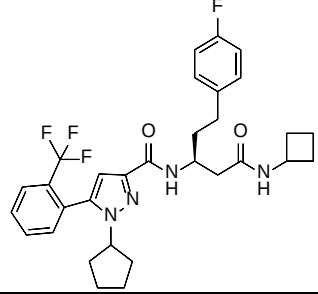
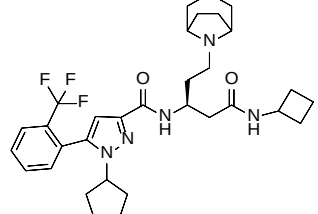
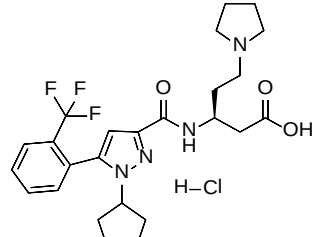
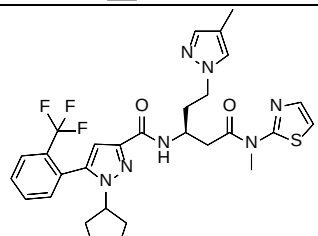
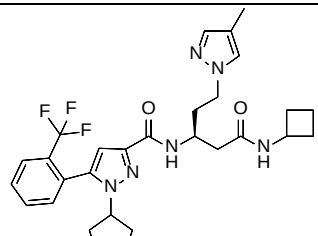
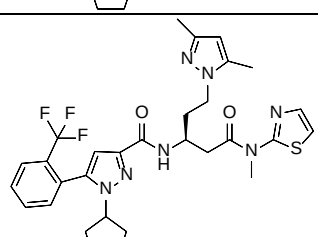
463		518,0
464		532,0
465		522,7
466		563,5
467		508,5

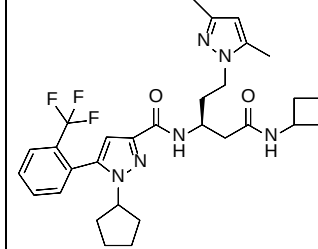
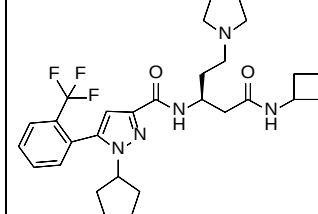
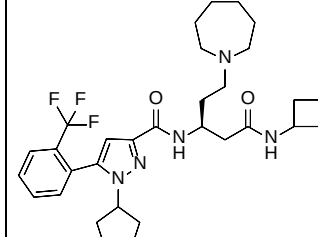
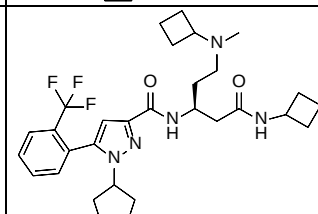
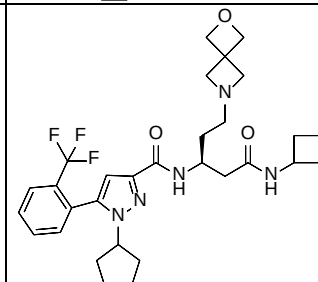
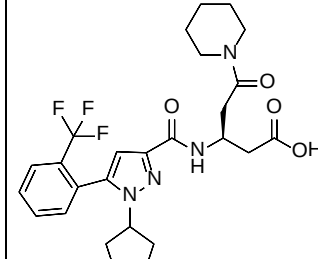
468		508,5
469		563,4
470		541,5
471		556,1
475		610,0

479		598,2
480		582,9
481		571,9
482		585,8
483		588,4
484		506,5

485		527,8
486		508,5
487		573,7
488		573,7
489		671,7
490		573,9

491		561,9
492		575,8
493		561,9
494		595,8
495		605,8
496		628,6

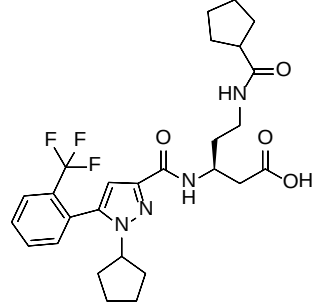
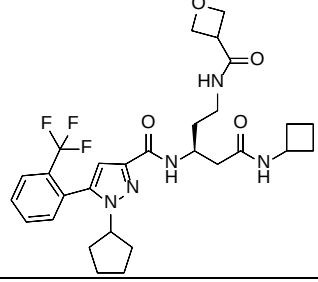
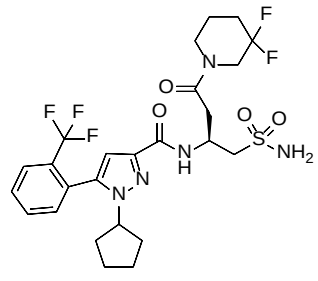
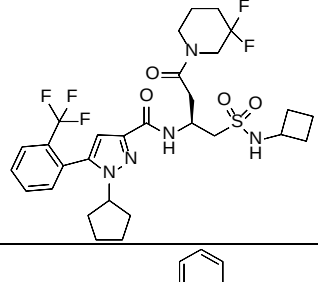
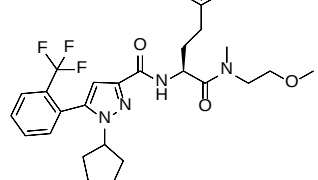
497		570,7
498		585,8
499		491,7
500		600,5
501		557,6
502		614,6

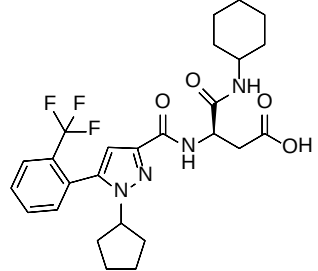
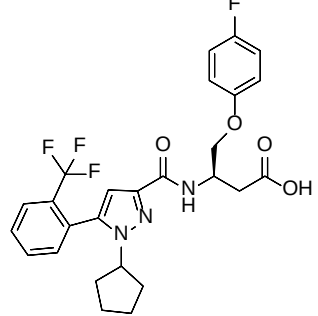
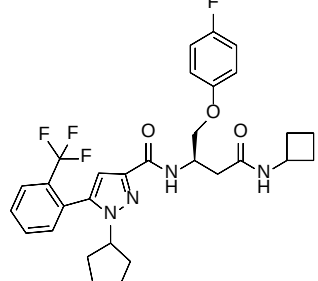
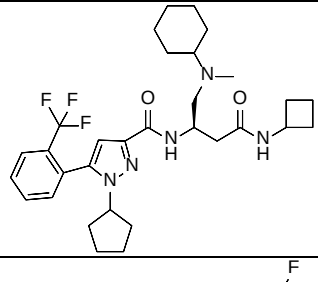
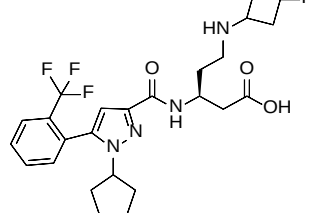
503		571,7
504		546,7
505		573,7
506		559,6
507		573,4
508		521,3

517		588,3
518		513,6
519		528,0
520		595,8
521		586,2
522		603,1

523		568,6
524		582,9
526		464,2
527		438,1
528		424,1
529		672,5

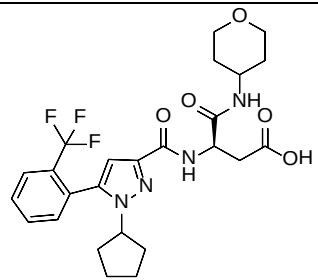
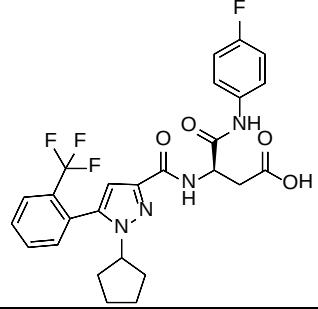
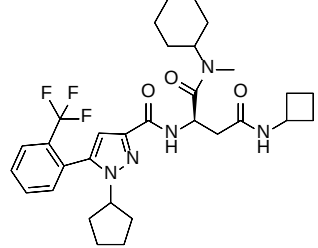
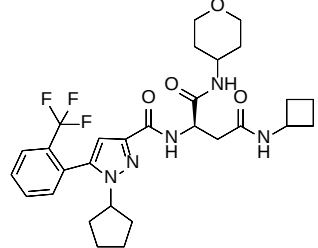
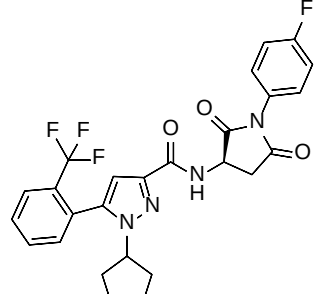
533		519,8
534		515,2
535		568,2
536		588,2
537		525,2

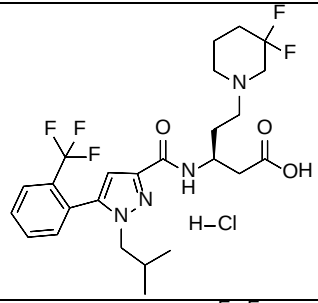
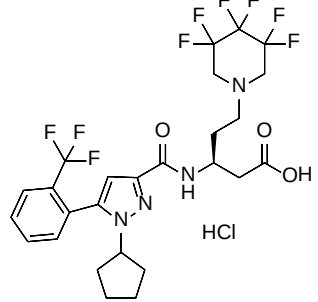
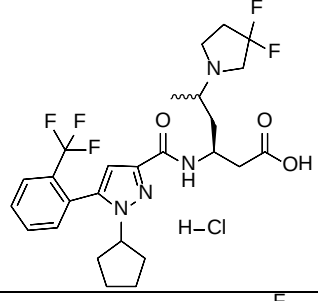
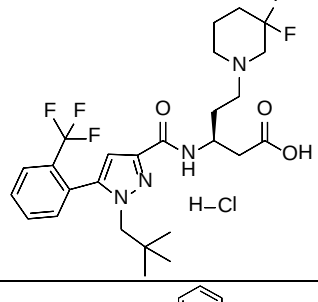
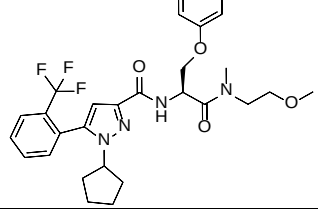
538		535,2
539		576,2
540		592,3
541		646,3
542		557,3

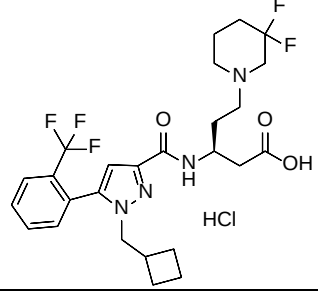
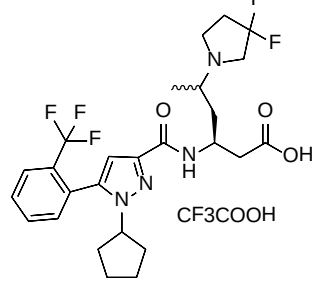
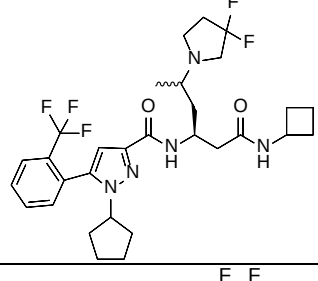
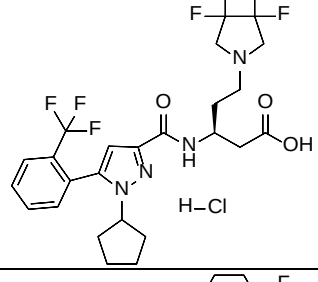
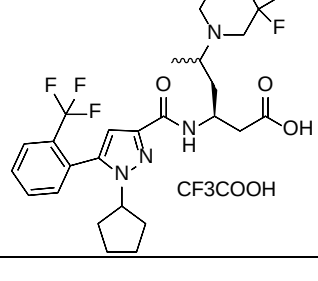
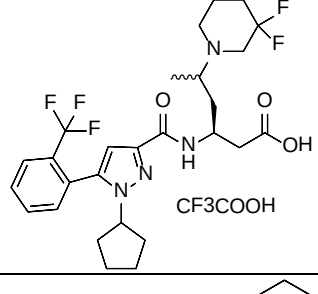
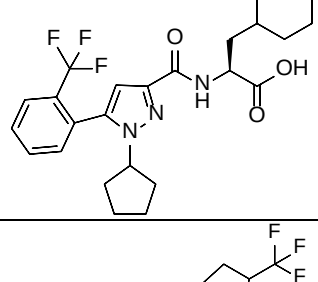
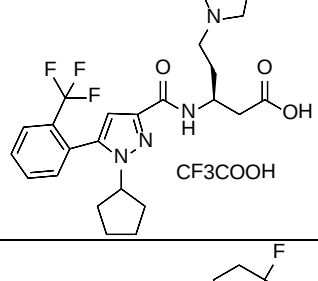
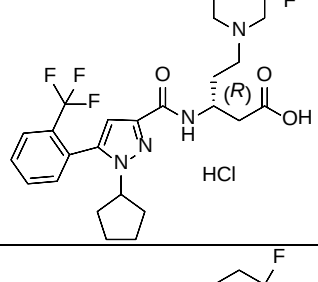
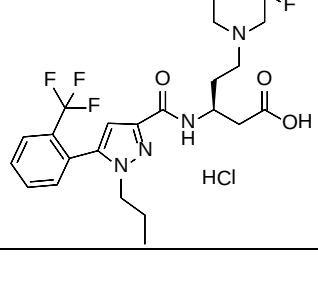
544		521,1
545		520,3
546		573,4
547		574,9
548		529,2

549		574,3
550		590,6
551		567,3
552		529,2
553		559,2

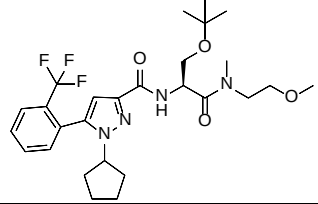
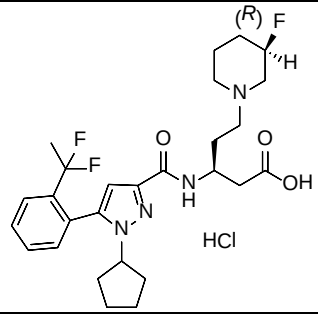
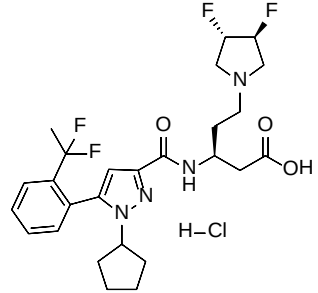
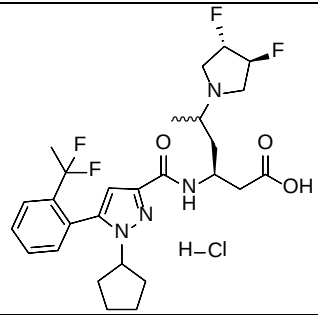
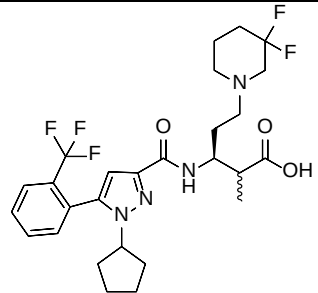
554		559,8
555		575,8
556		577,6
557		529,2
558		535,2

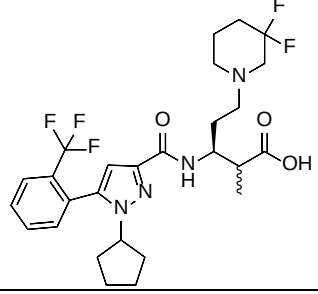
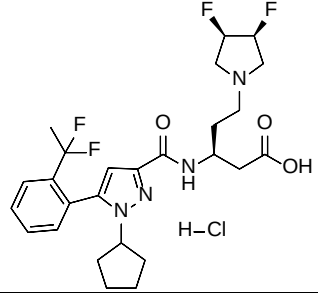
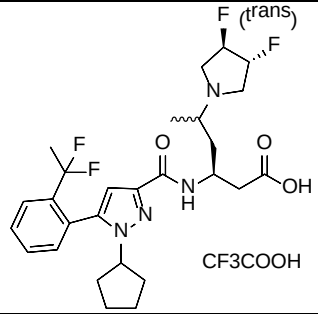
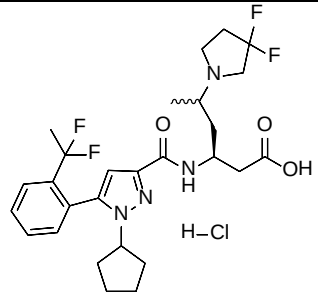
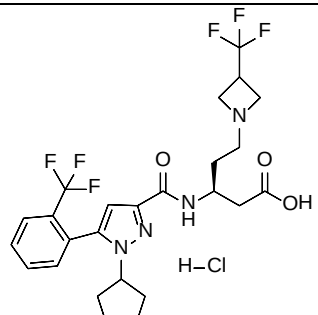
559		523,2
560		533,1
561		588,4
562		576,3
563		515,2

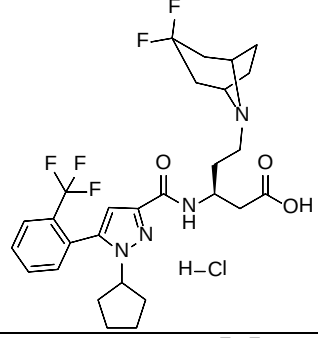
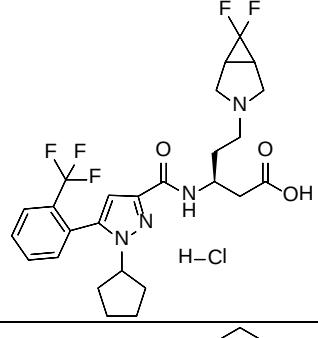
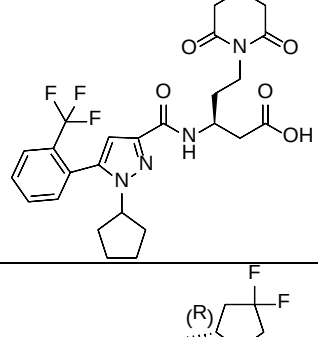
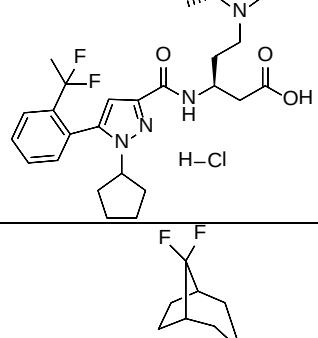
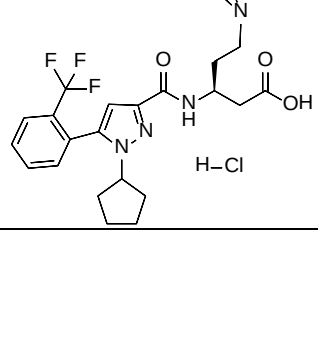
565		531,2
566		613,7
567		541,7
568		545,3
570		559,3

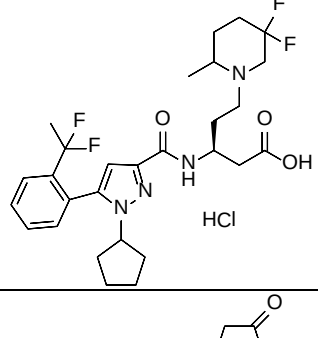
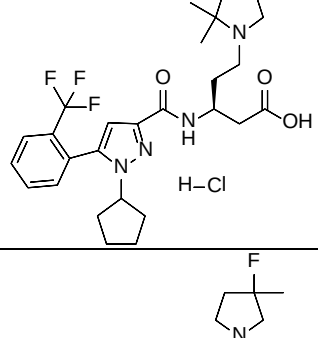
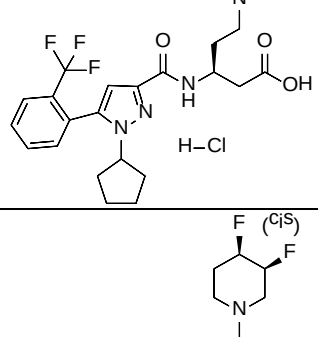
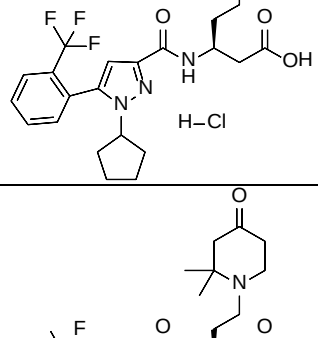
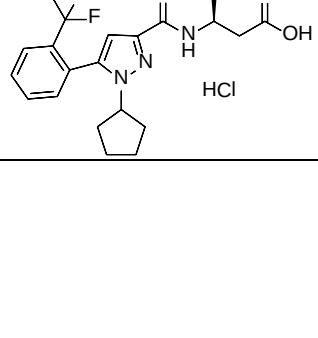
571	 HCl	543,2
572	 CF ₃ COOH	641,8
573	 CF ₃ COOH	596,8
574	 H-Cl	565,5
575	 CF ₃ COOH	556,0
576	 CF ₃ COOH	556,1
577	 CF ₃ COOH	478,3
578	 CF ₃ COOH	561,4
579	 HCl	543,2
580	 HCl	517,2

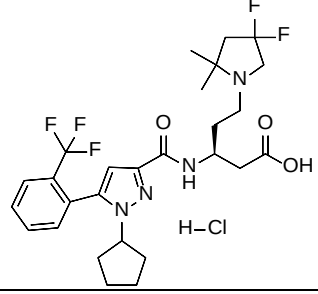
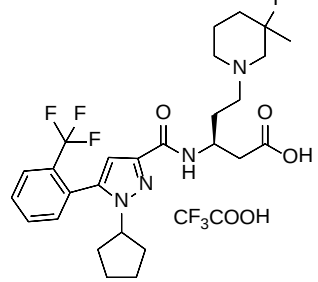
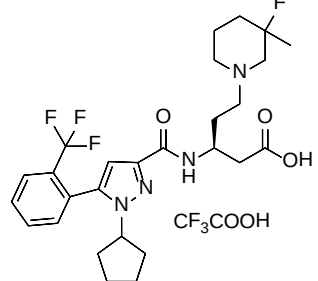
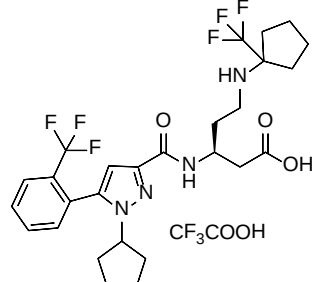
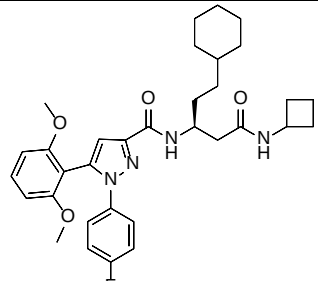
581	 H-Cl	530,1
582	 H-Cl	527,8
583	 HCl	525,7
584	 HCl	523,7
585	 CF ₃ COOH	509,7
587		521,3
588	 H-Cl	507,4
589	 H-Cl	511,3
590	 CF ₃ COOH	509,7
591	 H-Cl	553,7

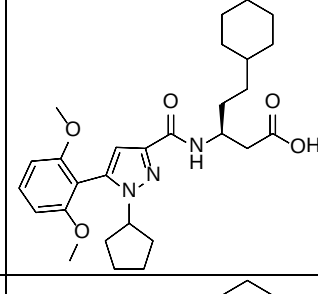
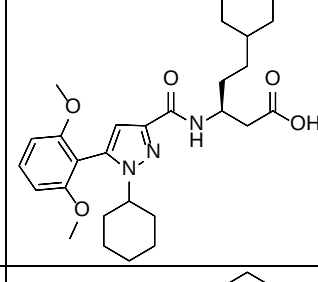
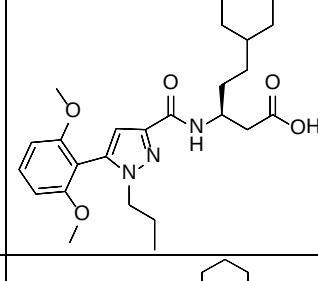
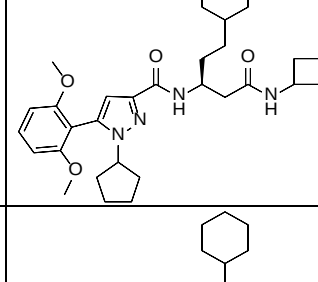
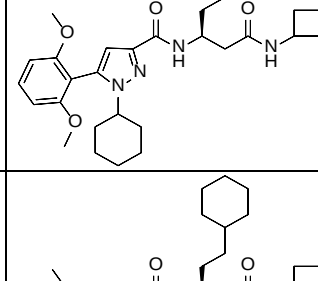
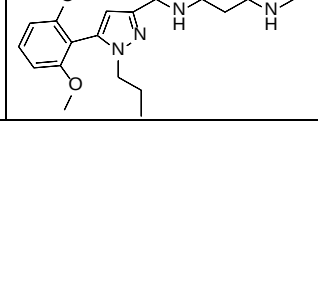
592		539,3
593		519,8
594		525,7
595		537,6
596		557,3

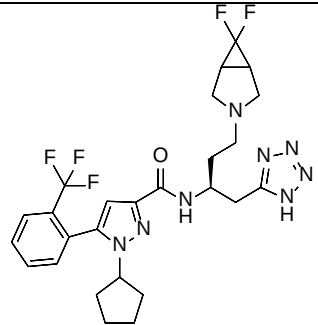
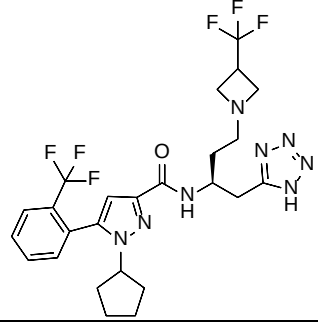
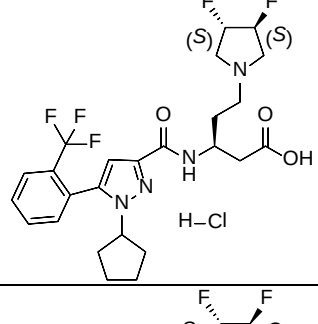
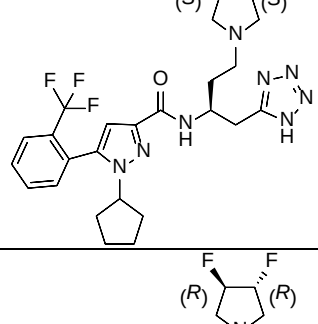
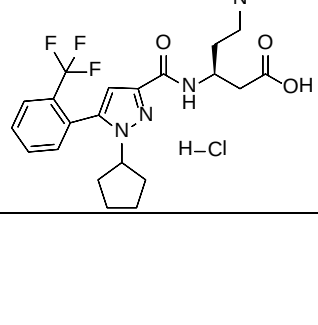
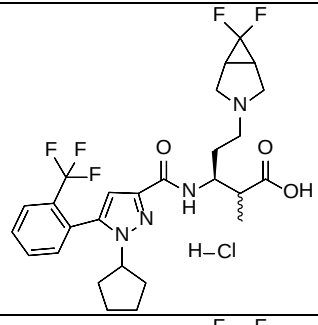
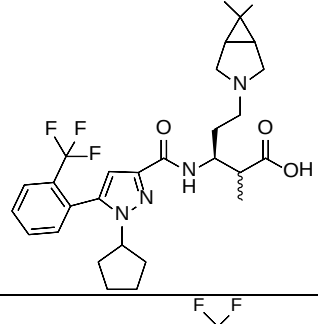
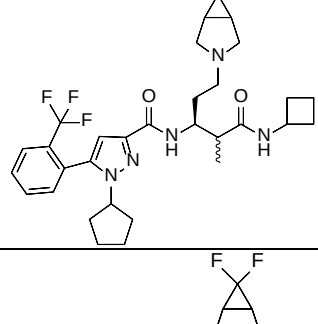
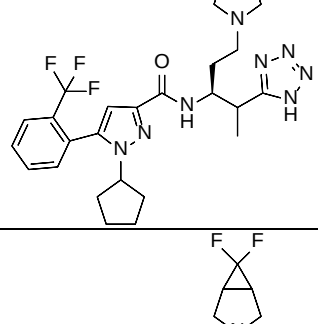
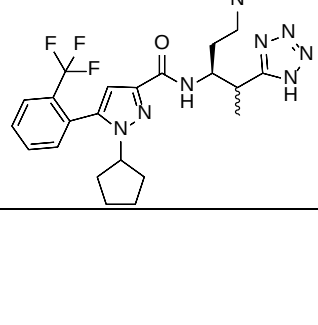
597		557,2
598		525,5
599		537,4
600		537,5
601		537,4

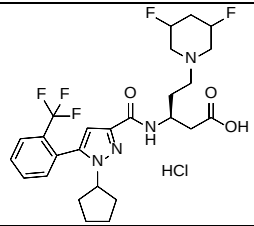
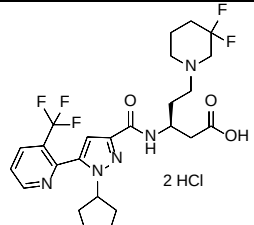
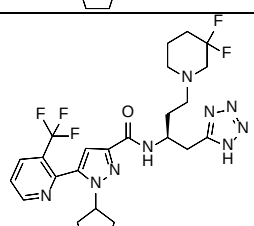
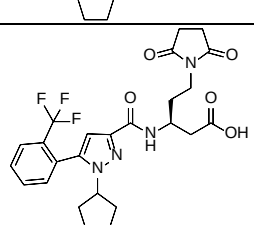
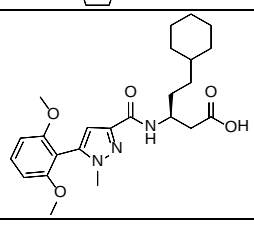
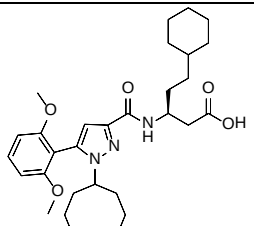
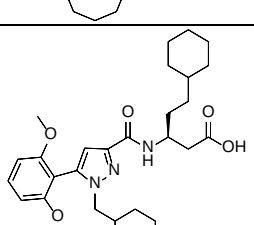
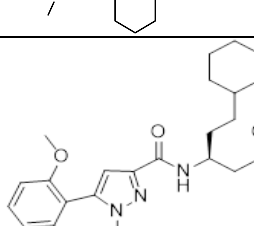
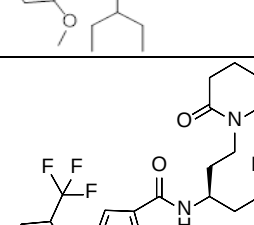
602		567,7
603		539,5
604		535,3
605		539,3
606		569,8

607		553,3
608		535,3
609		523,7
610		541,3
611		545,4

612	 H-Cl	557,3
613	 CF ₃ COOH	537,3
614	 CF ₃ COOH	537,5
615	 CF ₃ COOH	573,7
618		577,5

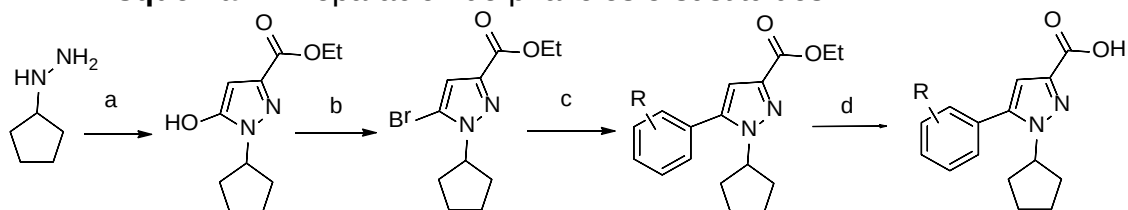
621		496,7
622		510,6
623		470,6
624		551,6
625		565,7
626		526,0

627		571,7
628		565,4
629		527,8
630		553,7
631		528,0
634		555,9
635		555,9
636		608,9
637		579,8
638		579,8

639		541,5
640		542,7
641		568,5
643		519,6
646		442,6
647		538,7
648		524,8
649		498,9
655		559,3

5.2. MÉTODO Y PREPARACIÓN DE COMPUESTOS REPRESENTATIVOS

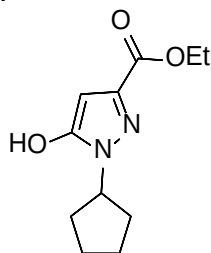
Esquema 2. Preparación de pirazoles 5-sustituídos



Reactivos y condiciones: (a) dietil oxaloacetato de sodio, AcOH, EtOH,

reflujo; 24 h; (b) POBr₃, ACN, reflujo; 18 h; (c) Ar-B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃ 2 M, THF, reflujo; 18 h (d) LiOH, THF, MeOH, H₂O, temperatura ambiente, 18 h

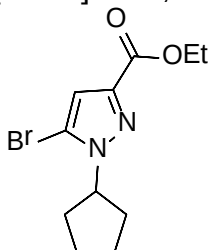
Los ácidos 1-ciclopentil-5-fenil-1*H*-pirazol-3-carboxílicos intermedios se sintetizaron como se describe en el Esquema 2. Se obtuvo 1-ciclopentil-5-
 5 hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo haciendo reaccionar ciclopentilhidrazina-sal TFA y dietil oxaloacetato de sodio en presencia de ácido acético. El tratamiento de 1-ciclopentil-5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo con oxibromuro de fósforo proporcionó 5-bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo con un rendimiento del 51%. El acoplamiento de Suzuki de
 10 5-bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo con los ácidos aril borónicos apropiados proporcionó intermedios con diversos pirazol ésteres 5-sustituidos que después se sometieron a hidrólisis básica para proporcionar los intermedios de ácido carboxílico.



15 **5-Hidroxi-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo:** A una solución de sal del ácido ditrifluoroacético de ciclopentil hidrazina (85 g, 251 mmol) en 500 ml de EtOH se le añadió AcOH (14,4 ml, 251 mmol). Se añadió en porciones dietil oxaloacetato de sodio (48 g, 228 mmol) con agitación y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se
 20 enfrió a ta y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (500 ml) y HCl 0,5 N (750 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml × 2) y las fases orgánicas se combinaron,

se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron usando Na_2SO_4 y se concentraron para proporcionar un aceite en bruto. El aceite en bruto se diluyó con 30 ml de EtOAc y después se añadió MTBE (200 ml) para proporcionar un precipitado cristalino de color blanco que se filtró y se secó para dar 32,6 g de

5 5-hidroxi-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color blanco. TLC F_r = 0,50 (hexano/EtOAc, 3:1); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,22–1,30 (t, 3H, CH_3), 1,58–1,68 (m, 2H, CH_2), 1,82–2,10 (m, 6H, $\text{CH}_2 \times 3$), 4,22–4,32 (c, 2H, CH_2), 4,80–4,90 (m, 1H, CH), 6,90 (s, 1H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 225, Encontrado: 225,2.



10

5-Bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo: A una suspensión de 5-hidroxi-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (32,6 g, 145 mmol) en CH_3CN (360 ml) se le añadió en porciones POBr_3 (209 g, 725 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se

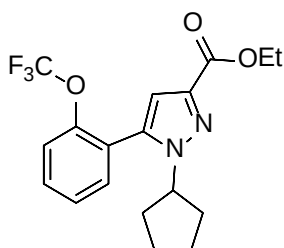
15 enfrió a 0 °C y se añadió lentamente a Na_2CO_3 sat. (1000 ml) a 0 °C. El producto se extrajo usando EtOAc (500 ml $\times$ 3) y la fase orgánica se secó usando Na_2SO_4 , se añadió gel de sílice (60 g) y el disolvente se evaporaron al vacío para proporcionar un lecho de sílice. La purificación se realizó por

20 cromatografía ultrarrápida usando Combiflash® F_r (EtOAc al 0–10% en Hexanos) y las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 21 g de 5-bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo. TLC F_r = 0,80

(hexano/EtOAc, 3:1); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,22–1,30 (t, 3H, CH_3), 1,58–1,68 (m, 2H, CH_2), 1,82–2,10 (m, 6H, $\text{CH}_2 \times 3$), 4,22–4,32 (c, 2H, CH_2), 4,80–4,90 (m, 1H, CH), 6,90 (s, 1H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [M^+ , Br^{79}]: 287, Encontrado: 287,3; m/z calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_2$ [M^+ , Br^{81}]: 289, Encontrado: 289,2.

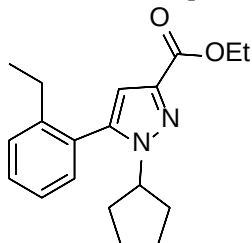
Procedimiento general para la síntesis de 1-ciclopentil-5-aril-1H-pirazol-3-carboxilatos de etilo: A una solución de 5-bromo-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo (1 equiv.) en THF en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2 o 5 % en mol) y el ácido aril borónico apropiado (1,2 o 2,0 equiv.) seguido de Na_2CO_3 2 M (3 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo hasta que el análisis por TLC/LCMS no mostró más utilización de reactivo 5-bromo-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxilato. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y después se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 ml $\times$ 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron usando Na_2SO_4 , se añadió gel de sílice (200 mg) y el disolvente se evaporaron al vacío para proporcionar un lecho de sílice. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida usando Combiflash® R_f (EtOAc al 0-10% en Hexanos) y las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 1-ciclopentil-5-aril-1H-pirazol-3-carboxilatos de etilo.

20 Ejemplos



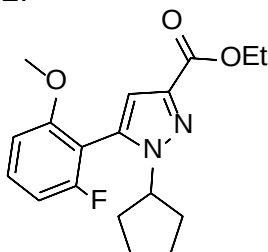
1-Ciclopentil-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo

etilo: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 5-bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato (200 mg, 0,70 mmol) y ácido 2-trifluorometoxifenil borónico (172,2 mg, 0,84 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (1,04 ml, 2,1 mmol) en THF (5 ml) durante 18 h proporcionó 204 mg (80%) de 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro. TLC F_r = 0,85 (hexano/EtOAc, 3:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30–1,40 (t, 3H, CH₃), 1,42–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,80–2,25 (m, 6H, CH₂ × 3), 4,20–4,45 (m, 3H, CH y CH₂), 6,85 (s, 1H, Ar), 7,20–7,50 (m, 4H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₈H₁₉F₃N₂O₃ + H [M+H⁺]: 369, Encontrado: 369,1.



1-Ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 5-bromo-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxilato (200 mg, 0,7 mmol) y ácido 2-etilfenil borónico (125,4 mg, 0,84 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,014 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (1,04 ml, 2,1 mmol) en THF (5 ml) durante 18 h proporcionó 180 mg (83%) de 1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro. TLC F_r = 0,76 (hexano/EtOAc, 3:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,00–1,15 (t, 3H, CH₃), 1,25–1,40 (t, 3H, CH₃), 1,40–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,80–2,30 (m, 6H, CH₂ × 3), 2,40–2,55 (c, 2H, CH₂), 4,15–4,25 (m, 1H, CH), 4,25–4,35 (c, 2H, CH₂), 6,60 (s, 1H, Ar), 7,05–7,40 (m, 4H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₉H₂₄N₂O₂

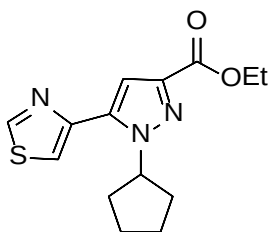
[M+H⁺]: 313, Encontrado: 313,2.



1-Ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de

etilo: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 5-bromo-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxilato (150 mg, 0,52 mmol) y ácido 2-metoxi-6-fluorofenil borónico (178 mg, 1,04 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,026 mmol) y Na₂CO₃ 2 M (0,78 ml, 1,56 mmol) en THF (5 ml) durante 18 h proporcionó 80 mg (46%) de 1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro.

TLC F_r = 0,75 (hexano/EtOAc, 3:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,30–1,40 (t, 3H, CH₃), 1,40–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,80–2,25 (m, 6H, CH₂ × 3), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,20–4,40 (m, 3H, CH y CH₂), 6,70–6,85 (m, 3H, Ar), 7,30–7,40 (m, 1H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₈H₂₁FN₂O₃ [M+H⁺]: 333, Encontrado: 333,4.



1-Ciclopentil-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

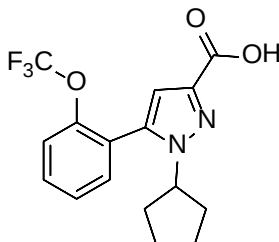
Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 5-bromo-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxilato (150 mg, 0,52 mmol) y ácido tiazol-4-il borónico (135 mg, 1,04 mmol) en presencia de Pd(PPh₃)₄ (21 mg, 0,026 mmol)

y Na_2CO_3 2 M (0,78 ml, 1,56 mmol) en THF (5 ml) durante 24 h proporcionó 15 mg (10%) de 1-ciclopentil-5-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro. TLC F_r = 0,72 (hexano/EtOAc, 3:1); RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,20–1,30 (t, 3H, CH_3), 1,80–2,25 (m, 8H, $\text{CH}_2 \times 4$), 4,65–4,80 (m, 2H, CH_2), 5,20–5,40 (m, 1H, CH), 6,75 (s, 1H, Ar), 7,40 (s, 1H, Ar), 8,90 (s, 1H, Ar). Pureza por RMN ^1H : 85–90%. LCMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 292, Encontrado: 292,2.

Procedimiento general para la síntesis de ácidos 1-ciclopentil-5-aril-1*H*-pirazol-3-carboxílicos:

10 A una solución del éster apropiado 1-ciclopentil-5-aril-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (1 equiv.) en THF (1 ml),

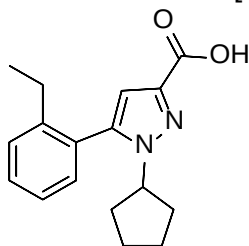
MeOH (2 ml) y H_2O (1 ml) se le añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5 equiv.) y se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se evaporó al vacío y la mezcla de reacción se acidificó a pH = 4,0 usando HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3 ml x 2). Las
15 fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron usando Na_2SO_4 , y el disolvente se evaporaron al vacío para proporcionar los ácidos 1-ciclopentil-5-aril-1*H*-pirazol-3-carboxílicos intermedios.



Ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-3-
20 **carboxílico:** Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, 0,33 mmol) y $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (68,4 mg, 1,65 mmol) proporcionó

103 mg (93%) de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometoxi)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. TLC F_r = 0,45 (CHCl₃/MeOH, 10:1); ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,40–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,70–2,00 (m, 6H, CH₂ × 3), 4,25–4,40 (m, 1H, CH), 6,70 (s, 1H, Ar), 7,50–7,70 (m, 4H, Ar).

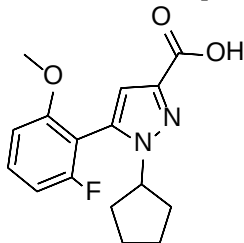
5 LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₆H₁₅F₃N₂O₃ [M+H⁺]: 341, Encontrado: 341,1.



Ácido 1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (120 mg, 0,38 mmol) y LiOH·H₂O (80,7 mg, 1,90 mmol) proporcionó 109 mg (99%) de ácido 1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. TLC F_r = 0,50 (CHCl₃/MeOH, 10:1); ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,95–1,05 (t, 3H, CH₃), 1,40–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,65–1,95 (m, 6H, CH₂ × 3), 2,30–2,40 (c, 2H, CH₂), 4,15–4,30 (m, 1H, CH), 6,60 (s, 1H, Ar), 7,15–7,45 (m, 4H, Ar).

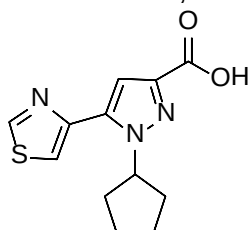
10

15 LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₇H₂₀N₂O₂ [M+H⁺]: 285, Encontrado: 285,2.



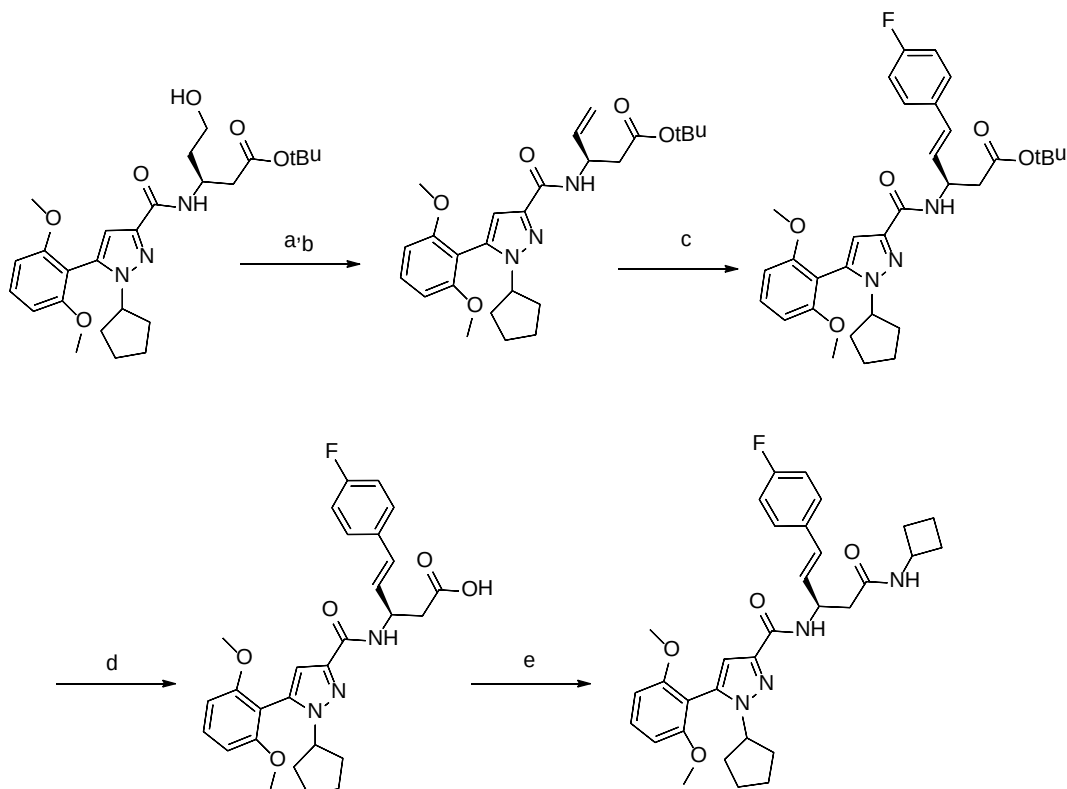
Ácido 1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxilato

de etilo (80 mg, 0,24 mmol) y LiOH·H₂O (50,5 mg, 1,20 mmol) proporcionó 80 mg (93% puro, 99%) de ácido 1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. TLC F_r = 0,35 (CHCl₃/MeOH, 10:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,80–2,25 (m, 6H, CH₂ × 3), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,25–4,40 (m, 1H, CH), 6,70–6,85 (m, 3H, Ar), 7,30–7,50 (m, 1H, Ar). LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₆H₁₇FN₂O₃ [M+H⁺]: 305, Encontrado: 305,2.

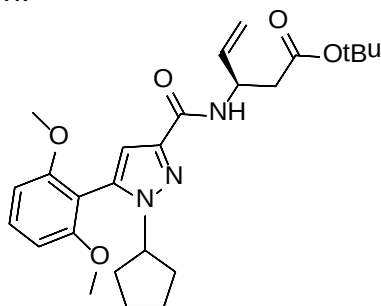


Ácido 1-ciclopentil-5-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico: Usando el procedimiento general descrito anteriormente, la reacción entre 1-ciclopentil-5-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (15 mg, 0,05 mmol) y LiOH·H₂O (10,8 mg, 0,25 mmol) proporcionó 13 mg (96%) de ácido 1-ciclopentil-5-(tiazol-4-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico en forma de un sólido de color blanco. TLC F_r = 0,35 (CHCl₃/MeOH, 10:1); RMN, LCMS (ESI): m/z calculado para C₁₂H₁₃N₃O₂S [M+H⁺]: 264, Encontrado: 264,0.

Esquema 3. Síntesis de (*R,E*)-*N*-(5-(ciclobutilamino)-1-(4-fluorofenil)-5-oxopent-1-en-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



Reactivos y condiciones: (a) *o*-NO₂Ph-SeCN, PBU₃, THF, temperatura ambiente, 3 h; (b) NaIO₄ 0,8 M, THF, MeOH, de 0 °C a ta, 4 h; (c) bromuro de 4-fluorofenilo, Pd(OAc)₂, P(*o*-tolilo)₃, K₂CO₃, DMF, 110 °C, 20 h; (d) TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 h; (e) ciclobutilamina, TBTU, NEt₃, CH₃CN, temperatura ambiente, 18 h.

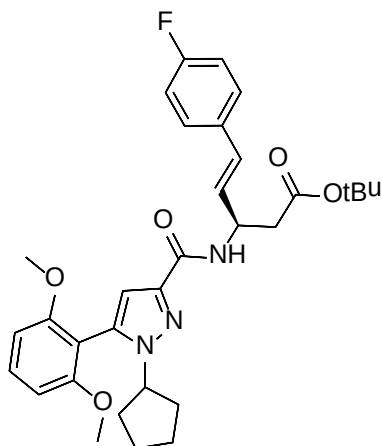


3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pent-4-enoato de (*R*)-terc-butilo: A una solución agitada de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxipentanoato de (*S*)-terc-butilo

(1,07 g, 22 mmol) y *o*-nitrofenilselenocianato (1 g, 44 mmol) en THF (30 ml) a 0 °C se le añadió tributilfosfina (1,1 ml, 44 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Se añadió Gel de Sílice (4 g) y el disolvente se retiró a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó
 5 usando Combiflash® F_r (0–40% de EtOAc en hexanos) y las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 1,38 g (93%) de derivado de *o*-nitrofenilselenida en forma de un sólido de color pardo rojizo. TLC F_r = 0,40 (hexanos/EtOAc, 2:1); LCMS (ESI): m/z calculado para $C_{32}H_{40}N_4O_7Se + H^+$ $[M+H^+]$: 673; Encontrado: 673,2.

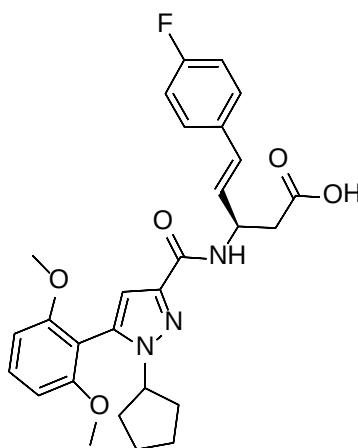
10 A una solución agitada de derivado de *o*-nitrofenilselenida (1,38 g, 20 mmol) en THF (6 ml) y MeOH (40 ml) se le añadió gota a gota una solución ac. 0,8 M de $NaIO_4$ (8 ml, 60 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se llevó a ta y se agitó durante 4 h. Se añadió éter y la mezcla se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 . Se añadió Gel de
 15 Sílice (3 g) y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un lecho de gel de sílice que se purificó usando Combiflash® F_r (0–5% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 940 mg (97%) de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)pent-4-enoato de (*R*)-*terc*-butilo en
 20 forma de un semisólido. TLC F_r = 0,50 (hexanos/EtOAc, 2:1); RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,45 (s, 9H, $CH_3 \times 3$), 1,50–1,60 (m, 2H, CH_2), 1,80–2,10 (m, 6H, $CH_2 \times 3$), 2,60–2,70 (d, 2H, CH_2), 3,70 (s, 6H, $CH_3 \times 2$), 4,20–4,35 (m, 1H, CH), 4,95–5,10 (m, 1H, CH), 5,15–5,20 (m, 1H, CH), 5,25–5,35 (m, 1H, CH), 5,85–6,05 (m, 1H, CH), 6,55–6,70 (m, 3H, Ar), 7,30–7,40 (t, 1H, Ar), 7,45–7,55
 25 (d, 1H, NH). LCMS (ESI): m/z calculado para $C_{26}H_{37}N_3O_5$ $[M+H^+]$: 470;

Encontrado: 470,2.

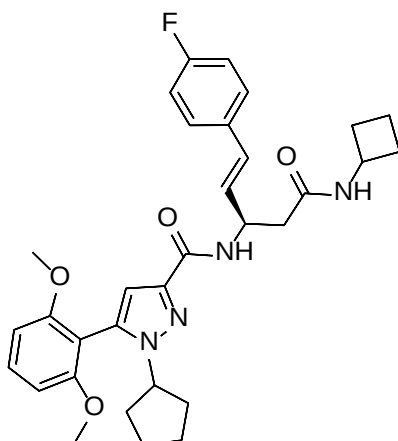


3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoato de (*R,E*)-*tert*-butilo: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pent-4-enoato de (*R*)-*tert*-butilo (185 mg, 0,40 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se le añadió bromuro de 4-fluorofenilo (0,08 ml, 0,80 mmol) y se desgasificó durante 5 min. En una atmósfera de argón, se añadieron Pd(OAc)₂ (8,5 mg, 0,04 mmol), P(*o*-tolilo)₃ (23,5 mg, 0,08 mmol) y K₂CO₃ (204 mg, 1,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H₂O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). La fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se añadió Gel de Sílice (300 mg) y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un lecho de gel de sílice que se purificó usando Combiflash® *F_r* (0–30% de EtOAc en hexanos). Las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 160 mg (72%) de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoato de (*R,E*)-*tert*-butilo en forma de un aceite de color rojo. TLC *F_r* = 0,55 (hexanos/EtOAc, 2:1); ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H, CH₃ × 3), 1,50–1,60 (m, 2H, CH₂), 1,75–2,10

(m, 6H, CH₂× 3), 2,70–2,80 (d, 2H, CH₂), 2,80 (s, 1,2H, DMF “CH₃”), 2,90 (s, 1,2H, DMF “CH₃”), 3,70 (s, 6H, CH₃ × 2), 4,20–4,35 (m, 1H, CH), 5,10–5,20 (m, 1H, CH), 6,20–6,30 (m, 1H, CH), 6,55–6,70 (m, 4H, Ar y CH), 6,90–7,05 (m, 2H, Ar), 7,30–7,40 (m, 3H, Ar), 7,45–7,55 (d, 1H, NH), 8,00 (s, 0,4H, DMF “CHO”). LCMS (ESI): *m/z* calculado para C₃₂H₃₈FN₃O₅+ H⁺ [M+H⁺]: 564; Encontrado: 564,0.



ácido (R,E)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoico: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoato de (R,E)-terc-butilo (40 mg, 0,07 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió TFA (0,25 ml, 3,5 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se diluyó con CHCl₃. El disolvente se retiró para proporcionar 45 mg (99%) de ácido (R,E)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoico en forma de un aceite incoloro. TLC *F_r* = 0,25 (CHCl₃/MeOH, 10:1); LCMS (ESI): *m/z* calculado para C₂₈H₃₀FN₃O₅ [M+H⁺]: 508, Encontrado: 508,0.



(*R,E*)-*N*-(5-(ciclobutilamino)-1-(4-fluorofenil)-5-oxopent-1-en-3-il)-1-

ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: A una solución

de ácido (*R,E*)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-

5 5-(4-fluorofenil)pent-4-enoico (45 mg, 0,08 mmol) y ciclobutilamina (16 mg, 0,2

mmol) en ACN (1 ml) se le añadió NEt₃ anhidro (0,12 ml, 0,8 mmol) seguido de

TBTU (64 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La

mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (2

ml). La fase orgánica se extrajo, se añadió gel de sílice (100 mg) y se purificó

10 usando Combiflash® *F_r* (0–60% de EtOAc en hexanos) y las fracciones que

contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 35

mg (86%) de (*R,E*)-*N*-(5-(ciclobutilamino)-1-(4-fluorofenil)-5-oxopent-1-en-3-il)-

1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida en forma de un

sólido pegajoso de color blanco. TLC *F_r* = 0,45 (hexanos/EtOAc, 2:1); RMN ¹H

15 (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45–2,05 (m, 12H, CH₂ × 6), 2,20–2,40 (m, 2H, CH₂),

2,70–2,85 (m, 2H, CH₂), 3,70 (s, 6H, CH₃ × 2), 4,20–4,45 (m, 3H, CH × 3),

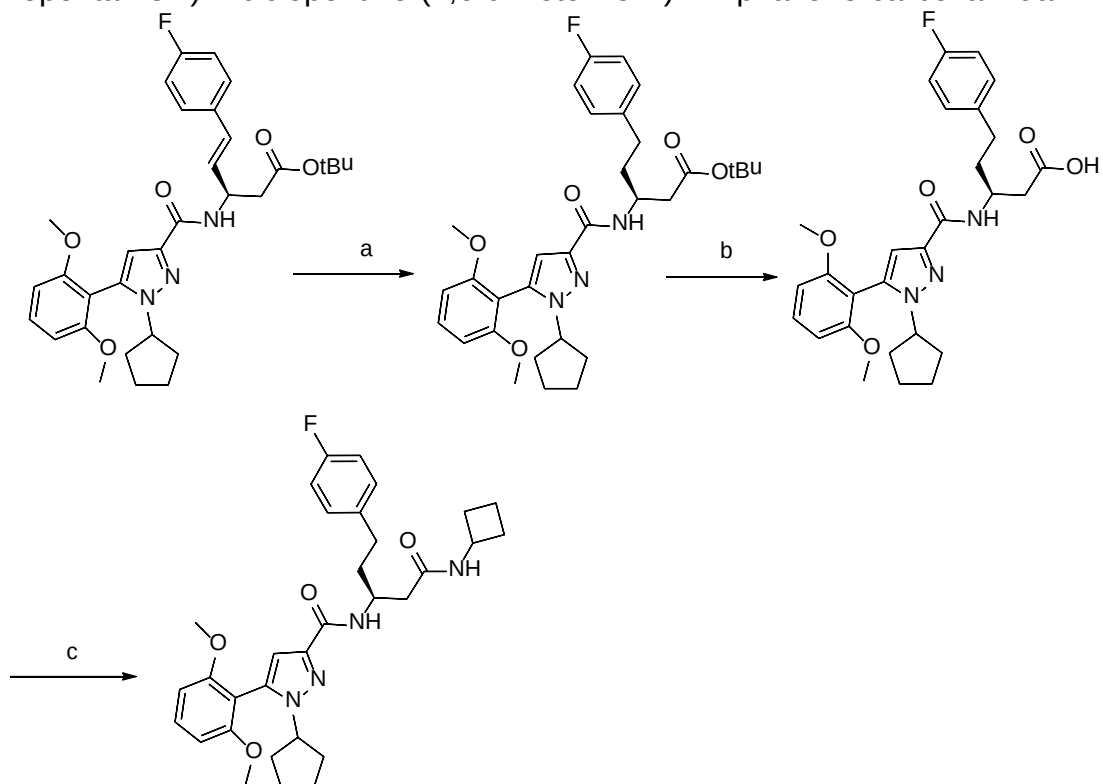
5,00–5,10 (m, 1H, CH), 6,25–6,50 (m, 2H, CH y NH), 6,50–6,60 (m, 1H, Ar),

6,60–6,70 (m, 2H, Ar), 6,90–7,00 (m, 2H, Ar), 7,25–7,40 (m, 3H, Ar), 7,45–7,60

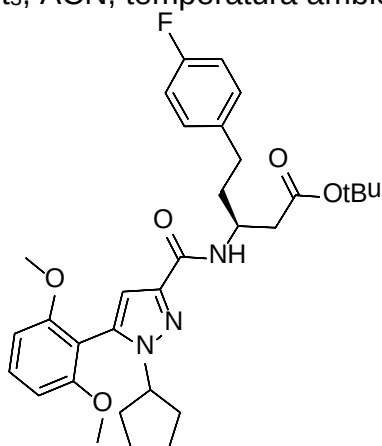
(d, 1H, NH). LCMS (ESI): *m/z* calculado para C₃₂H₃₇FN₄O₄ [M+H⁺]: 561;

Encontrado: 561,2.

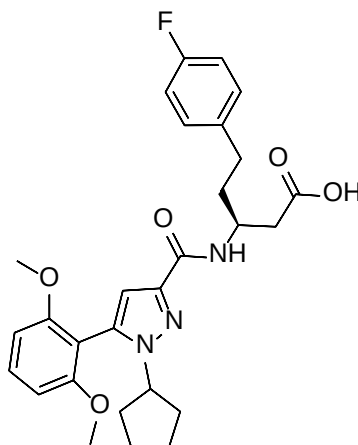
Esquema 4. Síntesis de (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(4-fluorofenil)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida



5 *Reactivos y condiciones:* (a) Pd al 10%/C, H₂ (globo), EtOAc, temperatura ambiente, 18 h; (b) TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 h; (c) ciclobutilamina, TBTU, NEt₃, ACN, temperatura ambiente, 18 h

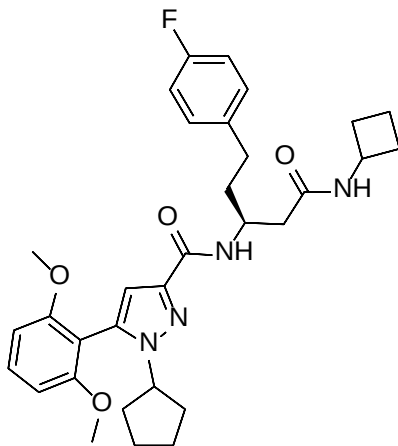


3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pentanoato de (S)-*tert*-butilo: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pent-4-enoato de (*R,E*)-*tert*-butilo (120 mg, 0,2 mmol) en EtOAc (5 ml) se le añadió Pd al 10%*C* (23 mg, 0,02 mmol) y se agitó a ta en atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, se lavó con EtOAc (15 ml), se concentró y se secó para obtener 120 mg (99%) de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo en forma de un aceite incoloro. TLC $F_r = 0,50$ (hexanos/EtOAc, 2:1); LCMS (ESI): m/z calculado para $C_{32}H_{40}FN_3O_5$ $[M+H^+]$: 566, Encontrado: 566,1.



ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pentanoico: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-fluorofenil)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (115 mg, 0,2 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (0,50 ml, 7 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se diluyó con $CHCl_3$. El disolvente se retiró para proporcionar 98 mg (95%) de ácido (*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(4-

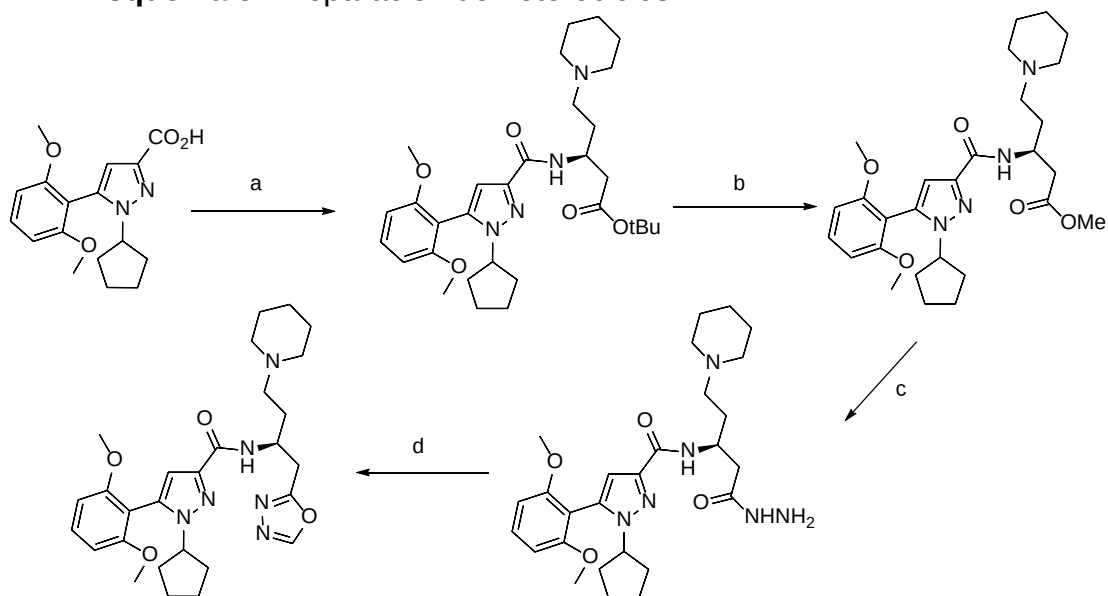
fluorofenil)pentanoico en forma de un aceite incoloro. TLC F_r = 0,25 (CHCl₃/MeOH, 10:1); LCMS (ESI): m/z calculado para C₂₈H₃₂FN₃O₅ [M+H⁺]: 510, Encontrado: 510,2.



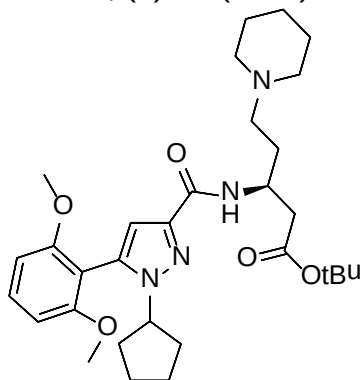
- 5 **(S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(4-fluorofenil)-1-oxopentan-3-il)-1-**
ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución
de ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-
(4-fluorofenil)pentanoico (50 mg, 0,1 mmol) y ciclobutilamina (16 mg, 0,2 mmol)
en ACN (1 ml) se le añadió Et₃N anhidro (0,12 ml, 0,8 mmol) seguido de TBTU
10 (64 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla
de reacción se diluyó con EtOAc (3 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (2 ml). La
fase orgánica se extrajo, se añadió gel de sílice (100 mg) y se purificó usando
Combiflash® F_r (0–60% de EtOAc en hexanos) y las fracciones que contenían
el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 30 mg (54%)
15 de (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(4-fluorofenil)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-
(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida en forma de un sólido pegajoso de
color blanco. TLC F_r = 0,25 (hexanos/EtOAc, 2:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ
= 1,45–2,10 (m, 14H, CH₂ × 7), 2,10–2,25 (m, 2H, CH₂), 2,45–2,60 (m, 2H,
CH₂), 2,60–2,80 (m, 2H, CH₂), 3,70 (s, 6H, CH₃ × 2), 4,20–4,45 (m, 3H, CH ×

3), 6,50–6,70 (m, 4H, Ar y NH), 6,85–7,00 (m, 2H, Ar), 7,05–7,40 (m, 4H, Ar y NH). LCMS (ESI): m/z calculado para $C_{32}H_{39}FN_4O_4$ $[M+H]^+$: 563; Encontrado: 563,1.

Esquema 5: Preparación de heterociclos

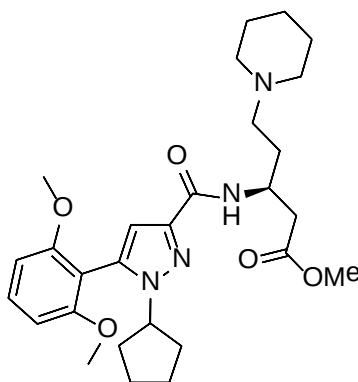


Reactivos y condiciones: (a) cloruro de oxalilo, DMF (1 gota), DCM, 3-amino-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo, Et_3N , temperatura ambiente, 2 h; (b) TFA, DCM, ta; MeOH, H_2SO_4 , temperatura ambiente, 15 h; (c) $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, EtOH, 80 °C, 3 h; (d) $CH(OMe)_3$, PTSA $\cdot H_2O$, 85 °C, 2 h



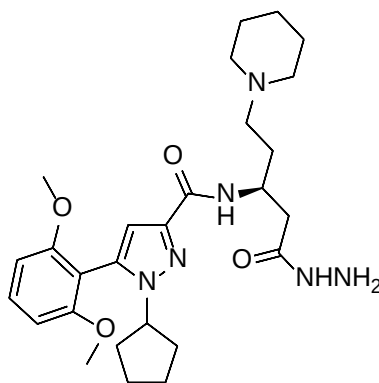
3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo: A una solución de ácido 1-

ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (0,31 g, 0,98 mmol) en DCM (6 ml) se le añadieron DMF (1 gota) y cloruro de oxalilo (0,11 ml, 1,28 mmol). La solución se agitó a ta durante 1 h, se concentró a sequedad y se disolvió en DCM (3 ml). La solución en DCM se añadió gota a gota a una
 5 solución de 3-amino-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo (0,23 g, 0,90 mmol) y Et₃N (0,42 ml, 2,7 mmol) en DCM (5 ml) a ta, y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se lavó con NaHCO₃ (sat., 10 ml), se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-3% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar el producto del título 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-
 10 carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo (0,30 g) en forma de una espuma de color blanco. TLC F_r = 0,35 (DCM: MeOH 10:1); RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,45 (s, 3H), 1,50-1,70 (m, 6H), 1,70-2,20 (m, 10H), 2,30-2,80 (m, 8H), 3,71 y 3,73 (s y s, total 6 H), 4,15-4,40 (m, 1H), 4,30-4,60 (m, 1H), 6,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,66 (s, 1H), 7,36 (t, 1H J = 8,5 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 8,4 Hz); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₃₁H₄₇N₄O₅ [M+H⁺]: 555, Encontrado: 555,3.



3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-metilo: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de
 20

(*S*)-*tert*-butilo (1,73 g, 5,5 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió TFA (2 ml, 28 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para proporcionar ácido (*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoico en bruto en forma de un sólido de color amarillo (2,1 g), que se usó tal cual para la siguiente reacción sin purificación adicional; LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₃₉N₄O₅ [M+H⁺]: 499, Encontrado: 499,5. A una solución de ácido (120 mg, 0,24 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió ácido sulfúrico (conc., 0,20 ml), y se agitó a ta durante 15 h. La solución se inactivó con NaHCO₃ (sat., 20 ml), se extrajo con EtOAc (10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-metilo en bruto (0,11 g) en forma de un aceite incoloro, que se usó tal cual para la siguiente etapa sin purificación adicional; LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₄₁N₆O₄ [M+H⁺]: 513, Encontrado: 513,1.

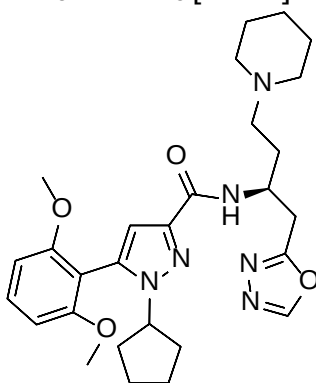


15

(*S*)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(1-hidrazinil-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de 3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-metilo (0,11 g), NH₂NH₂·H₂O (1,0 ml) y EtOH (3,0 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. La solución se enfrió a ta, se concentró y se

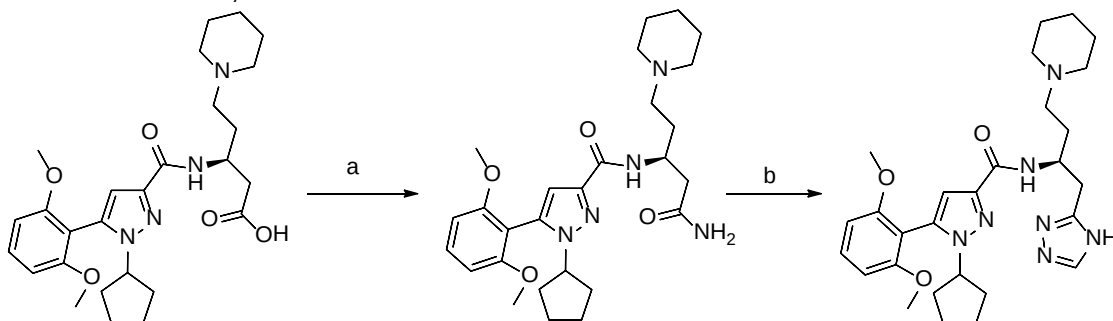
20

purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar (S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(1-hidrazinil-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (50 mg) en forma de un material incoloro; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40-2,20 (m, 18H), 2,20-2,80 (m, 6H), 3,73 (s, 6 H), 3,89 (s a, 2 H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,66 (s, 1H), 7,37 (t, 1H J = 8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 8,37 (s a, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₈H₄₁N₄O₅ [M+H⁺]: 513, Encontrado: 513,1

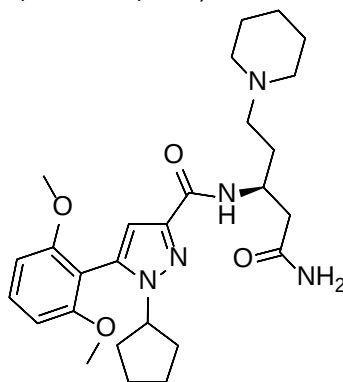


(S)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de (S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(1-hidrazinil-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) en CH(OMe)₃ se le añadió PTSA·H₂O (25 mg, 0,13 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ (sat., 10 ml). La solución de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar el producto del título (S)-N-(1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (30 mg) en forma de una espuma de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40-2,20 (m, 18H), 2,20-2,80 (m, 4H), 3,15-3,50 (m, 2H), 3,73 (s, 6 H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,62

(d, 2H, $J = 8,0$ Hz), 6,65 (s, 1H), 7,37 (t, 1H $J = 8,4$ Hz), 7,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 8,36 (s, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{28}H_{40}N_7O_3$ $[M+H]^+$: 523, Encontrado: 523,2

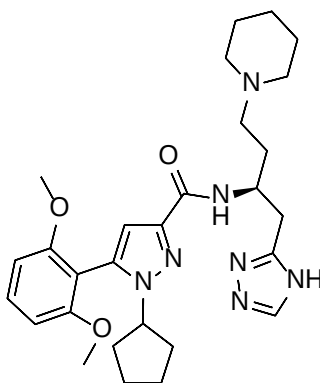


- 5 **Reactivos y condiciones:** (a) carbonato de amonio, Boc_2O , piridina, dioxano, 12 h; (b) DMF-DMA, 120 °C, 2 h; $NH_2NH_2 \cdot H_2O$, HOAc, 90 °C, 2 h



- 10 **(S)-N-(1-amino-1-oxo-5-(piperidin-1-yl)pentan-3-yl)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:** A una solución de ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(piperidin-1-yl)pentanoico (1,0 g, 1,8 mmol) en piridina (20 ml) y dioxano (20 ml) se le añadieron carbonato de amonio (0,21 g, 2,7 mmol), seguido de Boc_2O (0,47 g, 2,16 mmol). El progreso de la reacción se controló por LC-MS. Se añadieron más carbonato de amonio y Boc_2O (2 equiv. de cada uno) después de 1 h. La
- 15 agitación se continuó durante 12 h y se añadieron más cantidad de carbonato de amonio y Boc_2O (2 equiv. de cada). Después de agitar adicionalmente

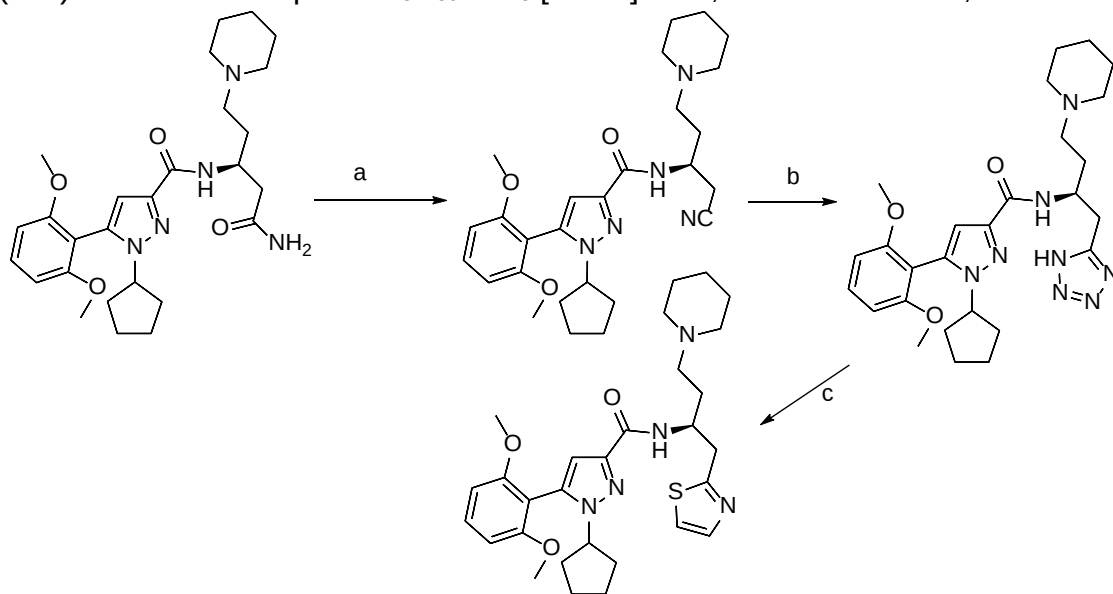
durante 1 h, el análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a sequedad, se inactivó con NaHCO₃ (sat., 20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La solución de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar el producto del título (S)-N-(1-amino-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (0,64 g) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,50-2,20 (m, 16H), 2,20-2,80 (m, 8H), 3,15-3,50 (m, 2H), 3,72 (s, 6 H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 5,37 (s a, 1 H), 6,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 6,65 (s, 1H), 7,18 (s a, 1 H), 7,20-7,40 (m, 2H), 7,64 (t, 1H, J = 7,0 Hz), 8,13 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 8,61 (d, 1H, J = 4,0 Hz); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₇H₄₀N₅O₄ [M+H⁺]: 498, Encontrado: 498,3



(S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(4-(piperidin-1-il)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida: Una solución de (S)-N-(1-amino-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (40 mg, 0,80 mmol) en DMF-DMA (1 ml) se calentó a 120 °C durante 2 h. La solución se concentró a sequedad y el residuo se disolvió en HOAc (1,0 ml), seguido de la adición de NH₂NH₂·H₂O (0,10 ml). La solución resultante se calentó a 90 °C durante 2 h, se enfrió a ta, se inactivó

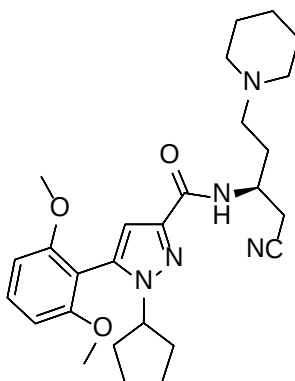
con NaHCO_3 (sat., 20 ml), y se extrajo con EtOAc (10 ml). La solución de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH_3 al 1%) para dar el producto del título (S)-1-ciclopentil-5-(2,6-

5 3-carboxamida (24 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,20 (m, 16H), 2,30-2,80 (m, 6H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,72 (s, 6 H), 4,15-4,30 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 6,62 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,68 (s, 1H), 7,35 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,91 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 522, Encontrado: 522,3.



10

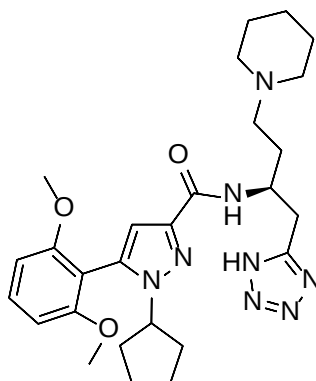
Reactivos y condiciones: (a) anhídrido trifluoroacético, Et_3N , DCM, temperatura ambiente, 15 h; (b) Me_3SnN_3 , tolueno, 100 °C, 20 h; (c) P_2S_5 , EtOH, 80 °C, 17 h; 2-bromo acetato de etilo, ácido acético, 60-80 °C, 3 h



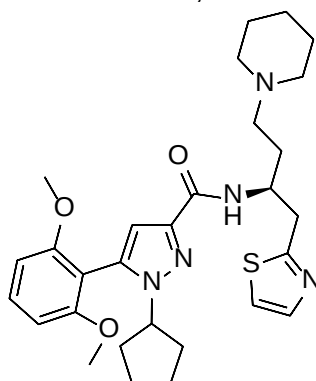
(S)-N-(1-ciano-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-

dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de (S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(4-(piperidin-1-il)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il)-1H-

- 5 pirazol-3-carboxamida (50 mg, 0,10 mmol) en DCM (1 ml) a la se le añadieron Et₃N (56 µl, 0,40 mmol) y anhídrido trifluoroacético (56 µl, 0,40 mmol). La solución se agitó a la durante 15 h. El análisis por LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ (sat., 10 ml) y se extrajo con DCM (10 ml). El extracto se secó (Na₂SO₄), se concentró y se
- 10 purificó usando MeOH al 0-10% en DCM para dar el producto del título (S)-N-(1-ciano-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (13 mg) en forma de un sólido de color amarillo; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40-2,20 (m, 24H), 2,79 (d, 2H, J = 6,1 Hz) 3,74 y 3,75 (s y s, total 6 H), 4,20-4,30 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,63 (d, 2H, J = 8,2 Hz);
- 15 6,67 (s, 1H), 7,38 (t, 1H, J = 8,4 Hz), 7,98 (s a, 1 H); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₇H₃₈N₅O₃ [M+H⁺]: 480, Encontrado: 479,9.



(S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(4-(piperidin-1-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)butan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de (S)-N-(1-ciano-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (50 mg) y Me_3SnN_3 (71 mg) en tolueno (1 ml) se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH_3 al 1%) para dar el producto del título (S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(4-(piperidin-1-il)-1-(1H-tetrazol-5-il)butan-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida (42 mg) en forma de una espuma de color naranja; ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 1,40-2,20 (m, 24H), 3,29 (d, 2H, J = 4,6 Hz) 3,73 y 3,74 (s y s, total 6 H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 6,62 (d, 2H, J = 8,4 Hz); 6,67 (s, 1H), 7,37 (t, 2H, J = 8,4 Hz), 9,68 (s, 1 H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 523, Encontrado: 522,9.



(S)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-(4-(piperidin-1-il)-1-(tiazol-2-

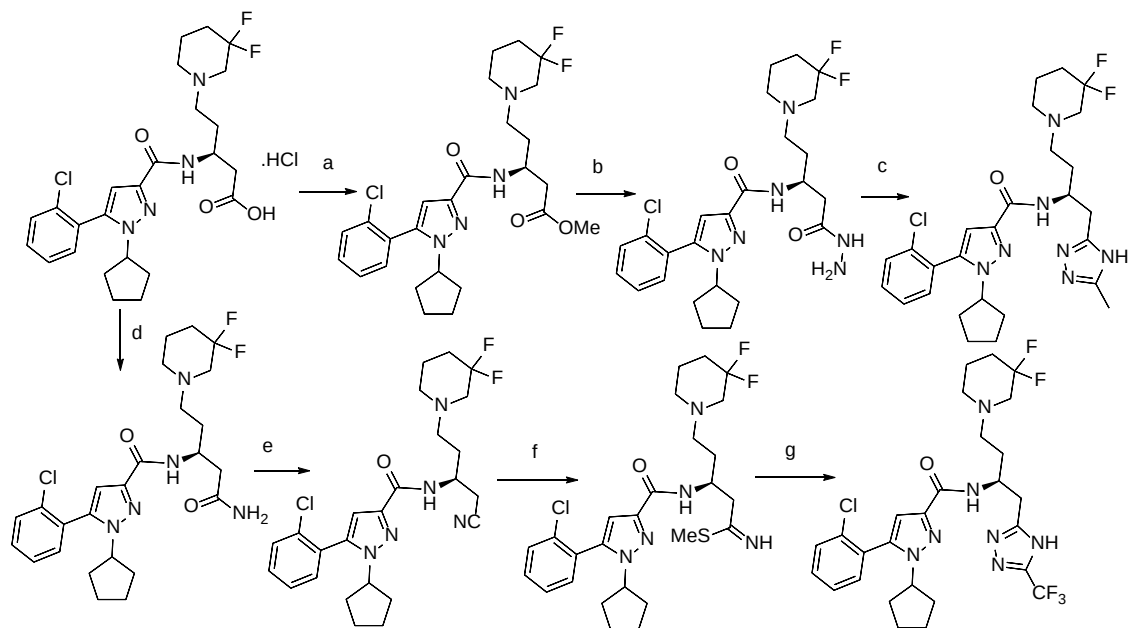
il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de (*S*)-*N*-(1-ciano-4-(piperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (96 mg, 0,20 mmol), P₂S₅ (90 mg, 0,40 mmol) y EtOH (2 ml) se calentó a 80 °C durante 17 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar un

5 sólido de color amarillo. El sólido se trituró con DCM y se filtró a través de un lecho corto de Celite®. El filtrado se concentró y se trató con 2-bromo acetato de etilo (90 µl, 0,60 mmol) en ácido acético (2 ml) a 60 °C durante 1 h, a 70 °C durante 1 h y a 80 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con NaHCO₃ (20 ml × 2), se secó (Na₂SO₄), se

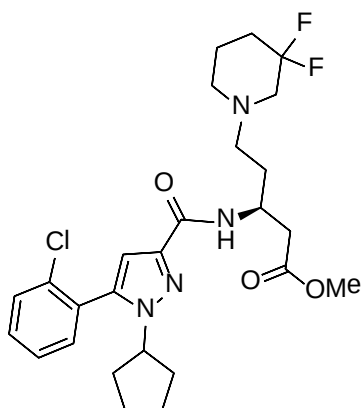
10 concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar (*S*)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-*N*-(4-(piperidin-1-il)-1-(tiazol-2-il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (20 mg) en forma de un aceite de color amarillo;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,40-2,00 (m, 14H), 2,30-2,60 (m, 6H), 3,30-3,50 (m, 2H), 3,40-3,70 (m, 2 H), 3,73 (s, 6 H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H),

15 6,62 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,67 (s, 1H), 7,22 (d, 1 H, *J* = 3,2 Hz), 7,36 (t, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,70 (d, 1 H, *J* = 3,4 Hz), 7,99 (d, 1 H, *J* = 5,8 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₉H₄₀N₅O₃S [M+H⁺]: 538, Encontrado: 537,8.

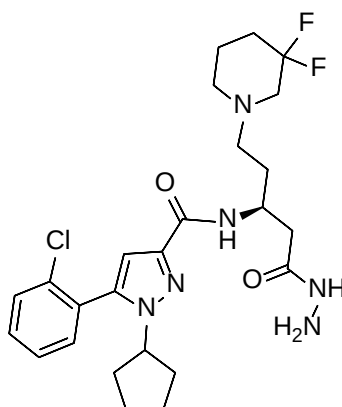


Reactivos y condiciones: (a) MeOH, H₂SO₄, 75 °C, 18 h; (b) hidrazina monohidrato, EtOH, 85 °C, 8 h; (c) amidina·HCl, KOtBu (1,0 M en THF), BuOH, 120 °C, 4 h; (d) carbonato de amonio, Boc₂O, piridina, dioxano, 12 h; (e) POCl₃, imidazol, piridina, 5 °C, 1 h; (f) P₂S₅, EtOH, 85 °C, temperatura ambiente, 17 h; (g) trifluoroacetil hidrazida, tolueno, 110 °C, 4 h; 1,2-dicloro benceno, 160 °C, 17 h.



3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-metilo: A una solución de clorhidrato del ácido (S)-3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-

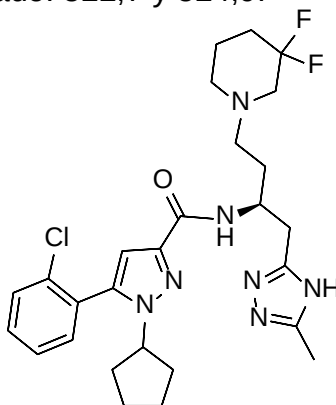
difluoropiperidin-1-il)pentanoico (0,50 g) en MeOH (10 ml) se le añadió ácido sulfúrico (con., 0,30 ml). La solución se calentó a 50 °C durante 1 h y a 75 °C durante 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-metilo en bruto (0,41 g) en forma de una espuma de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,40-2,20 (m, 14H), 2,30-2,80 (m, 8H), 3,67 (s, 3 H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 7,20-7,60 (m, 5H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₆H₃₄F₂ClN₄O₃ [M+H⁺]: 523 y 525, Encontrado: 523,1 y 525,2.



(S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-hidrazinil-1-oxopentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de 3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-metilo (0,40 g), hidrazina monohidrato (1,0 ml) y EtOH (5 ml) se calentó a reflujo a 85 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de hidrazina monohidrato (2,0 ml) y se calentó a reflujo a 90 °C durante 4 h. El análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a sequedad y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar (S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-

1-hidrazinil-1-oxopentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (0,35 g) en forma de una espuma de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,40-2,20 (m, 14H), 2,30-2,80 (m, 8H), 4,20-4,50 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,20-7,60 (m, 4H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₃₄ClN₆O₂

5 [M+H⁺]: 523 y 525, Encontrado: 522,7 y 524,9.



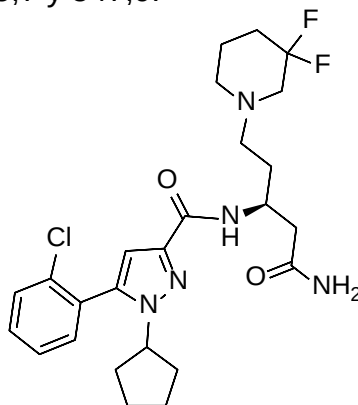
(S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: A una

suspensión de (S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-hidrazinil-1-oxopentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (104 mg, 0,20 mmol) y amidina·HCl (58 mg, 0,60 mmol) en BuOH (20 ml) se le añadió KOtBu (0,60 ml, 1,0 M en THF, 0,60 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 4 h, se enfrió a ta, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con AE (10 ml). El extracto se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-10% en DCM

15 (con NH₃ al 1%) para dar (S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (90 mg) en forma de una espuma de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,40-2,20 (m, 14H), 2,41 (s, 3 H), 2,42-2,80 (m, 6H), 3,05-3,20 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,26-7,60 (m, 4H), 7,80-7,95 (m, 1H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₃₅ClF₂N₇O [M+H⁺]:

20

546 y 548, Encontrado: 545,7 y 547,9.



(S)-N-(1-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-1-oxopentan-3-yl)-5-(2-chlorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de

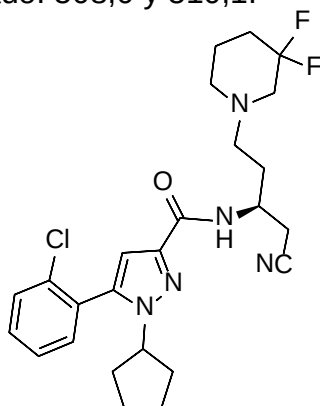
5 clorhidrato del ácido (S)-3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)pentanoico (1,6 g, 2,76 mmol) en piridina (40 ml) y dioxano (40 ml) se le añadió Boc_2O (0,60 g, 2,76 mmol), seguido de carbonato de amonio (0,22 g, 2,76 mmol). El progreso de la reacción se controló por LC-MS. Se añadieron más carbonato de amonio y

10 Boc_2O (2 equiv. de cada uno) después de 1 h. La agitación se continuó durante 12 h y se añadieron más cantidad de carbonato de amonio y Boc_2O (2 equiv. de cada). Después de agitar adicionalmente durante 1 h, el análisis por LC-MS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a sequedad, se inactivó con NaHCO_3 (sat., 40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml).

15 La solución de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-15% en DCM (con NH_3 al 1%) para dar el producto del título (S)-N-(1-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-yl)-1-oxopentan-3-yl)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamida (1,30 g) en forma de una espuma de color blanco; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,20 (m, 14H), 2,30-2,80 (m, 8H),

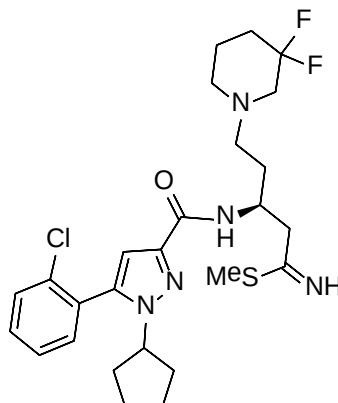
20 4,20-4,60 (m, 2H), 5,33 (s a, 1H), 6,50 (s a, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,20-7,60 (m,

4H), 7,71 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz); LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{25}H_{33}ClN_5O_2$ $[M+H^+]$: 508 y 510, Encontrado: 508,0 y 510,1.



(S)-5-(2-clorofenil)-N-(1-ciano-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)butan-2-il)-

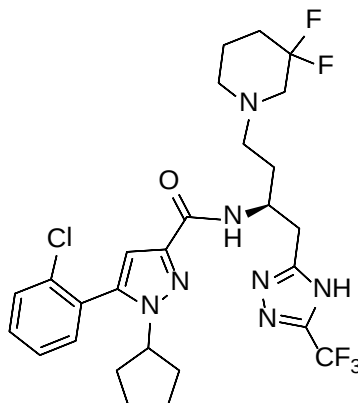
- 5 **1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamida:** A una mezcla de (S)-N-(1-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxopentan-3-il)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamida (0,80 g, 1,6 mmol) e imidazol (109 mg, 1,6 mmol) en piridina (15 ml) a 5 °C se le añadió gota a gota $POCl_3$ (0,30 ml, 3,2 mmol). Después de la adición, la mezcla continuó en agitación a 5 °C durante 1 h
- 10 antes de que se inactivara con $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc. La solución de EtOAc se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-10% en DCM (con NH_3 al 1%) para dar el producto del título (S)-5-(2-clorofenil)-N-(1-ciano-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-
- carboxamida(0,80 g) en forma de un aceite de color pardo (contaminado con piridina); RMN ^1H (200 MHz, $CDCl_3$): δ 1,70-2,20 (m, 14H), 2,40-2,80 (m, 6H), 2,86 (d, 2H, $J = 5,0$ Hz), 4,20-4,50 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,20-7,60 (m, 5H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClF_2N_5O$ $[M+H^+]$: 490 y 492, Encontrado: 489,9 y 492,2.
- 15



3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanimidotioato de (S)-metilo: Una mezcla de (S)-5-

(2-clorofenil)-N-(1-ciano-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)butan-2-il)-1-ciclopentil-1H-
 5 pirazol-3-carboxamida (0,80 g, 1,5 mmol), P₂S₅ (1,0 g, 4,5 mmol) y EtOH (15 ml) se calentó a 85 °C durante 17 h. Se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa de EtOAc se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar una espuma de color amarillo.

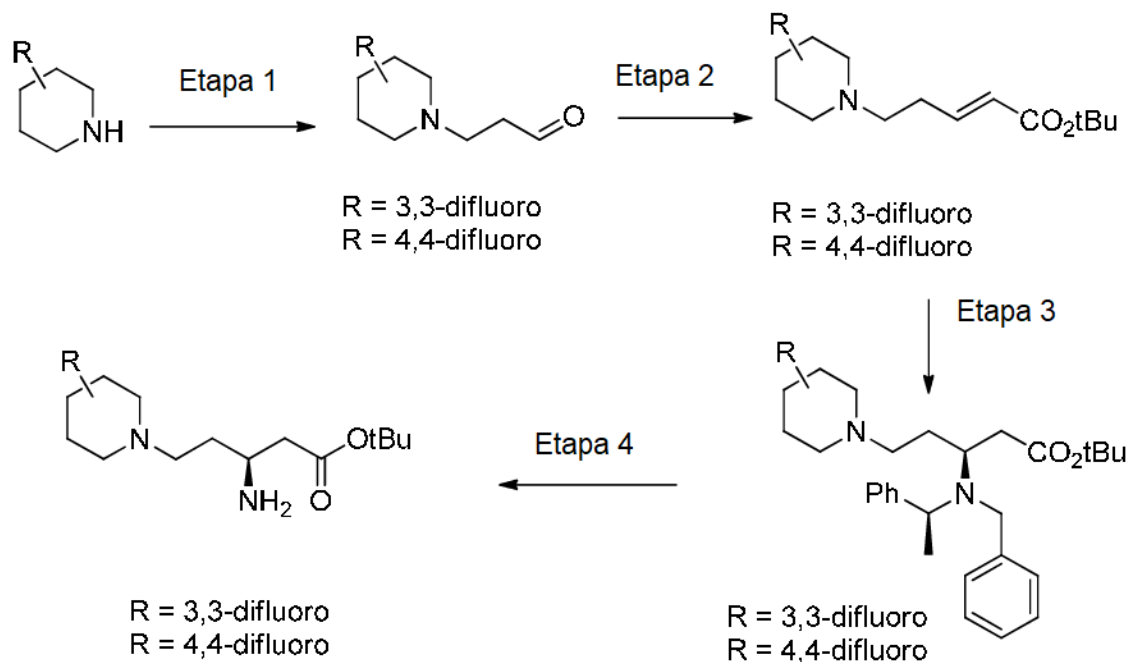
A una mezcla de la espuma de color amarillo anterior (0,53 g, aproximadamente 1,0 mmol), K₂CO₃ (0,55 g, 4,0 mmol) y acetona (10 ml) se le
 10 añadió MeI (0,25 ml, 4,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h antes de que se inactivara con agua y AE. La capa de EtOAc se separó, se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar 3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanimidotioato de (S)-metilo en
 15 bruto (0,53 g) en forma de un aceite de color pardo.



(S)-5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-*N*-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida:

Una mezcla de 3-(5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-
 5 (3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanimidatoato de (*S*)-metilo (0,12 g, 0,24 mmol),
 trifluoroacetil hidrazida (30 mg, 0,24 mmol) y tolueno (3 ml) se calentó a 110 °C
 durante 4 h. El análisis por LC-MS mostró poca progresión. Después, se añadió
 1,2-dicloro benceno y la mezcla se calentó a 160 °C durante 17 h. Se enfrió a
 ta, se concentró a sequedad y se purificó para dar (*S*)-5-(2-clorofenil)-1-
 10 ciclopentil-*N*-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(5-(trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-
 il)butan-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida (20 mg) en forma de una espuma de
 color blanquecino; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,40-2,20 (m, 14H), 2,30-2,80
 (m, 6H), 3,10-3,40 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,60-4,80 (m, 1H), 6,75 (s, 1H),
 7,20-7,60 (m, 4H), 7,72 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para
 15 C₂₇H₃₂ClF₅N₇O [M+H⁺]: 600 y 602, Encontrado: 599,9 y 602,0.

Esquema 6: Preparación de 3-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo y 3-amino-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo



Procedimiento General para la Síntesis de 3-amino-5-(difluoropiperidin-1-il)pentanoatos de (*S*)-*terc*-butilo

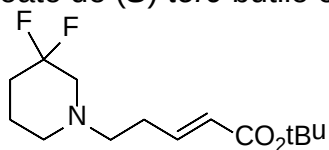
Etapa 1: A una solución de difluoropiperidina·HCl (1 equiv.) en agua (1 ml/mmol de piperidina) se le añadió Na₂CO₃ (1 equiv.) y se agitó a ta durante 10 min. Se añadió THF (2 ml/mmol de piperidina) y la mezcla se enfrió a -15 °C. Se añadió DBU (1%), seguido de acroleína (90%, 1 equiv.). Después de la adición, la mezcla se agitó a -15 °C durante 30 min y el compuesto 3-(difluoropiperidin-1-il)propanal en THF y agua se usaron tal cual para la siguiente etapa.

Etapa 2: A una solución de dietilfosfonoacetato de *t*-butilo (de 1,2 equiv. a difluoropiperidina) en THF (1 ml/mmol de fosfonoacetato) a ta se le añadió KO^tBu (de 1,2 equiv. a 1 equiv. de difluoropiperidina). La mezcla se agitó a ta durante 10 min y después se enfrió a 5 °C. Después, se añadió la solución de 3-(difluoropiperidin-1-il)propanal y la mezcla resultante se calentó lentamente a

ta. La agitación se continuó a rt durante 2 h antes de que la mezcla se inactivara con agua y se extrajera con hexanos/ EtOAc. El extracto se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando EtOAc al 0-10% en Hexanos para dar el compuesto 5-(difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo.

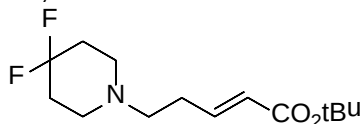
5 **Etapa 3:** A una solución de (*S*)-(*N*)-bencil-1-feniletilamina (1,5 equiv.) en THF (2 ml/mmol de amina) a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió lentamente *n*-BuLi (1,5 equiv.). La agitación se continuó a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min antes de la adición gota a gota de una solución de 5-(difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo (1 equiv.) en THF (1 ml/mmol de amina). Después de la adición, la
10 mezcla continuó en agitación a $-75\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h, se inactivó con ácido cítrico y se extrajo con hexanos. El extracto se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando EtOAc al 0-10% en Hexanos para dar 3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo.

Etapa 4: Una mezcla de 3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (1 equiv.), Pd/C (al 10%
15 sobre carbono, 0,3 equiv. por masa) y MeOH (50 ml/ g de amina) se hidrogenó en atmósfera de H_2 (50 psi (344,73 kPa)) usando un agitador Parr a rt durante 3 días hasta que se observó que la reacción se había completado mediante análisis por LC-MS. Después, la mezcla se inactivó con celite y se filtró a través
20 de un lecho corto de Celite®, se concentró para dar 3-amino-5-(difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo en bruto.

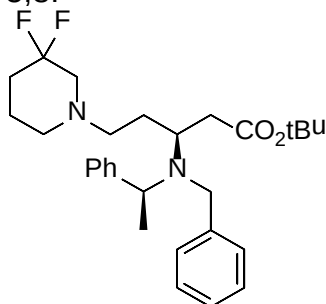


5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo: Usando el procedimiento general (Etapa 1 y 2) descrito anteriormente, se usó 3,3-

difluoropiperidina·HCl (4,36 g, 27,7 mmol) para dar 5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo (1,96 g) en forma de un aceite incoloro después de la purificación en columna usando EtOAc al 0-10% en Hexanos; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,57 (s, 9H), 1,60-2,00 (m, 4H), 2,30-2,80 (m, 8H), 5,78 (m, 1H), 6,82 (m, 1H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₂₆NO₂ [M+H⁺]: 240, Encontrado: 240,1.

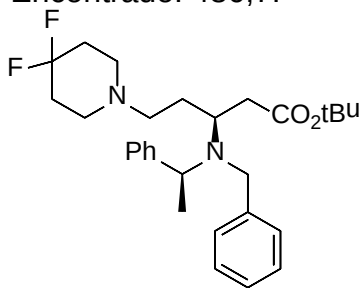


5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo: Usando el procedimiento general (Etapas 1 y 2) descrito anteriormente, se usó 4,4-difluoropiperidina·HCl (5,0 g, 31,7 mmol) para dar 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo (3,59 g) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación en columna usando EtOAc al 0-10% en Hexanos; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ1,50 (s, 9H), 1,80-2,20 (m, 4H), 2,30-2,60 (m, 8H), 5,78 (m, 1H), 6,82 (m, 1H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₁₄H₂₄F₂NO₂ [M+H⁺]: 276, Encontrado: 275,8.

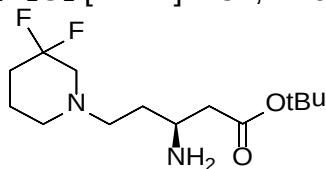


3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo: Usando el procedimiento general (Etapas 1 y 2) descrito anteriormente, se usó 5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo (1,96 g, 7,1 mmol) para dar 3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(3,3-

difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (1,87 g) en forma de un sólido de color blanco después de la purificación en columna usando EtOAc al 0-10% en Hexanos. RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,35 (d, 3H, $J = 7,4$ Hz), 1,45 (s, 9H), 1,50-2,00 (m, 8H), 2,30-2,80 (m, 6H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,48 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,70-3,90 (m, 2H), 7,15-7,45 (m, 10H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 487, Encontrado: 486,7.

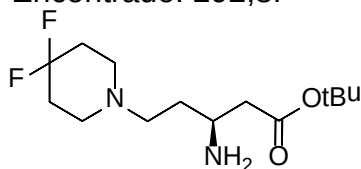


3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo: Usando el procedimiento general (Etapa 3) descrito anteriormente, se usó 5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pent-2-enoato de (*E*)-*tert*-butilo (4,0 g, 19,1 mmol) para dar 3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (3,78 g) en forma de un aceite incoloro después de la purificación en columna usando EtOAc al 0-10% en Hexanos. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1,34 (d, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,42 (s, 9H), 1,40-1,60 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 6H), 2,30-2,70 (m, 6H), 3,30-3,40 (m, 1H), 3,48 (d, 1H, $J = 15,0$ Hz), 3,70-3,90 (m, 2H), 7,15-7,45 (m, 10H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}^+$]: 487, Encontrado: 486,6



3-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo: Usando el procedimiento general (Etapa 4) descrito anteriormente, se usó 3-

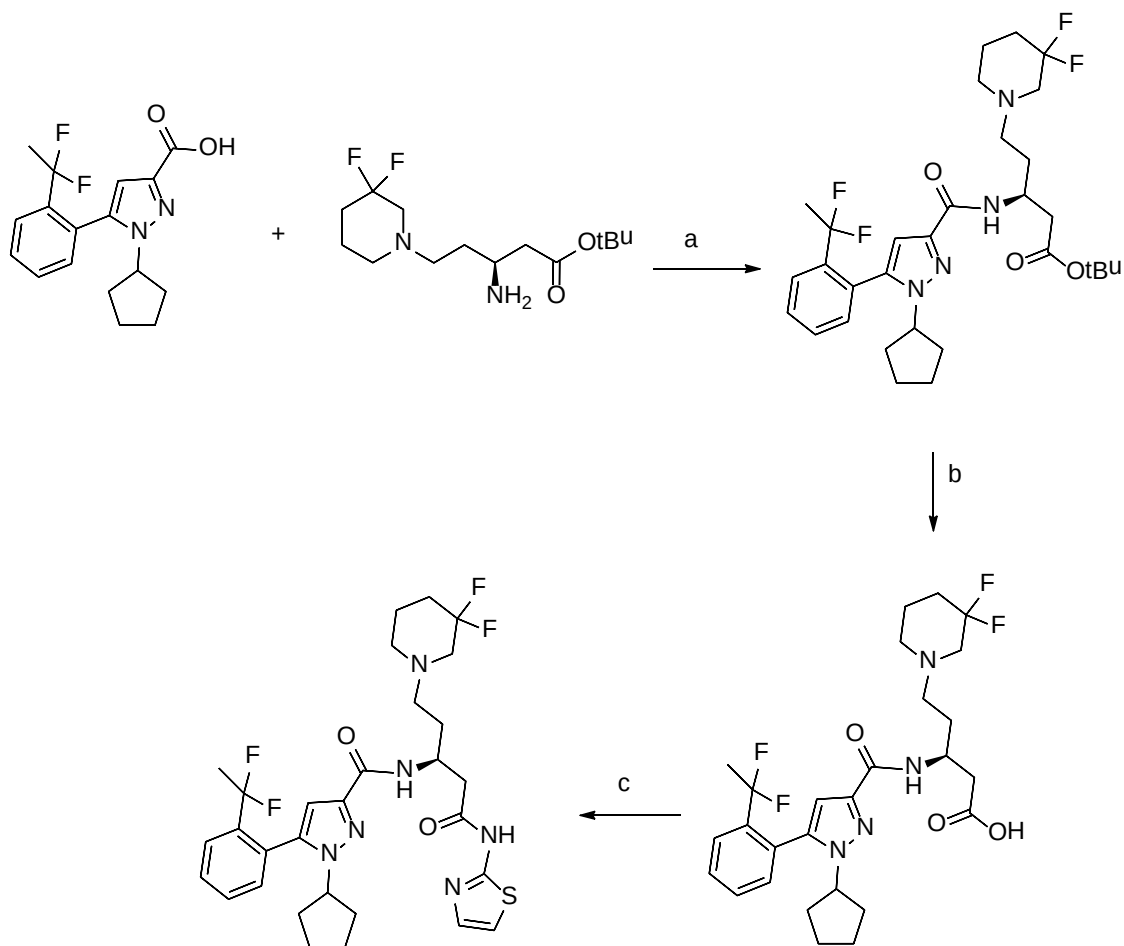
(bencil((S)-1-feniletil)amino)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (1,9 g, 3,9 mmol) para dar 3-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo en bruto (1,29 g) en forma de una espuma de color blanco, ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1,43 (s, 9H), 1,70-2,40 (m, 8H), 2,60-3,20 (m, 7H), 3,60-3,80 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 293, Encontrado: 292,8.



3-amino-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo:

Usando el procedimiento general (Etapa 4) descrito anteriormente, se usó 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (9,3 g, 19,1 mmol) para dar 3-amino-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo en bruto (5,5 g) en forma de un sólido de color blanco; δ 1,45 (s, 9H), 1,70-2,40 (m, 8H), 2,50-3,20 (m, 7H), 3,60-3,80 (m, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 293, Encontrado: 292,8.

Esquema 7: (S)-1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxo-1-(tiazol-2-ilamino)pentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



Reactivos y condiciones: (a) TBTU, Et₃N, MeCN, temperatura ambiente, 15 h; (b) TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 h; (c) 2-aminotiozol, TBTU, Et₃N, DMF, temperatura ambiente, 15 h

- 5 **3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo:**
- Una mezcla de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (70 mg, 0,24 mmol), 3-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo (58 mg, 0,20 mmol), Et₃N (81 µl, 0,80 mmol) y TBTU (96 mg,
- 10 0,30 mmol) en MeCN (4 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se

concentró y se purificó usando EtOAc/Hex para dar 3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (50 mg) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,44 (s, 9H), 1,60-2,20 (m, 15H), 2,10-2,80 (m, 10H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, *J* = 6,2 Hz), 7,30-7,60 (m, 3H), 7,60-7,80 (m, 1H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₃₁H₄₃F₄N₄O₃ [M+H⁺]: 595, Encontrado: 594,9

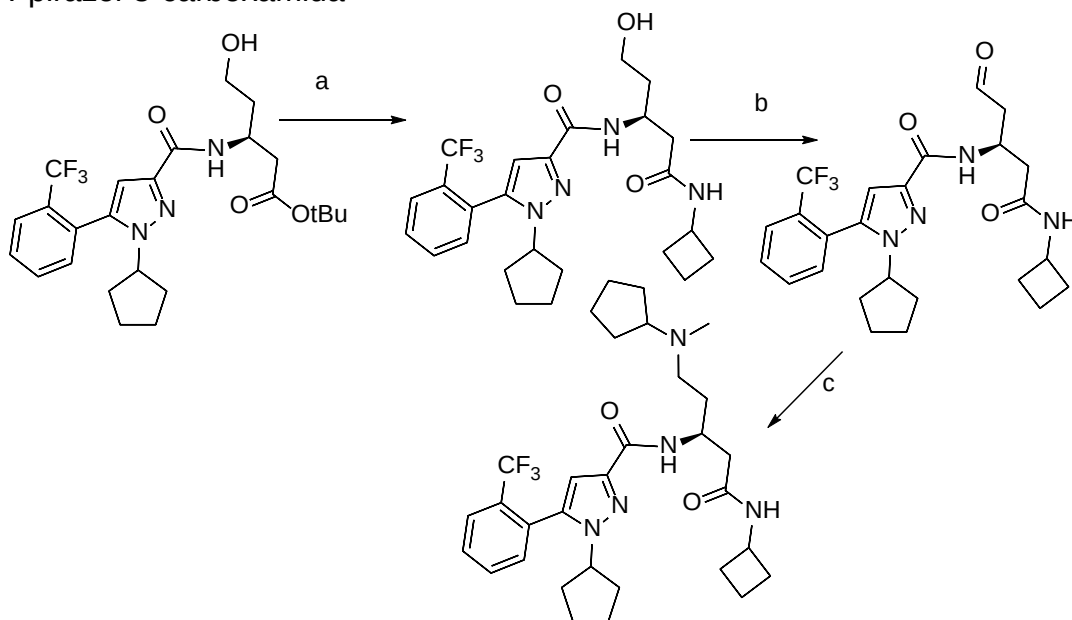
ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*tert*-butilo (50 mg, 0,096 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,5 ml) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se diluyó con CHCl₃. El disolvente se retiró para proporcionar ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico (38 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ1,40-2,20 (m, 18H), 2,40-2,80 (m, 7H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,30-4,50 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,19 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,40-7,80 (m, 3H); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₇H₃₅F₄N₄O₃ [M+H⁺]: 539, Encontrado: 538,7.

(S)-1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-*N*-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxo-1-(tiazol-2-ilamino)pentan-3-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico (35 mg, 0,065 mmol), 2-aminotiazol (13 mg, 0,13 mmol), Et₃N (36 µl, 0,26 mmol) y TBTU (42 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se agitó a ta durante

15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó usando EtOAc al 0-100% en hexanos para dar el producto deseado (S)-1-ciclopentil-5-(2-(1,1-difluoroetil)fenil)-N-(5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxo-1-(tiazol-2-ilamino)pentan-3-il)-1H-pirazol-3-

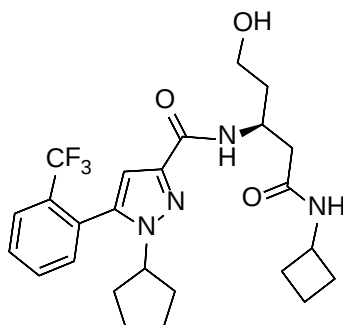
5 carboxamida (18 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,20 (m, 18H), 2,40-2,80 (m, 7H), 4,00-4,20 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J = 3,8$ Hz), 7,19 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,40-7,60 (m, 3H), 7,67 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz), 7,81 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 11,5 (s a, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{F}_4\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 621, Encontrado: 620,9.

Esquema 8: Preparación de (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(ciclopentil(metil)amino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

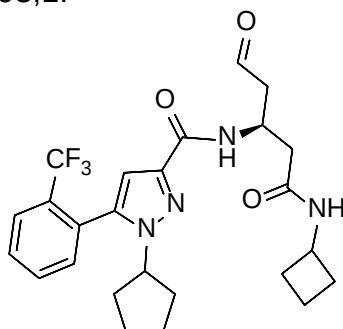


15 **Reactivos y condiciones:** (a) ciclobutilamina, EtOH, 90 °C, 24 h; (b) Reactivo de Dess-Martin, DCM, temperatura ambiente, 0,5 h; (c) N-

metilciclopentanamina, cianoborohidruro sódico, MeOH, temperatura ambiente, 3 h

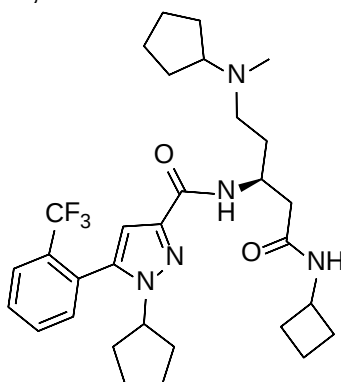


- (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-hidroxi-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:** Una mezcla de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxi-1-oxopentanoato de (S)-*tert*-butilo (0,15 g), ciclobutilamina (0,50 ml) y EtOH (1 ml) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90 °C durante 24 h. La mezcla se concentró y se purificó usando EtOAc en hexanos (0-25%) para dar
- (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-hidroxi-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (97 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 0,80-0,95 (m, 2H), 1,40-2,70 (m, 16H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,04-4,20 (m, 1H), 4,20-4,45 (m, 1H), 4,50-4,70 (m, 1H), 6,18 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 1 H), 7,98 (s a, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 493, Encontrado: 493,1.



(S)-N-(1-(ciclobutilamino)-1,5-dioxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:

A una solución de (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-hidroxi-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (90 mg, 0,18 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió Reactivo de Dess-Martin (153 mg, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 0,5 h antes de que se inactivara con tiosulfato sódico (10%) y NaHCO₃. La mezcla se extrajo con DCM y el extracto se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando EtOAc en hexanos (0-20%) para dar (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-1,5-dioxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (32 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,29 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 1,40-2,70 (m, 15H), 2,90-3,10 (m, 1H), 4,04-4,20 (m, 1H), 4,50-4,6 (m, 1H), 4,65-4,90 (m, 1H), 5,28 (s a, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,25-7,40 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,70-7,85 (m, 1 H), 9,81 (s, 1H); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₅H₃₀F₃N₄O₃ [M+H⁺]: 491, Encontrado: 490,6.



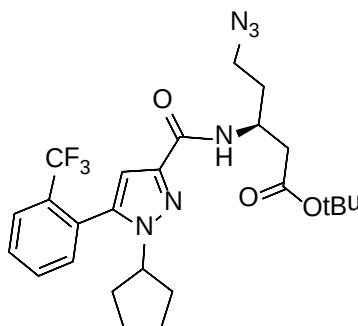
(S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(ciclopentil(metil)amino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

A una mezcla de aldehído en bruto, (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-1,5-dioxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-

Reactivos y condiciones: (a) $\text{Zn}(\text{N}_3)_2 \cdot \text{Py}_2$, PPh_3 , tolueno, DIAD, temperatura ambiente, 20 h; (b) TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 h;

ciclobutilamina, CH₃CN, Et₃N, TBTU, temperatura ambiente, 18 h; (c) H₂, Pd al 10%/C, EtOH, temperatura ambiente, 17 h; (d) ácido 3-oxetanocarboxílico, CH₃CN, Et₃N, TBTU, temperatura ambiente, 18 h

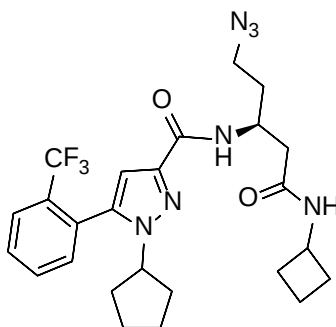
Preparación de Zn(N₃)₂·Py₂ : A una solución de Zn(NO₃)₂ (3,57 g, 12 mmol) en agua (6 ml) se le añadió una solución de azida sódica (0,78 g, 12,0 mmol) en agua (6 ml). La mezcla se agitó a ta durante 5 min y se calentó a 50 °C, seguido de la adición gota a gota de piridina (2,0 ml, 24,7 mmol). Después de la adición, el baño de aceite se retiró y la agitación se continuó durante 1 h para dar una mezcla turbia. La suspensión se filtró, se lavó con agua fría (5 ml) y se secó al aire para dar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color blanco.



5-azido-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoato de (S)-terc-butilo: A una mezcla de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (2,5 g, 5,0 mmol), Zn(N₃)₂·Py₂ (1,15 g, 3,75 mmol), PPh₃ (2,62 g, 10,0 mmol) y tolueno (50 ml) se le añadió gota a gota DIAD (2,0 ml, 10 mmol) y se agitó a ta durante 20 h. La mezcla se filtró, se aclaró con EtOAc y el filtrado se concentró y se purificó usando EtOAc en hexanos (0-40%) para dar 5-azido-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoato de (S)-terc-butilo (2,04 g) en forma de un semi-sólido de color blanco; RMN ¹H

(200 MHz, CDCl₃): δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,80-2,10 (m, 8H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,45 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,85-5,05 (m, 1H), 6,31 (s a, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 1 H); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₅H₃₂F₃N₆O₃ [M+H⁺]: 521, Encontrado:

5 520,9.



(S)-N-(5-azido-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de 5-azido-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-

10 carboxamido)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (99 mg, 0,190 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (0,15 ml, 1,90 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró para proporcionar ácido (S)-5-azido-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoico en bruto (100 mg) en forma de un aceite de color amarillo que se usó tal cual para la siguiente

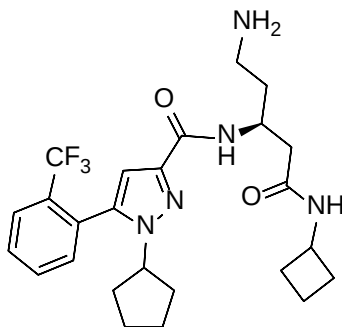
15 reacción sin purificación adicional.

A una solución de ácido (S)-5-azido-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoico (100 mg, 0,215 mmol) y ciclobutilamina (30 mg, 0,430 mmol) en ACN (1 ml) se le añadió NEt₃ anhidro (0,090 ml, 0,645 mmol) seguido de TBTU (138 mg, 0,430 mmol). La mezcla de

20 reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (5 ml). La fase orgánica se extrajo, se

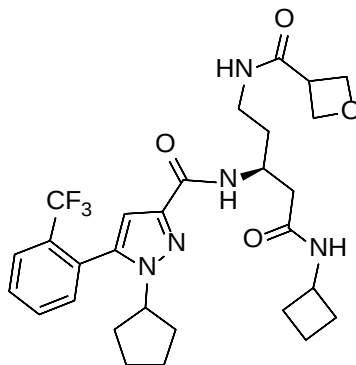
añadió gel de sílice (100 mg) y se purificó usando Combiflash® F_r (EtOAc/hexanos) y las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar 35 mg de (S)-N-(5-azido-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-

- 5 carboxamida en forma de una espuma de color blanco; RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 1,40-2,40 (m, 16H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,44 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 4,10-4,50 (m, 3H), 6,64 (s a, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 1 H); LC-MS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 518, Encontrado: 518,2.



10

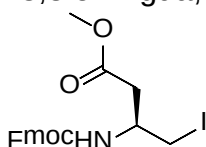
- (S)-N-(5-amino-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:** Una mezcla de (S)-N-(5-azido-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (35 mg) Pd/C (10%, 7 mg) y EtOH (3 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 17 h. El análisis por LC-MS mostró que la reducción se había completado. Después, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite® y el filtrado se concentró para dar (S)-N-(5-amino-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida en bruto en forma de un aceite incoloro (30 mg); LC-MS
- 15
- 20 (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}^+]$: 492, Encontrado: 492,2.



(S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(oxetano-3-carboxamido)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida: A una solución de (S)-N-(5-amino-1-(ciclobutilamino)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (30 mg, 0,061 mmol) y ácido 3-oxetanocarboxílico (13 mg, 0,122 mmol) en ACN (2 ml) se le añadió NEt₃ anhidro (0,018 ml, 0,183 mmol) seguido de TBTU (39 mg, 0,122 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con NaHCO₃ sat. (5 ml). La fase orgánica se extrajo, se añadió gel de sílice (100 mg) y se purificó usando Combiflash® F₇ (EtOAc/hexanos) y las fracciones que contenían el producto (TLC) se reunieron y se evaporaron para proporcionar (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(oxetano-3-carboxamido)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida (6 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 1,40-2,80 (m, 19H), 3,60-3,90 (m, 2H), 4,10-4,50 (m, 3H), 4,70-5,00 (m, 4H). 6,32 (s a, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,18 (s a, 1H), 7,28-7,40 (m, 1H), 7,50-7,70 (m, 2H), 7,70-7,90 (m, 1H), 8,15 (d, 1H, J = 8,8 Hz); LC-MS (ESI): m/z calculado para C₂₉H₃₇F₃N₅O₄ [M+H⁺]: 576, Encontrado: 576,2.

Esquema 10: Preparación de (S)-1-ciclopentil-N-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-1-sulfamoilbutan-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-

solución de ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutanoico en DME (81 ml) a -15 °C. Después, se añadió gota a gota cloroformiato de isobutilo (5,27 ml, 40,6 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La solución se filtró en una frita y el filtrado se enfrió de nuevo a -15 °C. Se añadió una solución de borohidruro sódico (2,30 g, 60,9 mmol, 1,50 equiv.) en agua (20 ml). Justo después de esta adición, se añadieron 800 ml de agua (se formó un precipitado de color blanco). La solución se filtró, el sólido se molió hasta un polvo fino y se secó a presión reducida para proporcionar 9,13 g (63%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco mezclado con algo del producto lactonizado correspondiente. m/z ($M + H$)⁺ = 356,1; T_R = 1,51 min; pureza = 65%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.

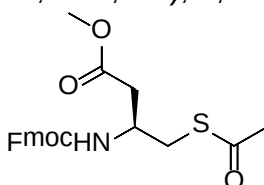


15

3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-yodobutanoato de (S)-metilo: Se añadió yodo (5,46 g, 21,5 mmol, 1,00 equiv.) a una solución de trifenilfosfina (5,65 g, 21,5 mmol, 1,00 equiv.) e imidazol (1,76 g, 25,8 mmol, 1,20 equiv.) en DCM (86 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a la misma temperatura y se añadió el alcohol. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ y la mezcla se agitó durante 10 min y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida

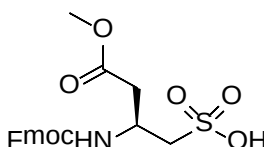
20

sobre gel de sílice (relleno seco) usando una solución de acetato de etilo en hexano (del 5 al 30%) para proporcionar 1,27 g (13%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco y 4,0 g de una mezcla del compuesto del título y una impureza (relación LCMS = 58:42). Compuesto puro: m/z ($M + H$)⁺ = 466,0; T_R = 1,86 min; pureza = 94%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo, ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,57 – 2,53 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 15,8, 5,3 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 10,0, 6,9 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 4,23 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 2H), 7,33 (td, J = 7,5, 1,1 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H).



3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(acetiltio)butanoato de (S)-metilo: Se añadió tioacetato de potasio (393 mg, 3,44 mmol, 2,00 equiv.) a una solución de 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-yodobutanoato de (S)-metilo en DMF (6,9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, seguido de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó 2 veces con NaHCO₃ ac. sat., se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexano (del 5 al 40%) para proporcionar 555 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

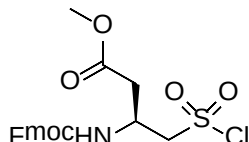
m/z ($M + H$)⁺ = 414,1; T_R = 1,76 min; pureza = 99,3%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo, RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 2,32 (s, 3H), 2,54 – 2,52 (m, 2H), 2,90 (dd, J = 13,5, 7,7 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 4,21 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,32 – 4,27 (m, 2H), 7,33 (td, J = 7,4, 1,1 Hz, 2H), 7,45 – 7,39 (m, 3H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H).



10 **ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutano-1-sulfónico:**

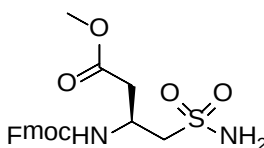
Una solución al 30% p/p de peróxido de hidrógeno en agua (1,3 ml) se añadió a ácido fórmico (5,0 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se añadió una suspensión de 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(acetiltio)butanoato de (S)-metilo en ácido fórmico (4,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. El disolvente se evaporó y después el producto en bruto se co-evaporó con tolueno y una mezcla de DCM/tolueno para proporcionar 554 mg (98%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 420,1; T_R = 1,31 min; pureza = 87,7%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo, ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,54 – 2,51 (m, 1H), 2,65 – 2,59 (m, 1H), 2,71 – 2,65 (m, 1H), 3,06 (dd, J = 15,8, 5,0 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,13 –

4,08 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 3H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 7,32 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,41 (dd, $J = 7,4, 6,5$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).



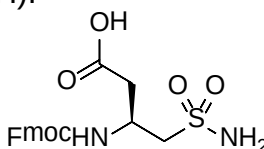
5 **3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(clorosulfonil)butanoato de (S)-metilo:**

Se añadió cloruro de tionilo (1,4 ml, 20 mmol, 15 equiv.), que contenía tres gotas de DMF, a ácido (S)-2-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-metoxi-4-oxobutano-1-sulfónico (554 mg, 1,32 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días y se calentó a 40 °C durante 1,5 h. Los volátiles se evaporaron y la mezcla se co-evaporó 2 veces con DCM para proporcionar 550 mg (95%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja oscuro. m/z ($M + H$)⁺ = 438,1; $T_R = 1,77$ min; pureza = 94,8%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; 10 Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,68 (dd, $J = 13,4, 4,5$ Hz, 1H), 2,54 – 2,48 (m, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,62 (dd, $J = 13,8, 7,8$ Hz, 1H), 3,06 (dd, $J = 15,7, 5,0$ Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 15 7,32 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,41 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).



3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-sulfamoilbutanoato de

(S)-metilo: Una solución acuosa concentrada de hidróxido de amonio (0,22 ml, 3,1 mmol, 5,0 equiv.) se añadió a una solución de 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(clorosulfonil)butanoato de (S)-metilo (275 mg, 0,628 mmol, 1,00 equiv.) en THF (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexanos (del 5 al 60%) para proporcionar 140 mg (53%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 419,1; T_R = 1,52 min; pureza = >95%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,64 – 2,58 (m, 1H), 2,80 (dd, J = 15,8, 4,7 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 14,0, 6,9 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 14,0, 6,0 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 4,31 – 4,19 (m, 4H), 6,92 (s, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H).

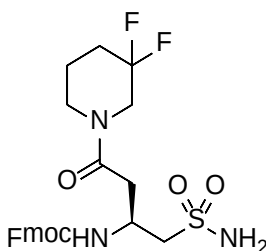


ácido

(S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-

sulfamoilbutanoico: Se añadió HCl (conc., 1,1 ml) a una solución de 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-sulfamoilbutanoato de (l)-metilo (140 mg, 0,335 mmol, 1,00 equiv.) en AcOH (11 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 70 ml de agua y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó con

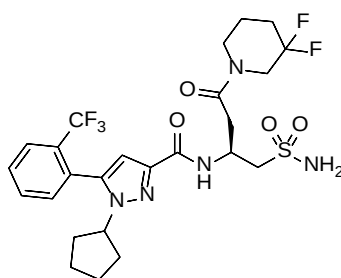
sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se co-evaporó con dioxano y DCM para proporcionar 122 mg (90%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 405,2; T_R = 1,45 min; pureza = 96,6%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.



(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-1-sulfamoilbutan-2-il)carbamato

de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo: Se añadió HATU (126 mg, 0,332 mmol, 1,10 equiv.) a una solución de ácido (l)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-sulfamoilbutanoico (122 mg, 0,302 mmol, 1,00 equiv.), HOAt (41 mg, 0,30 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (95 mg, 0,60 mmol, 2,0 equiv.) y diisopropiletilamina (0,16 ml, 0,91 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (1,2 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante 3 días. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (3 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de MeOH en DCM (del 0 al 5%) para proporcionar 136 mg (89%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 508,2; T_R = 1,65 min; pureza = 97,2%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B -

100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,70 – 1,63 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 3H), 2,09 – 1,98 (m, 3H), 2,77 – 2,70 (m, 1H), 3,30 – 3,18 (m, $J = 7,1$ Hz, 3H), 3,46 – 3,42 (m, 1H), 3,82 -
 5 3,71 (m, 2H), 4,24 – 4,18 (m, 1H), 4,32 – 4,26 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 3H), 7,41 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H).



(S)-1-ciclopentil-N-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-1-

10 **sulfamoilbutan-2-il)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:** Se añadió dietilamina (0,28 ml, 2,7 mmol, 10 equiv.) a una solución de (4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-1-sulfamoilbutan-2-il)carbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo (135 mg, 0,266 mmol, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (2,7 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto
 15 se co-evaporó 2 veces con DCM para proporcionar 118 mg de la amina en bruto (64% p/p considerando un rendimiento cuantitativo hipotético) que se usó tal cual. Se añadió HATU (16 mg, 0,041 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (12 mg, 0,037 mmol), HOAt (5,0 mg, 0,037 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (19
 20 μl , 0,11 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (0,2 ml). Se añadió una suspensión de la amina en bruto (16 mg, 0,037 mmol, 1,0 equiv., 64% p/p) en DMF (0,17 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La reacción se puso en la parte

superior de una columna C-18 y se purificó por cromatografía de fase inversa usando una solución de MeCN en agua (que contenía 10 mM de formiato amónico, pH = 3,8) (del 5 al 65%). Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar 10 mg del compuesto del título que se purificó

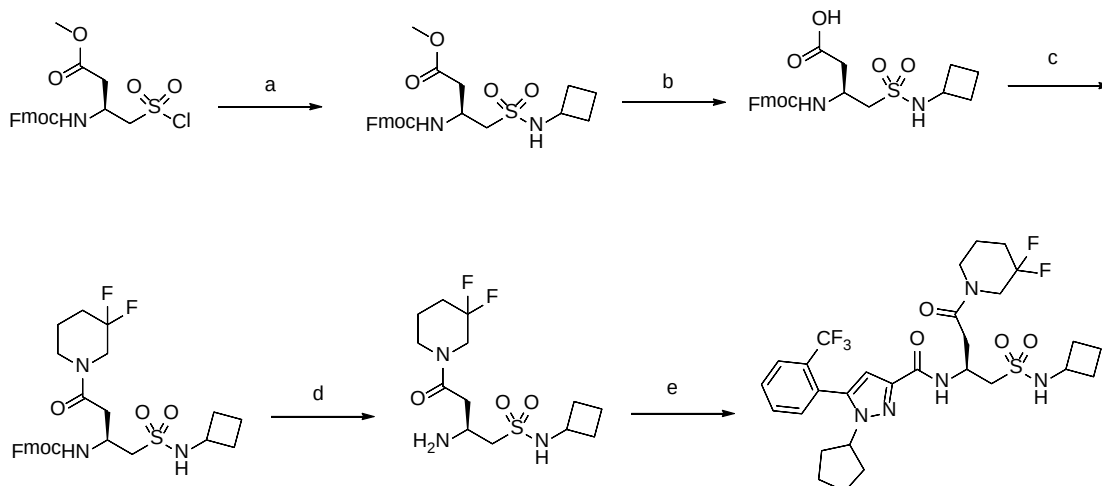
5 adicionalmente por HPLC-MS semi-prep (columna X-Bridge 30x50) usando una solución de MeCN en agua (que contenía 10 mM de formiato amónico, pH = 3,8) (del 45 al 65%). Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 2,2 mg (10%) del compuesto del título. m/z ($M + H$)⁺ = 592,3; T_R = 1,76 min; pureza = >99%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5

10 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,10 y 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H, NH, rotámeros), 1,64 – 1,45 (m, 4H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 2,10 – 1,76 (m, 10H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 4H),

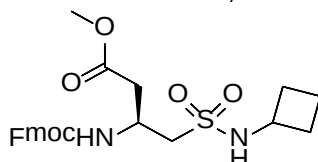
15 3,60 – 3,37 (m, 3H), 3,91 – 3,68 (m, 3H), 4,20 (quint., J = 7,4 Hz, 1H), 4,70-4,65 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,57 -7,51 (m, 2H), 7,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Esquema 11: Preparación de (S)-N-(1-(N-ciclobutilsulfamoil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxobutan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-

20 pirazol-3-carboxamida



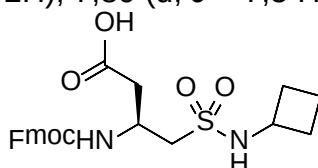
Reactivos y condiciones: (a) ciclobutilamina, THF, temperatura ambiente, 10 min; (b) HCl, AcOH, H₂O, 100 °C; (c) clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina, i-PrNEt₂, DMF, 0 °C, temperatura ambiente, 3 días; (d) Et₂NH, CH₃CN, 1,5 h (e) ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico, HATU, HOAt, i-PrNEt₂, DMF, temperatura ambiente, 2 h



3-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(*N*-

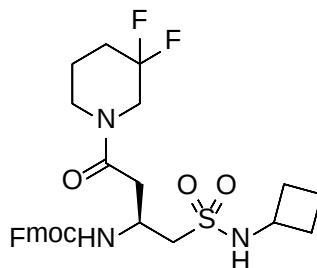
ciclobutilsulfamoil)butanoato de (*S*)-metilo: Se añadió ciclobutilamina (0,13 ml, 1,6 mmol, 2,5 equiv.) a una solución de 3-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(clorosulfonyl)butanoato de (*S*)-metilo (275 mg, 0,628 mmol) en THF (3,1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexanos (del 5 al 60%) para proporcionar 159 mg (54%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color naranja. m/z ($M + H$)⁺ = 473,1; T_R = 1,72 min; pureza = >95%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18,

3,5 μm , 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,59 – 1,48 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 2H), 2,20 – 2,11 (m, 2H), 2,58 (dd, J = 15,7, 8,7 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 15,7, 4,9 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 14,2, 6,5 Hz, 1H), 3,16 (dd, J = 14,1, 6,3 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,70 (sext., J = 8,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 2H), 7,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,5 Hz, 2H).



10 **ácido (S)-3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(N-ciclobutilsulfamoil)butanoico**

Se añadió HCl (conc., 0,84 ml) a una solución de 3-((((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(N-ciclobutilsulfamoil)butanoato de (S)-metilo (140 mg, 0,335 mmol, 1,00 equiv.) en AcOH (8,4 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se vertió en 70 ml de agua y se añadió acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. La mezcla en bruto se co-evaporó con dioxano y DCM para proporcionar 81 mg (70%) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. m/z ($M + H$) $^+$ = 459,2; T_R = 1,64 min; pureza = 98,1%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μm , 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.



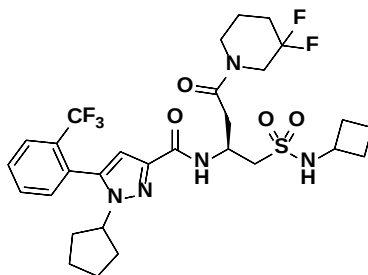
(1-(*N*-ciclobutilsulfamoil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxobutan-2-il)carbamato de (*S*)-(9*H*-fluoren-9-il)metilo: Se añadió HATU (74 mg, 0,19 mmol, 1,10 equiv.) a una solución de ácido (*S*)-3-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-(*N*-ciclobutilsulfamoil)butanoico (81 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.), HOAt (24 mg, 0,18 mmol, 1,0 equiv.), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (56 mg, 0,35 mmol, 2,0 equiv.) y diisopropiletilamina (92 μ l, 0,53 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (0,7 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a ta

5 durante 3 días. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo. Las fases se

10 separaron y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (3 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de MeOH en DCM (del 1 al 2%) para proporcionar 73 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 562,3; T_R = 1,84 min;

15 pureza = 99,2%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,59 – 1,48 (m, 3H), 1,70 – 1,63 (m, 2H), 1,94 – 1,85 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 3H), 2,19 – 2,10 (m, 2H), 2,74 – 2,66

20 (m, 1H), 3,18 – 3,12 (m, 1H), 3,47 – 3,41 (m, 1H), 3,83 – 3,65 (m, 4H), 4,25 – 4,19 (m, 2H), 4,31 – 4,27 (m, 2H), 7,32 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 2H).

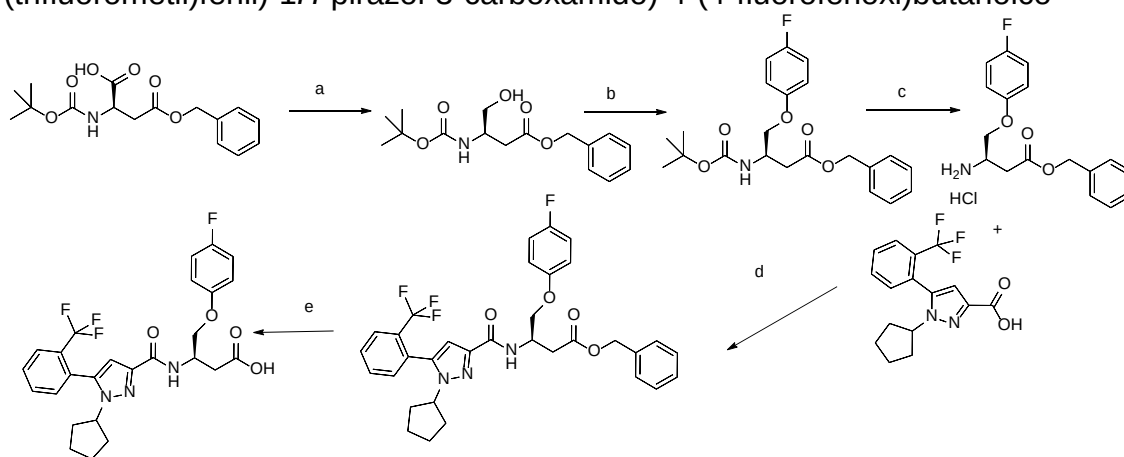


(S)-N-(1-(N-ciclobutylsulfamoil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxobutan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-

carboxamida: Se añadió dietilamina (0,13 ml, 1,3 mmol, 10 equiv.) a una
 5 solución de (1-(N-ciclobutylsulfamoil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxobutan-2-il)carbamato de (S)-(9H-fluoren-9-il)metilo (73 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (1,3 ml). La reacción se agitó durante 1,5 h. El disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se co-evaporó 2 veces con DCM para proporcionar 68 mg de la amina en bruto (65% p/p considerando un
 10 rendimiento cuantitativo hipotético) que se usó tal cual. Se añadió HATU (17 mg, 0,046 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (14 mg, 0,042 mmol), HOAt (5,7 mg, 0,042 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (22 µl, 0,13 mmol, 3,0 equiv.) en DMF (0,22 ml). Se añadió una suspensión de la amina en bruto (22 mg,
 15 0,042 mmol, 1,0 equiv., 65% p/p) en DMF (0,20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC-MS semi-prep (columna X-
 20 Bridge 30x50) usando una solución de MeCN en agua (que contenía 10 mM de formiato amónico, pH = 3,8) (del 55 al 75%). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para proporcionar 6,7 mg (25%) del compuesto del

título. m/z $(M + H)^+ = 646,3$; $T_R = 1,93$ min; pureza = >99%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 8,15 y 8,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, NH, rotámeros), 1,64 – 1,47 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,98 – 1,75 (m, 4H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 2,89 – 2,77 (m, 1H), 3,04 – 2,92 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 4H), 3,61 – 3,42 (m, 3H), 3,91 – 3,70 (m, 2H), 4,20 (quint., $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H).

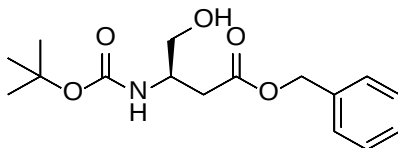
Esquema 12: Preparación de ácido (*R*)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoico



Reactivos y condiciones: (a) Cloroformiato de isobutilo, *N*-metilmorfolina, THF, -20 °C, 1 h; NaBH₄, MeOH, 1 h; (b) *p*-fluorofenol, PPh₃, diamida, temperatura ambiente, 18 h; (c) HCl 4 M en dioxano, temperatura ambiente, 2 h; (d)

ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 2 h; (e) H₂ (globo), EtOH, Pd

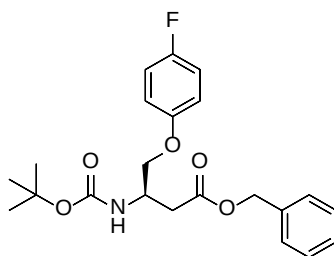
al 10%/C, 16 h



3-((*tert*-Butoxycarbonyl)amino)-4-hidroxibutanoato de (*R*)-bencilo: A

una solución agitada y enfriada (-20 °C, CryoCool) en THF (150 ml) de Boc-D-
 5 Asp(β OBn)-OH (10,00 g, 30,93 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de
 nitrógeno se le añadió N-metilmorfolina (3,40 ml, 30,93 mmol, 1,00 equiv.).
 Después, se añadió cloroformiato de isobutilo (4,01 ml, 30,93 mmol, 1,00
 equiv.) durante 45 min. (bomba de jeringa). La suspensión de color blanco
 resultante se agitó durante 1 h. Se añadió en una porción borohidruro sódico
 10 (3,51 g, 92,79 mmol, 3,00 equiv.), la mezcla se agitó en el frío durante 1 h. Se
 añadió gota a gota metanol (50 ml) durante aprox. 30 min. La mezcla se agitó
 durante 30 min y después se añadieron lentamente 40 ml de KHSO₄ ac. 1 M
 (durante 30 min), la agitación se continuó durante 15 min y después el
 disolvente orgánico se evaporó. El residuo se trató con 30 ml de HCl ac. 1 M y
 15 el producto se extrajo con 2 x 100 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se
 reunieron, se lavaron con 25 ml de HCl ac. 1 M, 25 ml de NaHCO₃ ac. sat., 25
 ml de agua, 25 ml de NaCl sat. ac. La solución se secó (MgSO₄), se filtró y el
 filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 100 g,
 DCM isocrático 5 min y después hasta 10% de MeOH/DCM en 15 min. Las
 20 fracciones más puras se reunieron, el disolvente se evaporó, el residuo se secó
 a alto vacío durante una noche para producir el compuesto del título, 3,0 g
 (31%) aceite espeso transparente. m/z (M + H)⁺- Boc = 210,1; T_R = 1,48 min;
 pureza = 80%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x
 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min.

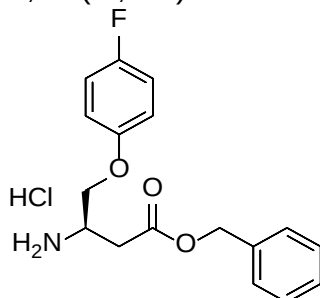
Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 1,36 (s, 9H), 2,37 (dd, J = 15,3, 8,6 Hz, 1H), 2,60 (dd, J = 15,2, 5,2 Hz, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 4,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H).



3-((*tert*-Butoxicarbonil)amino)-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (*R*)-

bencilo: A una solución agitada y enfriada con hielo en tolueno (3 ml) de 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-hidroxibutanoato de (*R*)-bencilo (100 mg, 0,320 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron *p*-fluorofenol (47 mg, 0,420 mmol, 1,30 equiv.), trifenilfosfina (110 mg, 0,420 mmol, 1,30 equiv.) y finalmente diamida (72 mg, 0,420 mmol, 1,30 equiv.). La suspensión se agitó durante 1 h en el frío, se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. El disolvente se evaporó, el residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 4 g, relleno seco, acetato de etilo al 10%/hexano isocrático durante 3 min y después hasta 50:50 de EtOAc:Hex en 15 min. Las fracciones que contenían el producto se reunieron y el disolvente se evaporó. El residuo aún era impuro. Se purificó de nuevo, CombiFlash®, columna de 12 g, hexano, isocrático durante 4 min y después hasta *i*PrOH al 5%/Hex. en 10 min. Las fracciones más puras se reunieron, el disolvente se evaporó, el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 62 mg (48%) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, DMSO) δ 1,36 (s, 9H), 2,58 (dd, J =

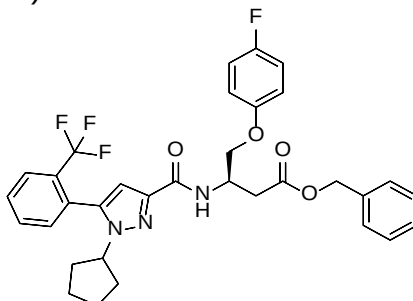
14,6, 8,0 Hz, 1H), 2,67 (dd, $J = 15,6, 5,9$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 9,6, 6,2$ Hz, 1H), 3,92 (dd, $J = 9,6, 5,9$ Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,23-4,12 (m, 1H), 6,95-6,87 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,45-7,30 (m, 6H).



5 **Clorhidrato de 3-amino-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (R)-bencilo:**

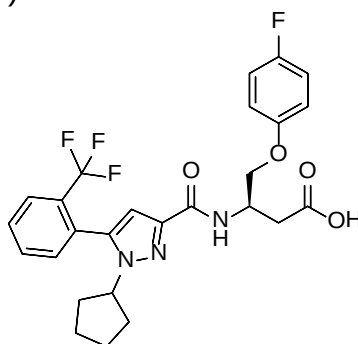
Se disolvió 3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (R)-bencilo (60 mg, 0,15 mmol, 1,00 equiv.) en 3 ml de solución de HCl 4 N/Dioxano. La solución se agitó a TA durante 2 h; se burbujeó nitrógeno en la solución durante 1 h para retirar tanto HCl como fue posible. El disolvente se evaporó; para dar un residuo oleoso y se añadió 1 ml de éter dietílico. El producto era soluble; se añadió lentamente hexano (aprox. 0,5 ml) para obtener un precipitado de color blanco. La suspensión se sonicó durante 5 min y después se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm, y el sobrenadante se decantó. El sólido residual se suspendió de nuevo en 1,5 ml de éter dietílico, se sonicó durante 10 min, se centrifugó durante 10 min a 3000 rpm, el sobrenadante se decantó, y el sólido se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 36 mg (71%) en forma de un sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 304,0; T_R = 1,32 min; pureza = 91,3%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 2,89 (d,

$J = 6,7$ Hz, 2H), 3,90-3,82 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 10,4, 6,2$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 10,4, 3,8$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 7,01-6,95 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 5H), 8,36 (s, ancho, 3H).



5 **3-(1-Ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (R)-bencilo:** A una solución agitada en DMF (1 ml) de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (42 mg, 0,130 mmol, 1,25 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (49 mg, 0,130 mmol, 1,25 equiv.), HOAt (18 mg, 0,130 mmol, 10 1,25 equiv.) y DIPEA (72 μ l, 0,412 mmol, 4,00 equiv.). La solución de color amarillo se agitó durante 10 min y después se añadió clorhidrato de 3-amino-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (R)-bencilo (32 mg, 0,103 mmol, 1,00 equiv.). La solución se agitó durante 2 h a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con 2 x 10 ml de ácido cítrico ac. 0,5 N, 3 x 10 ml de NaHCO₃ ac. sat., 10 ml de NaCl 15 ac. sat., se secó (MgSO₄), se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 12 g, EtOAc al 10%/Hex isocrático durante 3 min y después hasta EtOAc al 50%/Hex en 10 min. Las fracciones más puras se reunieron, el disolvente se evaporó, el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 34 mg (61%) en forma de un sólido amorfo 20 transparente. m/z ($M + H$)⁺ = 610,4; T_R = 2,17 min; pureza = 87,0%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm;

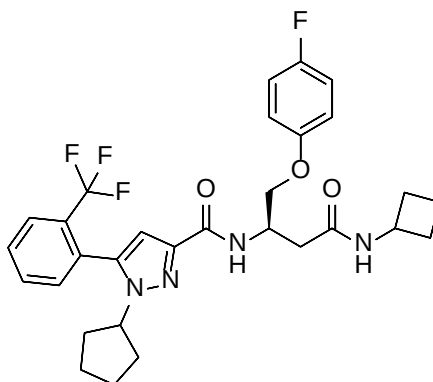
Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,58-1,45 (m, 2H), 2,05-1,72 (m, 6H), 2,91-2,83 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 4,25-4,07 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,00-6,93 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,35-7,25 (m, 5H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,77 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,15 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H).



Ácido (R)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-

carboxamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoico: A una solución agitada en EtOAc (5 ml) de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoato de (R)-bencilo (30 mg, 0,050 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd/C 10% (25 mg). El sistema se purgó 3 x H_2 y después se hidrogenó (globo de H_2) durante una noche. La mezcla se filtró a través de Celite®, la torta se lavó 3 x 10 ml de EtOAc, los filtrados se reunieron y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna C18 de 12 g, 1 min bicarbonato de amonio ac. 10 mM isocrático y después hasta acetonitrilo al 50%/bicarbonato de amonio ac. 10 mM en 12 min. Las fracciones más puras se reunieron, el acetonitrilo se evaporó, dejando una solución ac. que se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título, 15 mg (58%) en forma de un sólido. m/z ($M + H$) $^+ = 520,3$;

$T_R = 1,85$ min; pureza = 92,2%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. RMN ^1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1,60-1,46 (m, 2H), 2,15-1,80 (m, 6H), 2,98-2,88 (m, 2H), 4,21-4,11 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 9,5, 4,0$ Hz, 1H), 4,88-4,78 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94-6,86 (m, 2H), 6,98-6,95 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 3H), 7,67 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,4, 1,5$ Hz, 1H).



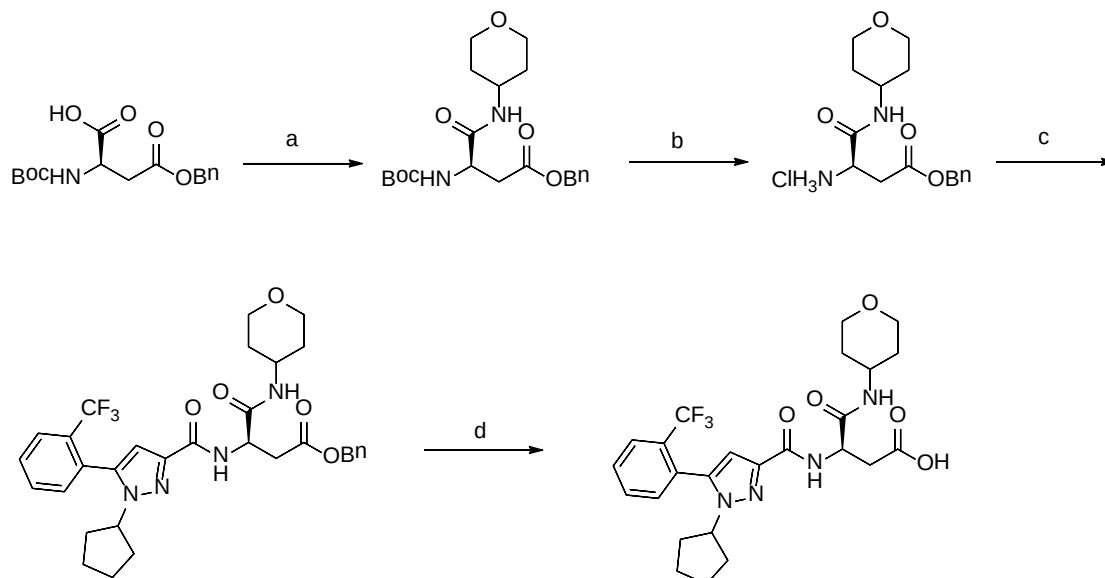
10 **(R)-N-(4-(Ciclobutilamino)-1-(4-fluorofenoxi)-4-oxobutan-2-il)-1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamida:** A una solución agitada en DMF (500 μ l) de ácido (R)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoico (12 mg, 0,023 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron

15 HATU (13 mg, 0,035 mmol, 1,50 equiv.), HOAt (4,8 mg, 0,035 mmol, 1,50 equiv.) y DIPEA (16 μ l, 0,092 mmol, 4,00 equiv.). La solución de color amarillo se agitó durante 10 min y después se añadió ciclobutilamina (3,3 mg, 0,046 mmol, 2,00 equiv.). La solución se agitó durante 4 h a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con 2 x 10 ml de ácido cítrico ac. 0,5 N, 3 x 10 ml de $NaHCO_3$

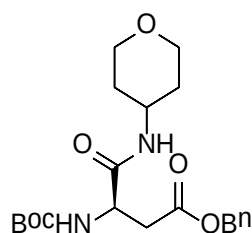
20 ac. sat., 10 ml de NaCl ac. sat., se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se

evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 12 g, DCM
 isocrático durante 2 min hasta MeOH al 2%/DCM en 6 min. Las fracciones más
 puras se reunieron, el disolvente se evaporó, el residuo se secó a alto vacío
 para dar el compuesto del título, 5,2 mg (40%) en forma de un sólido amorfo
 5 transparente. m/z ($M + H$)⁺ = 573,4; T_R = 1,95 min; pureza = 98,5%.
 Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm;
 Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A:
 Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H
 RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,64-1,47 (m, 4H), 2,02-1,75 (m, 8H), 2,17-2,05 (m,
 10 2H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,55 (dd, J = 14,6, 7,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 9,9, 6,2
 Hz, 1H), 4,24-4,07 (m, 3H), 4,62-4,53 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H),
 7,14-7,08 (m, 2H), 7,53 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J =
 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 7,7
 Hz, 1H).

15 **Esquema 13:** Preparación de ácido (*R*)-3-(1-ciclopentil-5-(2-
 (trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-4-oxo-4-((tetrahidro-2*H*-piran-4-
 il)amino)butanoico



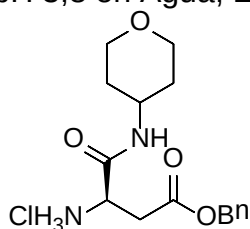
Reactivos y condiciones: (a) tetrahidro-2H-piran-4-amina, EDC·HCl, HOBt, N-metilmorfolina, DMF, de 0 °C a ta, 15 h; (b) HCl 4 M en dioxano, temperatura ambiente, 18 h; (c) ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, HATU, DIPEA, DMF, 2 h; (d) H₂ (globo), EtOH, Pd al 10%/C, 15 h



3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (*R*)-bencilo:

Se añadió HOBt (240 mg, 1,78 mmol, 1,15 equiv.) a una solución de ácido (*R*)-4-(benciloxi)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxobutanoico (500 mg, 1,55 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (240 mg, 1,55 mmol) en DMF (10 ml). Se añadieron EDC·HCl (296 mg, 1,55 mmol) y N-metilmorfolina (202 mg, 2,00 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Se añadió

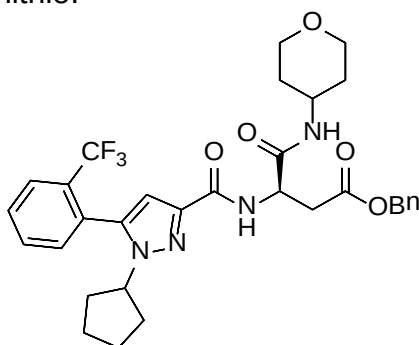
acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, con salmuera (2 x), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexanos (del 10 al 20%) para proporcionar 488 mg (78%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 407,2; T_R = 1,51 min; pureza = >95%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.



clorhidrato de 3-amino-4-oxo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (R)-bencilo:

Se añadió HCl 4 M en dioxano (3,0 ml, 12 mmol) a 3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-4-oxo-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (*R*)-bencilo (488 mg, 1,20 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h. Se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml), seguido de NaOH 6 N hasta pH = 10. La mezcla se extrajo 4 veces con una solución de THF en DCM (1:3), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 415 mg (rendimiento cuantitativo) del compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 307,2; T_R = 1,00 min; pureza = >95%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min,

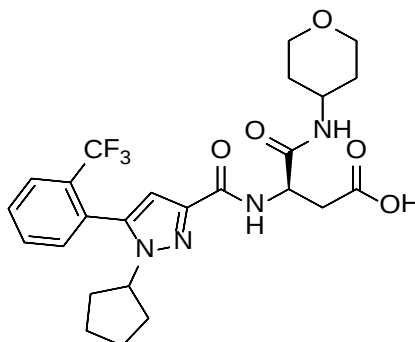
100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.



**3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-
5 4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (R)-bencilo:**

Se añadió HATU (121 mg, 0,31 mmol) a una solución de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (94 mg, 0,19 mmol), HOAt (39 mg, 0,29 mmol) y diisopropiletilamina (150 µl, 0,87 mmol) en DMF (1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió una
10 solución de clorhidrato de 3-amino-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (R)-bencilo (99 mg, 0,29 mmol) en DMF (0,85 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió agua, seguido de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó 2 veces con una solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó con sulfato
15 sódico, se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexanos (del 20 al 40%) para proporcionar 85 mg del compuesto del título en forma de un aceite viscoso incoloro. m/z ($M + H$)⁺ = 613,4; T_R = 1,87 min; pureza = 99,5%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 µm, 4,6 x
20 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B:

Acetonitrilo.

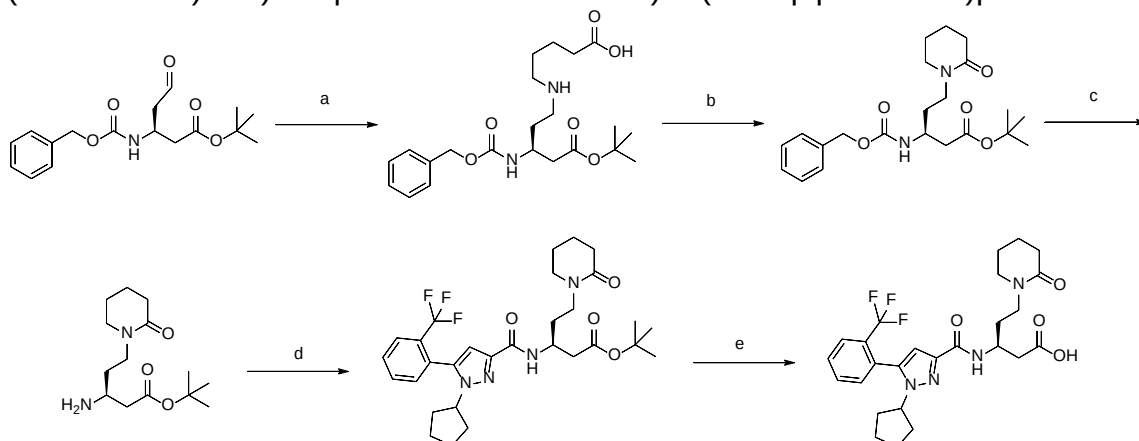


ácido (R)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butanoico:

- 5 Se añadió Pd al 10%/C (10 mg) a un matraz purgado con nitrógeno que contenía una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)butanoato de (R)-bencilo (85 mg (0,14 mmol) en EtOH (0,5 ml). El matraz se puso al vacío durante 30 segundos y se puso de nuevo en una atmósfera de nitrógeno. Este
- 10 procedimiento se realizó otra vez. El matraz se puso de nuevo al vacío y se insertó un globo de hidrógeno a través del tapón. La reacción se agitó vigorosamente durante 15 h. El matraz se puso al vacío durante 30 segundos y se puso de nuevo en una atmósfera de nitrógeno. Este procedimiento se realizó otras dos veces. La solución se filtró sobre Celite®, la torta sólida se
- 15 lavó con EtOH y el filtrado se evaporó para proporcionar 61 mg (85%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La mitad del compuesto se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua y se liofilizó para dar 23 mg de un sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 523,2; T_R = 1,51 min; pureza = 99,1%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x
- 20 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B:

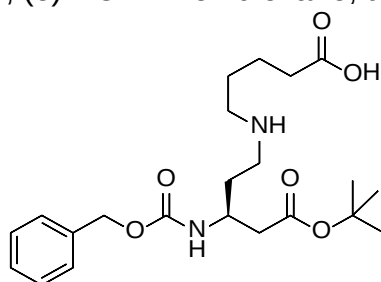
Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,48 – 1,36 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H), 1,71 – 1,63 (m, 2H), 1,90 – 1,77 (m, 3H), 2,01 – 1,90 (m, 3H), 2,78 – 2,66 (m, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 3,85 – 3,70 (m, 3H), 4,21 (quint., $J = 7,4$ Hz, 1H), 4,76 – 4,69 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 8,14 – 8,00 (m, 2H), 12,43 – 12,22 (m, 1H).

Esquema 14: Preparación de ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoico



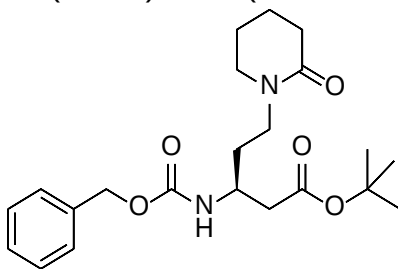
10

Reactivos y condiciones: (a) ácido 5-aminovalérico, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, MeOH, temperatura ambiente, 1 h; (b) HATU, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 1 h; (c) H_2 (globo), EtOAc, Pd al 10%/C, 4 h; (d) ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 3 h; (e) HCl 4 N en dioxano, temperatura ambiente, 18 h



15

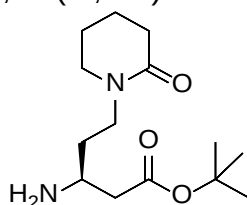
ácido (S)-5-(((3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(*terc*-butoxi)-5-oxopentil)amino)pentanoico: A una solución agitada en metanol (2 ml) de ácido 5-aminovalérico (38 mg, 0,372 mmol, 1,20 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-oxopentanoato de (S)-*terc*-butilo (100 mg, 0,310 mmol) en 1 ml de metanol. La solución se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (79 mg, 0,372 mmol, 1,2 equiv.). La solución se agitó durante una hora más, el disolvente se evaporó, el residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 30 g (C18), formiato amónico ac. 10 mM isocrático durante 5 min, después hasta FA ac. al 50%-acetonitrilo en 10 min, isocrático 8 min y después hasta acetonitrilo al 100% en 10 min. Las fracciones más puras se reunieron, los disolventes se evaporaron (rotavapor, 45 °C, alto vacío), el residuo se redisolvió en etanol (30 ml), el disolvente se evaporó de nuevo, el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 59 mg (45%) sólido amorfo. m/z ($M + H$)⁺ = 423,4; T_R = 1,28 min; pureza = 92,7%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 1,36 (s, 9H), 1,70-1,42 (m, 6H), 2,16 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 3H), 4,40-3,20 (m, 4H), 5,05-4,97 (m, 2H), 7,38-7,25 (m, 5H), 8,37 (s, ancho, 1H).



3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de

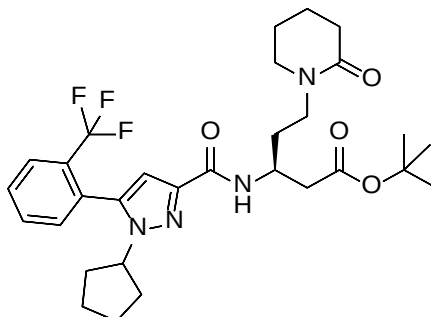
(S)-*tert*-butilo: A una solución agitada en DMF (500 μ l) de ácido (S)-5-(((3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(*tert*-butoxi)-5-oxopentil)amino)pentanoico (55 mg, 0,130 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió DIPEA (90 μ l, 0,520 mmol, 4,00 equiv.) seguido de HOAt (28 mg, 0,208 mmol, 1,60 equiv.) y HATU (74 mg, 0,195 mmol, 1,50 equiv.). La solución de color amarillo se agitó a TA durante 1 h, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con 4 x 10 ml de NaHCO₃ ac. sat., 2 x 10 ml de NaCl ac. sat., se secó (MgSO₄), se filtró, y el filtrado se evaporó. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente transformación. m/z (M + H)⁺ = 405,2; T_R = 1,57 min; pureza: 69%.

Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. RMN ¹H (500 MHz, DMSO) δ 1,36 (s, 9H), 1,73-1,50 (m, 6H), 2,20-2,12 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 3,31-3,12 (m, 4H), 3,82-3,74 (m, 1H), 5,07-4,95 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H).



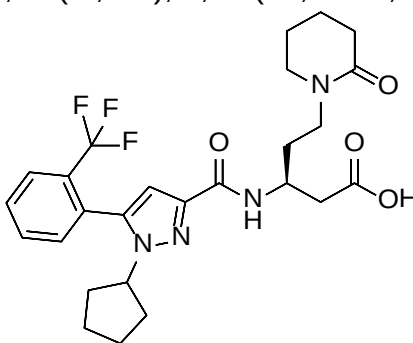
3-amino-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*tert*-butilo: A una solución agitada en EtOAc (5 ml) de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*tert*-butilo (25 mg, 0,062 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd/C 10% (50 mg). El sistema se purgó 3 veces con H₂ y después se hidrogenó (globo) durante 4 h. La mezcla se filtró sobre Celite® (en una corriente de nitrógeno), la torta se lavó con 4 x 10 ml de EtOAc, todos los filtrados se reunieron, y el disolvente se evaporó. El

residuo se secó a alto vacío durante una noche para dar el compuesto del título, 6,8 mg (41%) en forma de un sólido vidrioso. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente transformación.



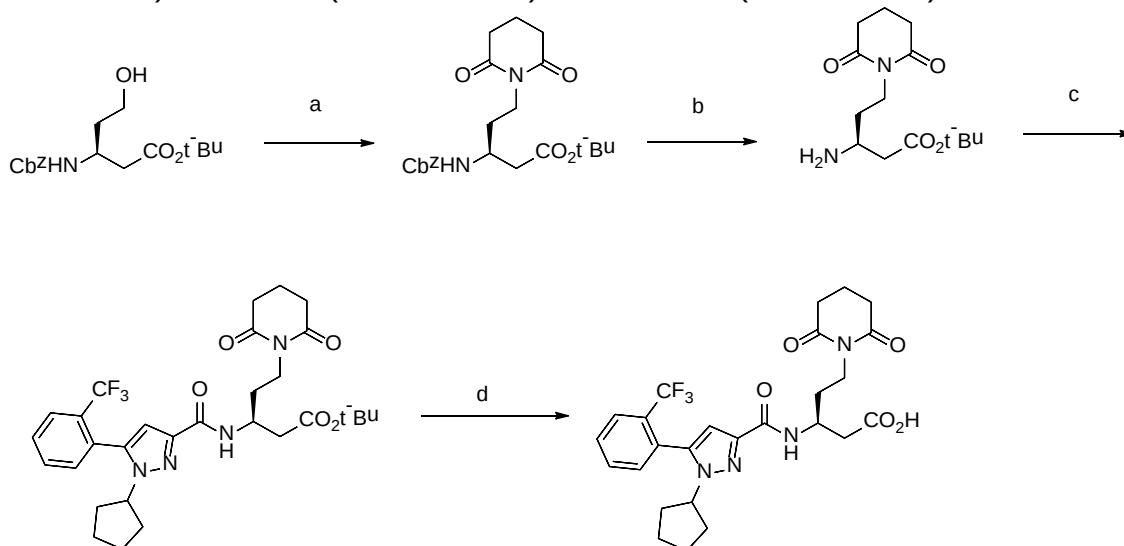
- 5 **3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo:** A una solución agitada en DMF (1 ml) sol. de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (9,4 mg, 0,029 mmol, 1,20 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron HATU (11 mg, 0,030 mmol, 1,25 equiv.), HOAt (4 mg, 0,030 mmol, 1,25 equiv.) y DIPEA (17 μ l, 0,096 mmol, 4,00 equiv.). La solución de color amarillo se agitó durante 5 min y después se añadió 3-amino-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo (6,8 mg, 0,024 mmol, 1,00 equiv.). La solución se agitó durante 3 h a TA, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con 4 x 10 ml de NaHCO_3 ac. sat., 10 ml de NaCl ac. sat., se secó (MgSO_4) y se filtró, y el
- 15 filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna de 4 g, DCM isocrático durante 1 min y después hasta MeOH al 5%/DCM en 12 min. Las fracciones más puras se reunieron, el disolvente se evaporó, y el residuo se secó durante una noche a alto vacío para dar el compuesto del título, 9,4 mg (68%) sólido amorfo. m/z ($M + H$)⁺ = 577,4; T_R = 1,90 min; pureza: 98%.
- 20 Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A:

Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 2,20 – 1,65 (m, 12H), 2,40-2,28 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 3,46 – 3,17 (m, 3H), 3,77-3,47 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 2H), 4,22 – 4,10 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,80 (dd, $J = 7,9, 1,0$ Hz, 1H).



3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo: Se disolvió 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo (9,0 mg, 0,016 mmol, 1,00 equiv.) en una solución de HCl 4 N/dioxano (2 ml) y se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se secó a alto vacío. El residuo se purificó por CombiFlash®, columna C18 de 12 g, 1 min bicarbonato de amonio ac. 10 mM isocrático y después hasta acetonitrilo al 50%/bicarbonato de amonio ac. 10 mM en 12 min. Las fracciones más puras se reunieron, el acetonitrilo se evaporó, dejando una solución ac. que se congeló y se liofilizó para dar el compuesto del título, 8,0 mg (96%). m/z ($M + H$) $^+ = 521,3$; $T_R = 1,55$ min; pureza: 96%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μm , 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,53-1,46 (m, 2H), 2,03-1,60 (m, 10H), 2,19-2,13 (m,

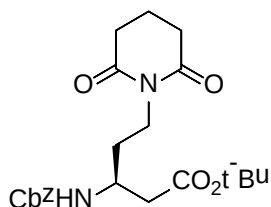
2H), 2,63-2,46 (m, 4H), 3,75-3,15 (m, 4H), 4,30-4,15 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,76 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,82 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, ancho, 1H), 12,40-12,00 (s, ancho, 1H).



5 **Reactivos y condiciones:** (a) Glutarimida, ADDP, PBu₃, i-PrNEt

THF ta, 16 h; (b) H₂ (globo), EtOAc, Pd al 10%/C, temperatura ambiente, 18 h; (c) ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico, HATU, HOAt, DIPEA, DMF, temperatura ambiente, 18 h; (d) HCl 4 N en dioxano, temperatura ambiente, 18 h

10 **3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo**



Una solución de ADDP (41 mg, 0,16 mmol, 1,3 equiv.) en THF (0,6 ml) se añadió a una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-hidroxipentanoato de (S)-terc-butilo (40 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.), glutarimida (14 mg, 0,12

15

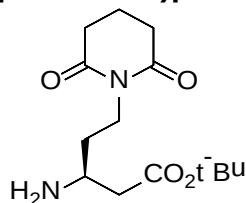
mmol, 1,0 equiv.), diisopropiletilamina (24 μ l, 0,14 mmol, 1,1 equiv.) y tributilfosfina (40 μ l, 0,16 mmol, 1,3 equiv.) en THF (0,64 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y se filtró en una pipeta con un algodón. Al filtrado se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las

5 capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando una solución de acetato de etilo en hexanos (del 30 al 60%) para proporcionar 34 mg (66%) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. m/z ($M + H$)⁺ = 419,3; T_R = 1,62 min; pureza =

10 >90%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,28 (m, 5H), 5,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,15 – 5,03 (m, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 3H), 2,66 – 2,57 (m, 4H), 2,51 – 2,44 (m, 2H),

15 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

3-amino-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo

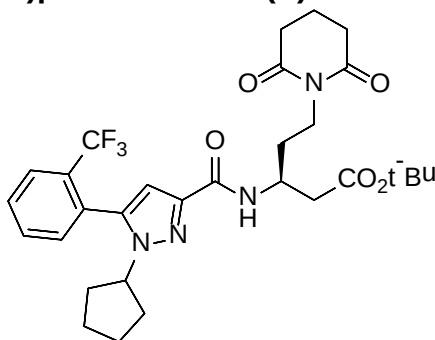


Se añadió Pd al 10%/C (10 mg) a un matraz purgado con nitrógeno que contenía una solución de 3-(((benciloxi)carbonil)amino)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-

20 il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (34 mg, 0,081 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (0,27 ml). El matraz se puso al vacío durante 30 segundos y se puso de nuevo en una atmósfera de nitrógeno. Este procedimiento se realizó otra vez. El matraz se puso de nuevo al vacío y se insertó un globo de hidrógeno a través del

tapón. La reacción se agitó vigorosamente durante 18 h. El matraz se puso al vacío durante 30 segundos y se puso de nuevo en una atmósfera de nitrógeno. Este procedimiento se realizó otras dos veces. La solución se filtró sobre Celite®, la torta sólida se lavó con EtOH y el filtrado se evaporó. El producto
 5 obtenido (23 mg) se sometió en nuevo a la reacción anterior, usando esta vez acetato de etilo como disolvente, para proporcionar 7,5 mg (32%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. m/z ($M + H$)⁺ = 285,3; T_R = 1,08 min; pureza = 77,8%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3
 10 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.

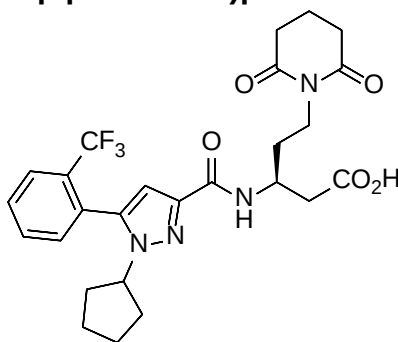
3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo



15 Se añadió HATU (7,1 mg, 0,019 mmol, 1,1 equiv.) a una solución de ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxílico (5,5 mg, 0,017 mmol, 1,0 equiv.), HOAt (2,3 mg, 0,017 mmol, 1,0 equiv.) y diisopropiletilamina (8,9 μ l, 0,051 mmol, 3,0 equiv.) y 3-amino-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-terc-butilo (7,5 mg, 0,017 mmol, 1,0
 20 equiv.) en DMF (0,17 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución

saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para proporcionar 6,5 mg (65%, en bruto) del compuesto del título que se usó tal cual. m/z ($M + H$)⁺ = 591,3; T_R = 1,93 min; pureza = difícil de determinar. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo.

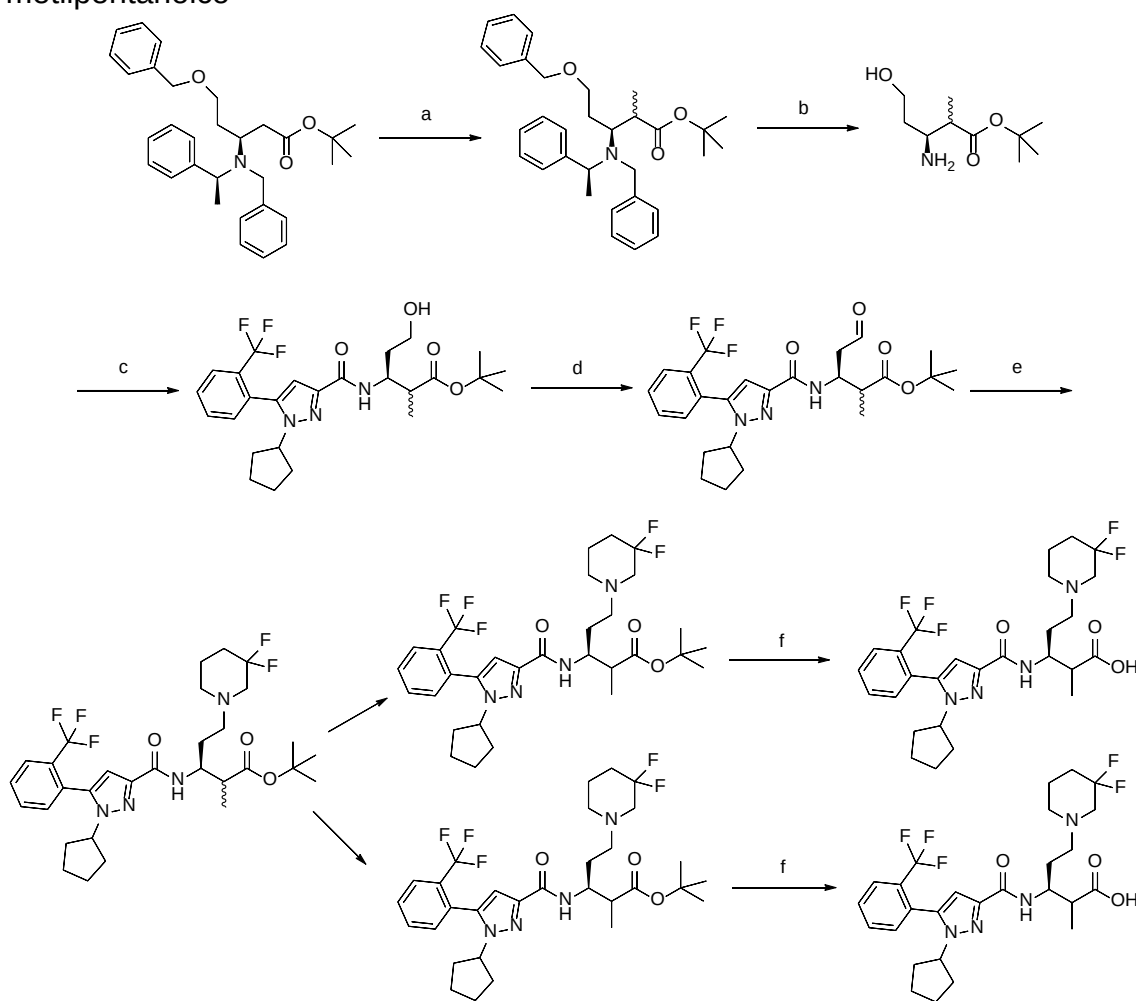
ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoico



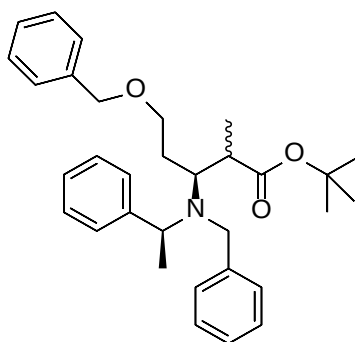
Una solución 4 M de HCl en dioxano (0,28 ml, 1,1 mmol, 100 equiv.) se añadió a 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoato de (S)-*terc*-butilo en bruto (6,5 mg, 0,011 mmol, 1,00 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h y el disolvente se evaporó. El producto en bruto se purificó por HPLC-MS semi-prep (columna X-Bridge 30x50) usando una solución de MeCN en agua (que contenía 10 mM de formiato amónico, pH = 3,8) (del 40 al 60%). Las fracciones puras se liofilizaron para proporcionar 0,65 mg (11%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 535,3; T_R = 1,60 min; pureza = >99%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B:

Acetonitrilo. ^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ 7,88 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,74 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,80 – 3,71 (m, 2H), 2,68 – 2,61 (m, 1H), 2,61 – 2,51 (m, 1H), 2,54 (t, $J = 6,7$ Hz, 4H), 2,10 – 2,05 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 6H), 1,59 – 1,51 (m, 2H).

Esquema 15: Preparación de ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoico



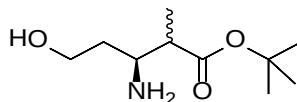
Reactivos y condiciones: (a) LDA, -78 °C, 1 h; CH₃I, 78 °C, 4 h; (b) H₂, Pd al 10%/C, AcOH al 20%/EtOH, 50 psi (344,74 kPa), 30 h; (c) SOCl₂, calentamiento a reflujo, 4 h, ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico, DIPEA, THF, temperatura ambiente, 2 h; (d) Dess-Martin, DCM, temperatura ambiente, 16 h; (e) clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina, NaBH(OAc)₃, MeOH, temperatura ambiente, 1 h; (f) HCl 4 N en dioxano, temperatura ambiente, 4 h



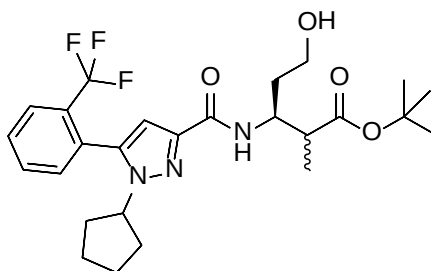
3-(bencil((S)-1-phenyletil)amino)-5-(benciloxi)-2-metilpentanoato de (3S)-terc-butilo: A una solución agitada en THF (10 ml) de diisopropilamina recién destilada (sobre CaH₂) (651 µl, 4,64 mmol, 2,20 equiv.) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadió gota a gota n-BuLi 2,46 M/Hexano (1,80 ml, 4,43 mmol, 2,10 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C, Se añadió gota a gota 3-(bencil((S)-1-phenyletil)amino)-5-(benciloxi)pentanoato de (S)-terc-butilo (1,00 g, 2,11 mmol, 1,00 equiv.) disuelto en THF (2 ml) y la solución se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió gota a gota yodometano (525 µl, 8,44 mmol, 4,00 equiv.), la solución se agitó durante 4 h a -78 °C, la agitación se continuó durante una noche, y la temperatura alcanzó aprox. -10 °C durante este periodo. La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de NH₄Cl ac. sat., se agitó durante 15 min, el THF se evaporó, y el residuo se repartió entre NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y EtOAc (50 ml). La capa

orgánica se lavó con 50 ml de NaHCO₃ ac. sat., 50 ml de NaCl ac. sat., se secó (MgSO₄) y se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 953 mg (92%) de aceite espeso de color ámbar. m/z (M + H)⁺ = 488,3; T_R = 2,44 min; pureza: 93%. Condiciones de HPLC:

- 5 Columna: XBridge® C18, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H RMN (500 MHz, DMSO, mezcla de confórmeros/rotámeros) δ 7,40-7,15 (m, 15H), 4,47-4,36 (m, 2H), 3,95-3,63 (m, 3H), 3,55-3,35 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 0,5H), 2,88-2,83 (m, 0,5H), 2,36-2,25 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 1H), 1,31; 1,32 (2s, 9H), 1,25-1,20 (m, 3H), 0,82-0,76 (m, 3H).



- 3-amino-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (3S)-terc-butilo:** En un reactor agitador Parr se disolvió 3-(bencil((S)-1-feniletil)amino)-5-(benciloxi)-2-metilpentanoato de (3S)-terc-butilo (950 mg, 1,95 mmol, 1,00 equiv.) en AcOH
- 15 al 20%/Etanol (50 ml). El recipiente se purgó con nitrógeno y después se añadió Pd al 10%/C (600 mg). El sistema se evacuó (vacío), se rellenó con hidrógeno (310,26 kPa (45 psi)) y se agitó durante 5 min. El sistema se purgó una segunda vez y después se puso a presión de hidrógeno (344,74 kPa (50
- 20 psi)) y se agitó durante 30 h. El sistema se purgó 2 veces con nitrógeno, la mezcla se filtró a través de una torta de Celite®, se lavó con 4 x 10 ml de etanol, y el filtrado y los lavados se reunieron y se evaporaron (rotavapor, alto vacío) para dar el compuesto del título, 403 mg, que se usó tal cual para la siguiente transformación.



3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-

5-hidroxi-2-metilpentanoato de (3*S*)-*terc*-butilo: Se calentó suavemente a

reflujo ácido 1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (159

5 mg, 0,49 mmol) en cloruro de tionilo (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno

durante 4 h. Los volátiles se evaporaron, el residuo se redisolvió en 4 ml de

dioxano, el disolvente se evaporó, y el sólido se secó a alto vacío durante 1 h.

Este sólido se disolvió en THF y se añadió gota a gota DIPEA (257 μ l, 1,48

mmol, 3,00 equiv.) seguido de 3-amino-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (3*S*)-

10 *terc*-butilo (100 mg, 0,49 mmol) disuelto-suspendido en THF (1 ml). La solución

resultante se volvió una suspensión de color blanco poco después de la

adición. Se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h, se diluyó con

EtOAc (40 ml), se lavó con 3 x 20 ml de NaHCO₃ ac. sat., 20 ml de NaCl ac.

sat., se secó (MgSO₄) y se filtró, y el filtrado se evaporó. El producto se purificó

15 por CombiFlash®, relleno seco, columna de 10 g, EtOAc al 20% isocrático

durante 2 min y después hasta EtOAc al 50%/Hex. en 6 min, isocrático durante

2 min. Las fracciones más puras se reunieron, el disolvente se evaporó, y el

residuo se secó a alto vacío para dar el compuesto del título, 83 mg (33%) en

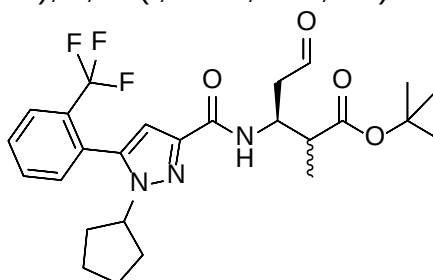
forma de un sólido amorfo. m/z ($M + H$)⁺ = 510,4; T_R = 1,96 min; pureza: 99%.

20 Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm;

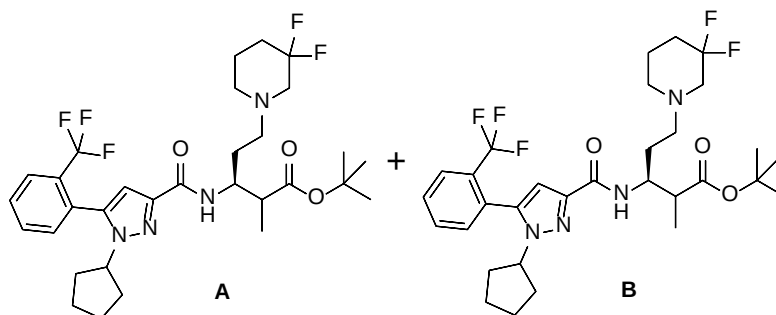
Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A:

Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: Acetonitrilo. ¹H

RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,09-1,02 (m, 3H), 1,38 (s, 1H), ancho (9H), 1,42 (s, 1H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,73-1,63 (m, 2H), 2,05-1,75 (m, 6H), 2,73-2,60 (m, 1H), 3,48-3,36 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 4,50-4,44 (m, 2H), 6,63 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H).



3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-2-metil-5-oxopentanoato de (3S)-terc-butilo: A una solución agitada y enfriada con hielo en DCM (2 ml) de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxi-2-metilpentanoato de (3S)-terc-butilo (80 mg, 0,157 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió peryodinano de Dess-Martin (100 mg, 0,236 mmol, 1,5 equiv.). La suspensión de color blanco se agitó durante 15 min en el frío, se dejó calentar a TA y se agitó durante una noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con 4 x 25 ml de NaHCO₃ ac. sat., 25 ml de NaCl ac. sat., se secó (MgSO₄) y se filtró, el filtrado se evaporó, y el residuo se secó a alto vacío durante 1 h. El material en bruto se usó tal cual para la siguiente transformación.



3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoato de (3*S*)-*terc*-butilo (A y B)

A una solución agitada en metanol (2 ml) de clorhidrato de 3,3-
 5 difluoropirrolidina (42 mg, 0,268 mmol, 1,00 equiv.) en una atmósfera de
 nitrógeno se le añadió trietilamina (50 μ l, 0,358 mmol, 3,00 equiv.). La solución
 se agitó durante 15 min y después se añadió 3-(1-ciclopentil-5-(2-
 (trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-2-metil-5-oxopentanoato de
 (3*S*)-*terc*-butilo (60 mg, 0,118 mmol, 1,00 equiv.) en 1 ml de metanol. La
 10 solución se agitó a TA durante 1 h y después se añadió triacetoxiborohidruro
 sódico (45 mg, 0,215 mmol, 1,80 equiv.). La solución se agitó durante 3 h más,
 el disolvente se evaporó, y el residuo se recogió en acetato de etilo (30 ml), se
 lavó con 3 x 20 ml NaHCO₃ ac. sat., 20 ml de NaCl ac. sat., se secó (MgSO₄) y
 se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por CombiFlash®,
 15 columna de 12 g, DCM isocrático durante 3 min y después hasta MeOH al
 1%/DCM en 6 min, isocrático durante 5 min. Se separaron dos productos;

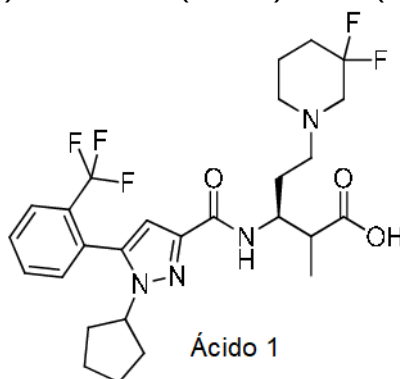
3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-
 (3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoato de (3*S*)-*terc*-butilo **A**
 (diastereómero menos polar), 17,6 mg (24%) de sólido amorfo [49% basándose
 20 en una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros].

m/z (M + H)⁺ = 614,5; T_R = 2,12 min; pureza: 95%. Condiciones de

HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: CH₃CN. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,21 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,58-1,49 (m, 2H), 2,20-1,61 (m, 12H), 2,79-2,37 (m, 7H), 4,16 (p, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,28 (d, ancho, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,32 (d, ancho, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,65-7,56 (m, 2H), 7,80 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H).

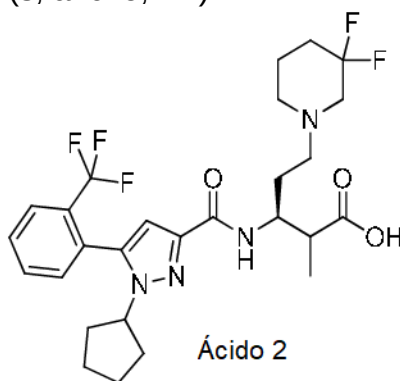
3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoato de (3*S*)-*terc*-butilo **B**
 10 (diastereómero más polar), 23,5 mg (33%) de sólido amorfo [65% basándose en una mezcla 1:1 de diaestereoisómeros].

m/z (M + H)⁺ = 614,5; T_R = 2,12 min; pureza: 93%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 µm, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: CH₃CN. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,55-1,50 (m, 2H), 2,17-1,70 (m, 12H), 2,74-2,37 (m, 7H), 4,21-4,12 (m, 1H), 4,32-4,23 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56-7,45 (m, 1H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H).



20 ácido (3*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-

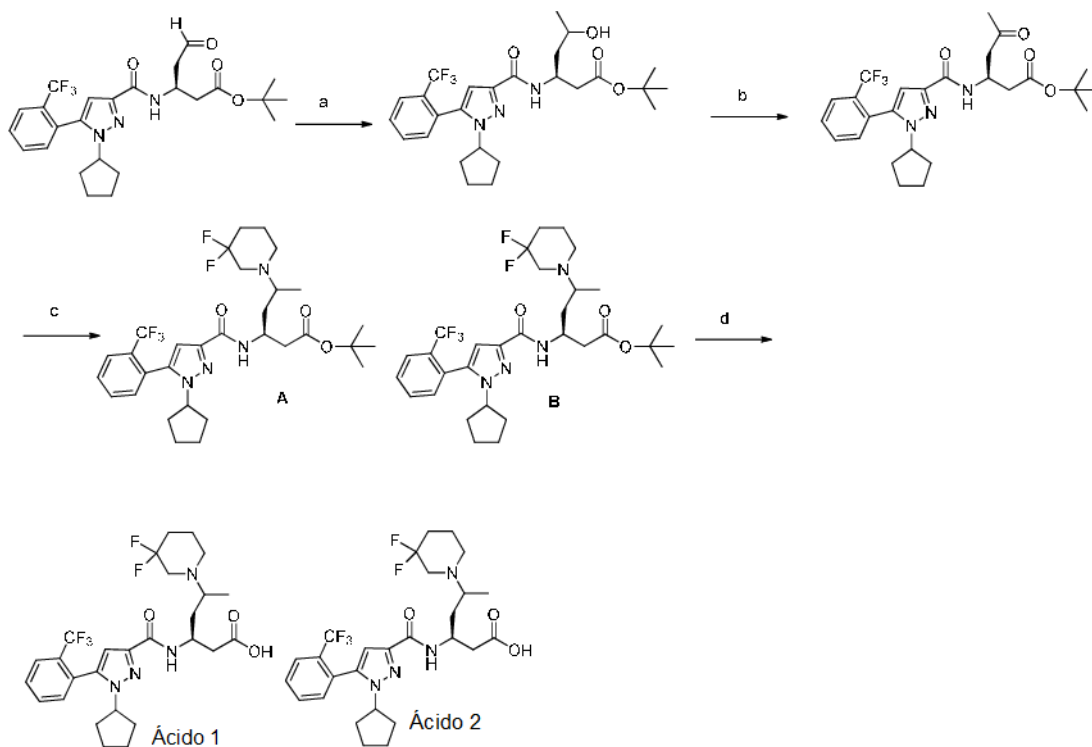
carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoico (Ácido 1): Se disolvió 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoato de (3S)-*terc*-butilo **A** (16 mg, 0,026 mmol, 1,00 equiv.) en solución de HCl 4 N/dioxano (4 ml). Se agitó a TA
 5 durante 4 h, los volátiles se evaporaron, el residuo se purificó por CombiFlash®, columna Biotage KP-C18-HS de 12 g, bicarbonato de amonio ac. 10 mM isocrático durante 1 min, hasta acetonitrilo al 50% en 5 min, isocrático durante 3 min. Las fracciones más puras se reunieron, la mayor parte del acetonitrilo se evaporó, y la solución restante se congeló y se liofilizó para
 10 dar el compuesto del título, 7,5 mg (52%) de sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 557,3; T_R = 1,54 min; pureza: 98%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: CH₃CN. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,73-1,57 (m, 4H), 2,05-1,75 (m, 8H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 3H), 4,23-4,09 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H),
 15 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,88-7,79 (s, ancho, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 11,70 (s, ancho, 1H).



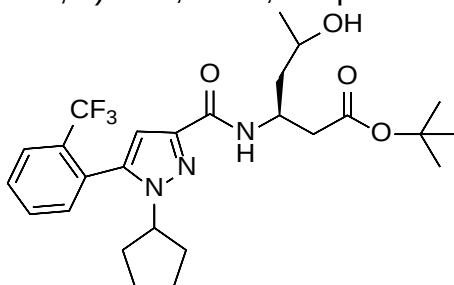
20 **ácido** **(3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-**

carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoico (Ácido 2): Se disolvió 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoato de (3*S*)-*terc*-butilo **B** (22 mg, 0,036 mmol, 1,00 equiv.) en una solución de HCl 4 N/dioxano (4 ml). Se agitó a TA
5 durante 4 h, los volátiles se evaporaron, el residuo se purificó por CombiFlash®, columna Biotage KP-C18-HS de 12 g, bicarbonato de amonio ac. 10 mM isocrático durante 1 min, hasta acetonitrilo al 40% en 5 min, isocrático durante 4 min. Las fracciones más puras se reunieron, la mayor parte del acetonitrilo se evaporó, y la solución restante se congeló y se liofilizó para
10 dar el compuesto del título, 14,6 mg (73%) de sólido de color blanco. m/z ($M + H$)⁺ = 557,2; T_R = 1,56 min; pureza: >99%. Condiciones de HPLC: Columna: XBridge® C18, 3,5 μ m, 4,6 x 30 mm; Gradiente: 5B 0,2 min, 5B - 100B 1,8 min, 100B 1 min; 3 ml/min. Eluyente A: Formiato de Amonio 10 mM a pH 3,8 en Agua; Eluyente B: CH₃CN. ¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ 13,20-11,80 (s, ancho, 1H), 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,56-1,45 (m, 2H), 1,75-1,58 (m, 4H), 2,00-1,75
15 (m, 8H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,73-2,55 (m, 3H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,20 (p, J = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,13-7,92 (s, ancho, 1H)

Esquema 16: Preparación de ácido (3*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico
20



Reactivos y condiciones: a) CH_3MgBr , THF, -78°C , 4 h; b) reactivo de Dess-Martin, DCM, 12 h; c) 3,3-difluoropiperidina·HCl, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCE, temperatura ambiente, 12 h; d) TFA, DCM, temperatura ambiente, 2 h, 90 %.

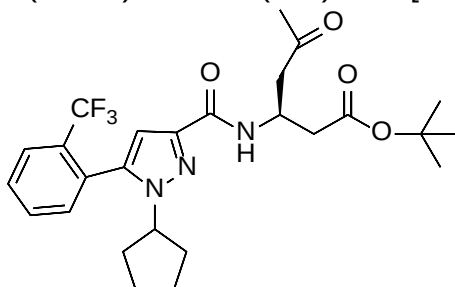


5

3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxihexanoato de (3S)-terc-butilo: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-oxopentanoato de (S)-terc-butilo (230 mg, 0,466 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se le añadió lentamente una solución de CH_3MgBr (0,31 ml, 0,93 mmol, 3,0 M en Et_2O). La mezcla se dejó en agitación a -78°C durante 30 min. Después, la solución se calentó a ta

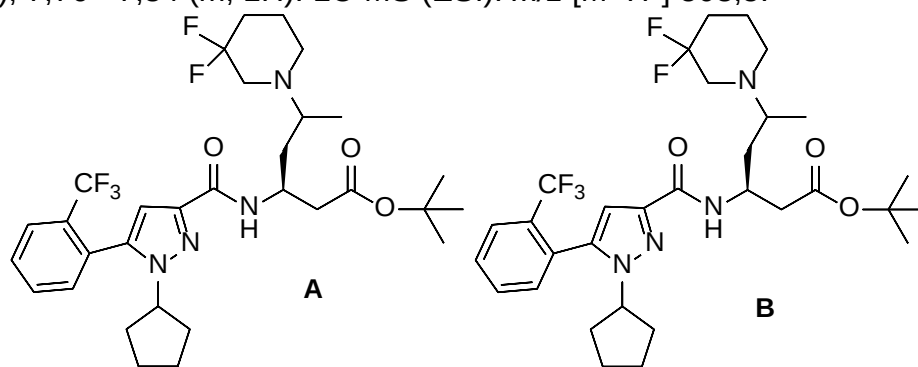
10

y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió con agua (2 ml). Después, la solución se extrajo con Et₂O (3 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40%/Hexanos para
 5 dar el 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxihexanoato de (3S)-*terc*-butilo conocido, rendimiento del 85% de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23 - 1,29 (m, 3H), 1,39 - 1,61 (m, 11H), 1,80 - 2,16 (m, 8H), 2,58 - 2,74 (m, 2H), 3,91 - 4,05 (m, 1H), 4,08 - 4,25 (m, 1H), 4,43 - 4,68 (m, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,49 -
 10 7,70 (m, 3H), 7,76 - 7,87 (m, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* [M+H⁺] 510,5.



3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-oxohexanoato de (S)-*terc*-butilo: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-hidroxihexanoato de (3S)-*terc*-
 15 butilo en bruto (100 mg 0,196 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió bicarbonato sódico (33 mg, 0,39 mmol) seguido de reactivo de Dess Martins (166 mg, 0,39 mmol). La mezcla se dejó en agitación durante una noche antes de que la reacción se interrumpiera con bicarbonato sódico acuoso al 10% (2 ml). Después, la solución se extrajo con Et₂O (3 x 15 ml) y las capas orgánicas
 20 combinadas se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-40%/Hexanos

para dar la cetona conocida 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-oxohexanoato de (*S*)-*tert*-butilo, rendimiento del 85% de un aceite incoloro. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9H), 1,78 - 2,04 (m, 8H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,66 - 2,76 (m, 2H), 2,90 - 3,10 (m, 2H), 4,08 - 4,23 (m, 1H), 4,65 - 4,82 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,51 - 7,67 (m, 3H), 7,76 - 7,84 (m, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* [M+H⁺] 508,5.

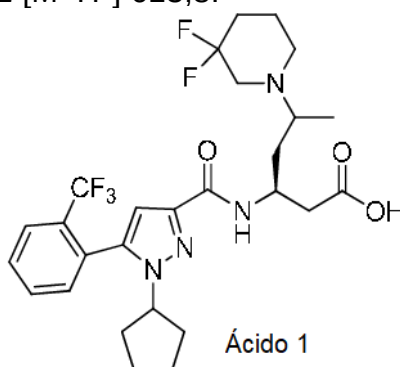


ácido (3*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (A y B): Una solución de la cetona 3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-oxohexanoato de (*S*)-*tert*-butilo (75 mg, 0,147 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (28 mg, 0,177 mmol), tamices moleculares de 4 Å triturados en dicloroetano (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro sódico (63 mg, 0,294 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los tamices se retiraron por filtración a través de un lecho de Celite®, el filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. Las soluciones acuosas combinadas se extrajeron de nuevo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-

35%/Hexanos para dar los dos diaestereoisómeros (A y B).

Ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (A, diastereómero menos polar), rendimiento de 20 mg (30%) de aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,02 (d, $J = 6,59$ Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,69 - 2,05 (m, 12H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 2,55 - 2,71 (m, 4H), 2,72 - 2,92 (m, 2H), 4,10-4,23 (m, 1H), 4,45 - 4,60 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 3H), 7,77 - 7,83 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 613,7.

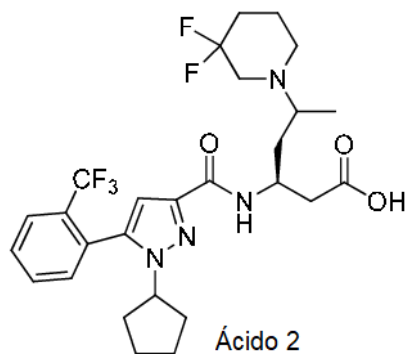
Ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (B, diastereómero más polar), rendimiento de 6,5 mg (10%) de aceite incoloro. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,98 (d, $J = 6,59$ Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,67 - 2,18 (m, 12H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 2,61 - 2,95 (m, 6H), 4,04 - 4,22 (m, 1H), 4,44 - 4,58 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,28 - 7,35 (m, 1H), 7,51 - 7,68 (m, 3H), 7,77 - 7,84 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 613,8.



ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (**Ácido 1**): Una solución de ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (A) (20 mg) en DCM:TFA

(1:1, 1 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se diluyó con CHCl_3 . El disolvente se retiró para proporcionar 90% de ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (Ácido 1) en forma de un sólido de color blanco.

5 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,56 (m, 6H), 1,77 - 2,21 (m, 12H), 2,43 - 2,63 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,2-3,93 (m, 4H), 4,07 - 4,24 (m, 1H), 4,45 - 4,65 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,62 (t, $J = 6,40$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 8,48$ Hz, 1H), 7,85 - 7,98 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}^+]$ 557,9, $[\text{M}-\text{H}^+]$ 556,0.



10

ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (Ácido 2): Una solución de ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (B)(6 mg) en DCM:TFA

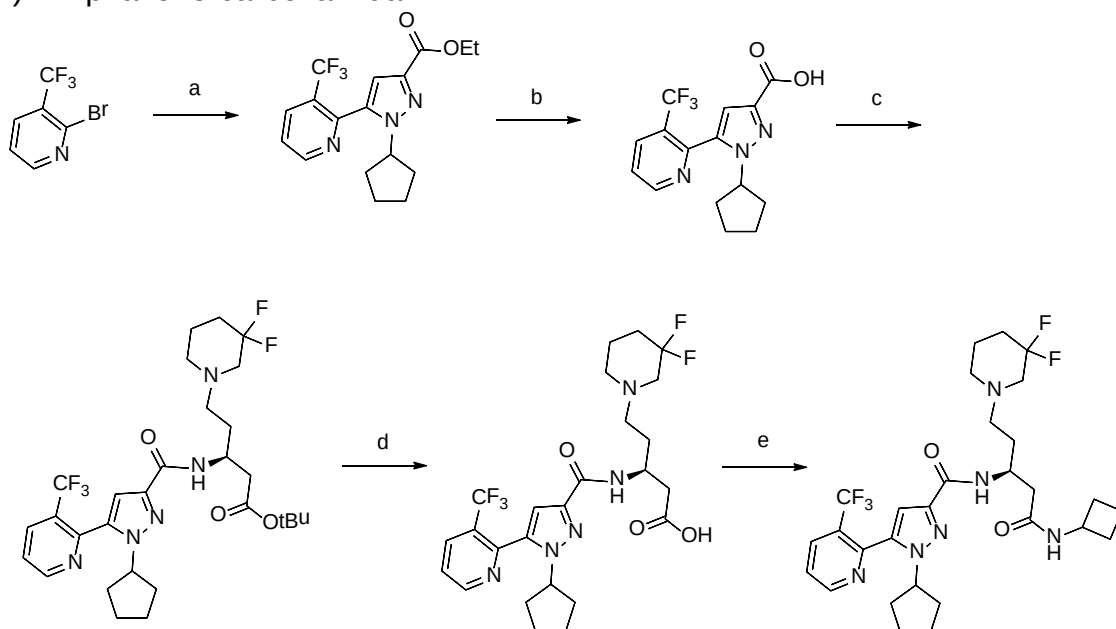
15 (1:1, 1 ml) se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se diluyó con CH_2Cl_2 . El disolvente se retiró para proporcionar 90% de ácido (3S)-3-(1-ciclopentil-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico (Ácido 2) en forma de un sólido de color blanco.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 - 1,58 (m, 6H), 1,78 - 2,43 (m, 12H), 2,80 - 2,95 (m, 2H), 3,04 - 3,61 (m, 4H), 4,16 (d, $J = 6,97$ Hz, 1H), 4,25 - 4,44 (m, 1H),

20

6,74 (s. a., 1H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,63 (t, $J = 6,12$ Hz, 2H), 7,81 (d, $J = 7,91$ Hz, 1H), 8,02 - 8,23 (m, 1H). LC-MS (ESI): m/z $[M+H^+]$ 557,9, $[M-H^+]$ 556,1.

Esquema 17: Preparación de (S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida



1-Ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxilato

de etilo: A una solución de **85** (0,90 g, 4,0 mmol) en Et₂O (40 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota nBuLi (1,9 ml, 2,5 M en hexanos, 4,8 mmol). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de Bu₃SnCl (1,20 ml, 4,4 mmol). La agitación se continuó a esta temperatura durante 1 h y después se calentó lentamente a ta. La solución se inactivó con cloruro de amonio (sat., 20 ml) y se extrajo con hexanos (20 ml). El extracto se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El concentrado se trituró con hexanos, se filtró y se concentró para dar un aceite de color pardo (1,51 g).

A una mezcla del aceite anterior (0,79 g), bromopirazol (0,43 g, 1,5

mmol) y tolueno (15 ml) en un tubo cerrado herméticamente se le añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (53 mg, 0,075 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla se calentó a 120 °C durante 40 h. Después, se concentró y se purificó usando AE en hexanos para dar el producto deseado **86** (50 mg) en forma de un aceite de color amarillo; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,39 (t, 3H, *J* = 7,4 Hz), 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,30 (m, 6H), 4,30-4,50 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,93 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₁₇H₂₀F₃N₃O₂ [M+H⁺]: 354, Encontrado: 354,0.

Ácido 1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico: A una solución de 1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxilato de etilo (50 mg, 0. 141 mmol) en THF (5 ml) y H₂O (1 ml) se le añadió LiOH (10 mg). La mezcla se agitó a ta durante 20 h, se acidificó a pH 4 y se extrajo con EtOAc. El extracto de EtOAc se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó (si era necesario) para dar el compuesto del título (45 mg) en forma de un sólido de color pardo; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40-1,70 (m, 2H), 1,80-2,30 (m, 6H), 4,40-4,60 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,50-7,60 (m, 1H), 8,17 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,93 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₁₅H₁₆F₃N₃O₂ [M+H⁺]: 326, Encontrado: 325,9.

3-(1-Ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo: Una mezcla de ácido 1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (42 mg, 0,15 mmol), 3-amino-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo (67 mg, 0,23 mmol), Et₃N (0,060 ml, 0,60 mmol) y TBTU (72 mg, 0,22) en MeCN (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se

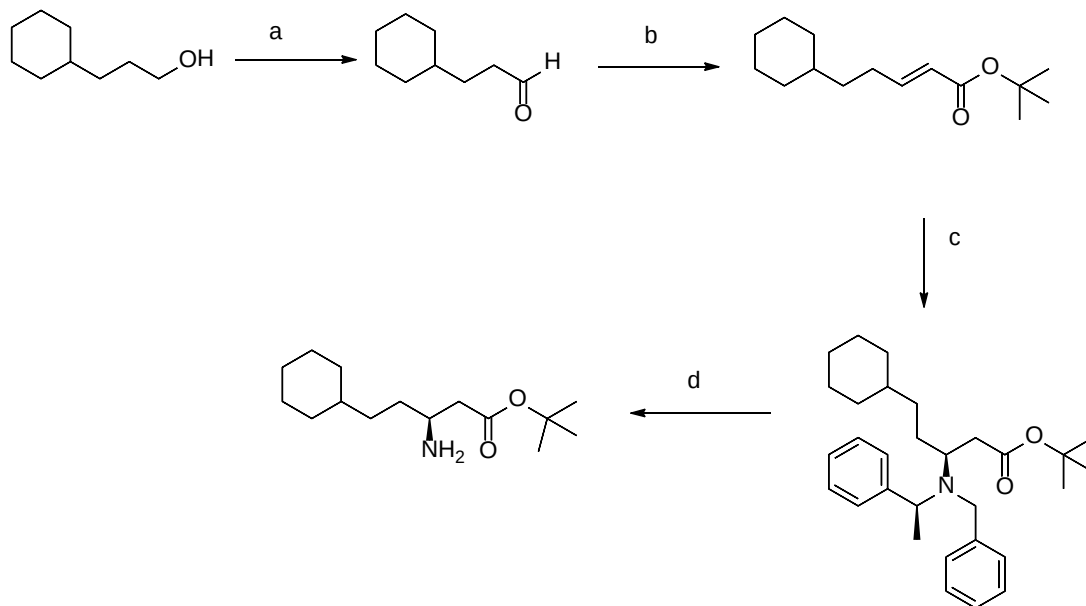
concentró y se purificó usando MeOH al 0-10% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar el compuesto del título (58 mg) en forma de un aceite incoloro; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40 (s, 9H), 1,50-2,20 (m, 14H), 2,30-2,80 (m, 8H), 4,30-4,60 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 6,89 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 8,91 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₉H₃₉F₅N₅O₃ [M+H⁺]: 600, Encontrado: 599,8.

Ácido (S)-3-(1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico: A una solución de 3-(1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoato de (*S*)-*terc*-butilo (50 mg) en DCM (2 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 0,1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h y se concentró a sequedad para dar el ácido en forma de la sal HCl. (40 mg). LC-MS (ESI): *m/z* calculado para C₂₅H₃₁F₅N₅O₃ [M+H⁺]: 544, Encontrado: 543,7.

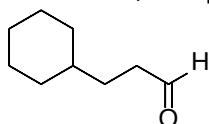
(S)-N-(1-(Ciclobutilamino)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamida: Una mezcla de clorhidrato del ácido (*S*)-3-(1-ciclopentil-5-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)-1H-pirazol-3-carboxamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico (40 mg, 0,073 mmol), ciclobutilamina (10 mg, 0,10 mmol), Et₃N (0,030 ml, 0,29 mmol) y TBTU (24 mg, 0,10) en MeCN (5 ml) se agitó a ta durante 15 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó usando MeOH al 0-10% en DCM (con NH₃ al 1%) para dar el producto del título (34 mg) en forma de un sólido de color blanco; RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ = 1,40-2,80 (m, 28H), 4,30-4,50 (m, 3H), 6,42 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,90 (s, 1H), 7,50-7,70 (m, 1H), 8,14 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz), 8,91 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz); LC-MS (ESI): *m/z* calculado para

$C_{29}H_{38}F_5N_6O_2$ $[M+H^+]$: 597, Encontrado: 596,8; pureza por LC: 96,4%.

Esquema 18: Preparación de 3-amino-5-ciclohexilpentanoato de (S)-*terc*-butilo

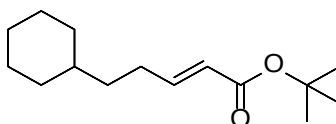


- 5 **Reactivos y condiciones:** a) PCC, DCM, temperatura ambiente, 3 h, 100% de b) $(EtO)_2POCH_2CO_2^tBu$, BuLi, THF, de $-78^\circ C$ a ta, 1 h de c) (S)-*N*-bencil-*N*- α -metil-bencilamina, BuLi, THF, $-78^\circ C$, 3 h de d) Pd al 10%/C, H_2 , 310,264 kPa (45 psi), AcOH al 20%/EtOH, temperatura ambiente, 24 h

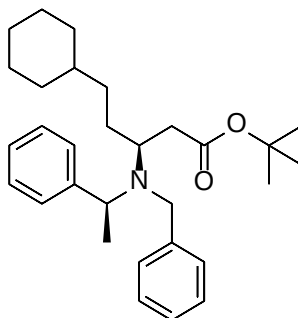


- 10 **3-Ciclohexilpropanal** A una solución de 3-ciclohexilpropanol disponible en el mercado (45,5 g, 0,32 mol) en CH_2Cl_2 (1000 ml) se le añadieron PCC (103,5 g, 0,48 mol) y Celite® 545 (50 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico (1000 ml) y se agitó a ta durante 1 h, antes de que se filtrara a través de Celite® y un lecho de gel de sílice (1:1). El filtrado se concentró para dar el residuo en bruto. El
- 15

producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápida (EtOAc al 0-30%/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (50,7 g), que contenía hexanos residuales tal como se determinó mediante análisis por RMN. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,83 – 0,98 (m, 3 H),
 5 1,15 - 1,31 (m, 4 H), 1,49 - 1,56 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 4 H), 2,41 - 2,46 (m, 2 H), 9,77 (s, 1 H).



5-Ciclohexilpent-2-enoato de (*E*)-*terc*-butilo A una solución agitada de dietilfosonoacetato de *terc*-butilo (82,67 ml, 0,352 mol) en THF (500 ml) se le
 10 añadió lentamente gota a gota *n*-BuLi (2,5 M en hexanos) (141 ml, 0,352 mol) con refrigeración a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se transfirió una solución de 3-ciclohexilpropanal (50,7 g, 0,32 mol) en 250 ml de THF también enfriada a -78 °C mediante una cánula. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 40 minutos antes de que se dejara calentar a ta y
 15 después se agitó durante 40 minutos. Posteriormente, la solución se enfrió a -78 °C y se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo en DCM (3 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el disolvente se evaporó al
 20 vacío para dar el residuo en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápida (EtOAc al 0-2%/hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite (59,8 g, 78%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 0,82 – 0,94 (m, 3 H), 1,11 - 1,37 (m, 3 H), 1,48 (s, 9 H), 1,63 - 1,87 (m, 3 H), 2,14 - 2,21 (m, 2 H), 3,73 - 3,77 (m, 1 H), 4,12 - 4,22 (m, 2 H), 5,73 (dt, J = 15,45, 1,51 Hz, 1 H), 6,86 (m, 1 H).



3-(Bencil((S)-1-phenylethyl)amino)-5-ciclohexilpentanoato de (S)-terc-

butilo: A una solución agitada de (S)-N-bencil-N- α -metilbencilamina (84,86 g,

0,402 mol) en THF (312 ml) se le añadió lentamente n-BuLi (2,5 M en hexanos)

5 (161 ml, 0,402 mol) con refrigeración a -78 °C. Después de 30 minutos, se

transfirió una solución de 5-ciclohexilpent-2-enoato de (E)-terc-butilo (59,81 g,

0,251 mol) en 100 ml de THF también a -78 °C mediante una cánula. La

solución resultante se agitó a -78 °C durante 3 h antes de que se inactivara con

NH₄Cl ac. sat. (200 ml). Después de calentar a ta, el THF se retiró y la capa

10 acuosa se extrajo en DCM (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavarón con ácido cítrico ac. al 10% (3 x 50 ml) para retirar el exceso de amina.

Después, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ ac. (50 ml) y salmuera (50 ml),

se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para dar el producto en

bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

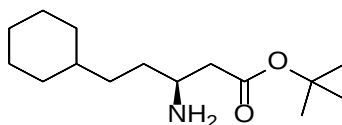
15 ultrarrápida (EtOAc al 0-2%/hexanos) para dar el compuesto del título en forma

de un aceite (97,3 g, 86%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,80 - 0,90 (m, 4 H),

1,04 - 1,33 (m, 9 H), 1,39 (m, 9 H), 1,60 - 1,74 (m, 4 H), 1,82 - 1,99 (m, 2 H),

3,21-3,29 (m, 1 H), 3,47 (d, J = 14,69 Hz, 1 H), 3,76- 3,84 (m, 2 H), 7,20 - 7,43

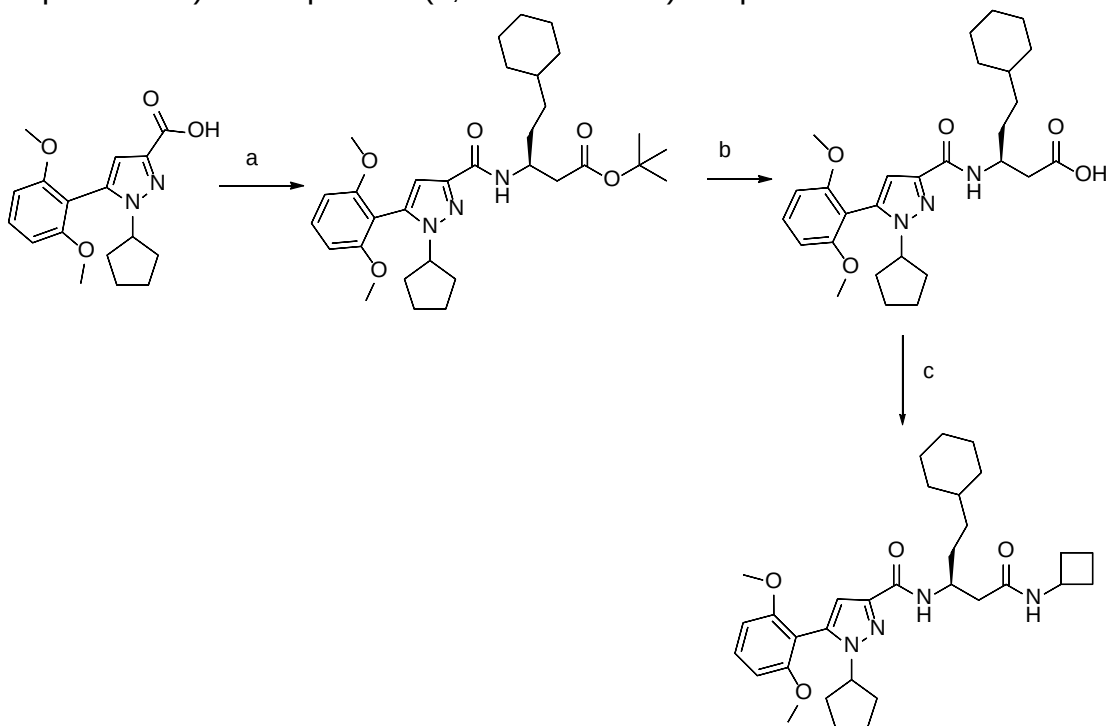
(m, 10 H)



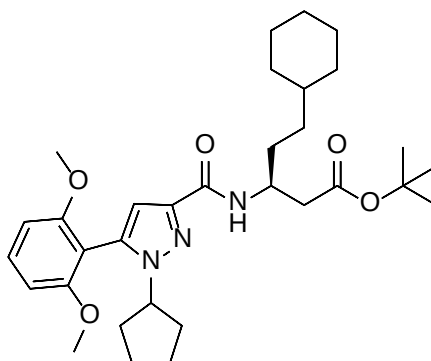
3-Amino-5-ciclohexilpentanoato d (*S*)-*terc*-butilo

Una mezcla de 3-(bencil((*S*)-1-feniletil)amino)-5-ciclohexilpentanoato de (*S*)-*terc*-butilo (50 g, 0,111 mol) y Pd al 10%/C (7,44 g) en AcOH al 20%/EtOH (500 ml) se hidrogenó a 310,26 kPa (45 psi) durante 24 h. La mezcla se filtró a
 5 través de un lecho de Celite® y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (500 ml) y se basificó con bicarbonato sódico sat. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Los extractos de DCM combinados se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto en bruto (28,3 g, 100%) en forma de un aceite
 10 transparente. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,85 – 0,95 (m, 3 H), 1,11 - 1,27 (m, 6 H), 1,46 (s, 9 H), 1,62 - 1,75 (m, 6 H), 2,128 - 2,22 (m, 1 H), 2,34 - 2,40 (m, 1 H), 3,05 - 3,14 (m, 1 H)

Esquema 19: Preparación de (*S*)-*N*-(1-(ciclobutilamino)-5-ciclohexil-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamida



Reactivos y condiciones: a) (S)-3-amino-5-ciclohexilpentanoato de *terc*-butilo, BOP, Et₃N, THF, temperatura ambiente, 1,5 h; b) TFA, DCM, temperatura ambiente, 1,5 h; c) ciclobutilamina, BOP, Et₃N, THF, temperatura ambiente, 3 h.



5

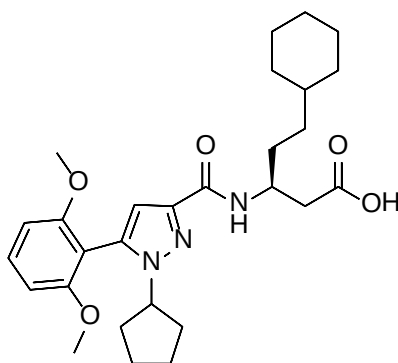
5-Ciclohexil-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxamido)pentanoato de (S)-*terc*-butilo

Se disolvió ácido 1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1*H*-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0,316 mmol) en THF (5 ml). A la solución se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (184 mg, 0,416 mmol) y trietilamina (0,130 ml, 0,948 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió gota a gota (S)-3-amino-5-ciclohexilpentanoato de *terc*-butilo (89 mg, 0,347 mmol) en 0,4 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El THF se evaporó al vacío, al residuo se le añadió agua y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con Na₂SO₄, seguido de filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ultrarrápida (EtOAc:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un aceite

(152 mg, 87%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 0,81 - 0,96 (m, 2 H), 1,10 - 1,38

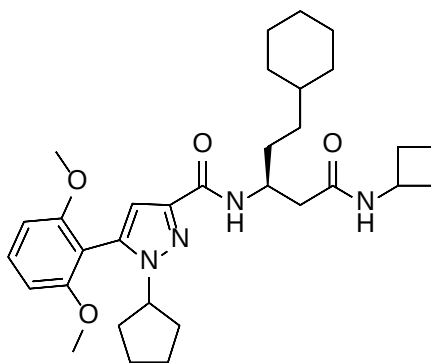
20

(m, 8 H), 1,48 (s, 9 H), 1,59 - 1,77 (m, 8 H), 1,81 - 1,96 (m, 4 H), 2,00 - 2,16 (m, 2 H), 2,55 (d, $J = 5,46$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,21 - 4,30 (m, 1 H), 4,30 - 4,43 (m, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,48$ Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 7,25 (s a, 1 H), 7,37 (t, $J = 8,38$ Hz, 1 H). MS m/z : Calc. para $C_{32}H_{47}N_3O_5$ 553,73 $[M]^+$,
 5 encontrado 555,0 $[M+H]^+$,



ácido (S)-5-ciclohexil-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoico

A una solución de 5-ciclohexil-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoato de (S)-*terc*-butilo (150 mg) en DCM (2 ml) se le añadió HCl (4 M en dioxano, 0,7 ml). La mezcla se agitó a ta durante 15 h y se concentró a sequedad para dar el ácido en forma de la sal HCl (120 mg). ^1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) δ ppm 0,78 - 1,00 (m, 3 H), 1,09 - 1,40 (m, 6 H), 1,49 - 1,77 (m, 4 H), 1,71 (t, $J = 7,44$ Hz, 4 H), 1,82-1,98 (m, 4 H), 1,99 - 2,13 (m, 2 H), 2,65 - 2,80 (m, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 4,21-4,33 (m, 2 H), 6,63 (d, $J = 8,48$ Hz, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,38 (t, $J = 8,38$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z : Calc. para $C_{28}H_{39}N_3O_5$ 497,63 $[M]^+$, encontrado 496,7 $[M-H]^-$



(S)-N-(1-(ciclobutilamino)-5-ciclohexil-1-oxopentan-3-il)-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida

Se disolvió ácido (S)-5-ciclohexil-3-(1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamido)pentanoico (97 mg, 0,195 mmol) en THF (5 ml). A la solución se le añadieron hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-
 5 tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (95 mg, 0,214 mmol) y trietilamina (0,080 ml, 0,585 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió gota a gota ciclobutilamina (33 mg, 0,389 mmol) en 0,4 ml
 10 de THF y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El THF se evaporó al vacío, al residuo se le añadió agua y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y después se secaron con Na₂SO₄, seguido de filtración. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice
 15 ultrarrápida (EtOAc:Hex) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 75%). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ ppm 0,88 (d, J = 11,30 Hz, 2 H), 1,12 - 1,39 (m, 6 H), 1,60 - 1,77 (m, 9 H), 1,80 - 1,97 (m, 6 H), 2,00-2,13 (m, 2 H), 2,18-2,32 (m, 2 H), 2,24 (d, J = 7,16 Hz, 2 H), 2,53 (d, J = 6,40 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,15 - 4,46 (m, 3 H), 6,63 (d, J = 8,29
 20 Hz, 2 H), 6,67 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 8,29 Hz, 1 H), 7,06 (d, J = 9,04 Hz, 1 H),

7,38 (t, $J = 8,38$ Hz, 1 H). EM (IEN) m/z : Calc. para $C_{32}H_{46}N_4O_4$ 550,73 $[M]^+$, encontrado 551,6 $[M+H]$

Caracterización de la Actividad Agonista de la Apelina de los Compuestos

Los compuestos anteriores se estudiaron para determinar su actividad *in vitro* como agonistas de la apelina usando los métodos descritos por Giddings *et al.* Giddings *et al.*, 2010 Int J High Thro Screen. 1:39-47, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Usando los métodos descritos en Giddings *et al.* y Apelina-13 como control positivo.

TABLA 2.

ID n.º	Nombre IUPAC	CE ₅₀ (nM) Med.
253	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	382 nM
296	(3S)-N-ciclobutil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenilpentanamida	83
297	ácido (3S)-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-4-fenilbutanoico	>10000
298	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	589
299	ácido (3S)-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenilpentanoico	2906
300	ácido (3R)-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-3-fenilpropanoico	>10000
301	ácido (3S)-6-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido}hexanoico	2593

302	(2S)-N-ciclobutil-2-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-3-fenilpropanamida	>10000
303	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(morfolin-4-il)pentanoato de terc-butilo	>10000
304	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pentanoato de terc-butilo	>10000
305	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(dietilamino)pentanoato de terc-butilo	>10000
306	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-[(piridin-4-ilmetil)amino]pentanoato de terc-butilo	>10000
307	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(morfolin-4-il)pentanoico	6010
308	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(4-metilpiperazin-1-il)pentanoico	>10000
309	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(dietilamino)pentanoico	>10000
310	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-[(piridin-4-ilmetil)amino]pentanoico	>10000
311	ácido (2S)-2-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenilbutanoico	>10000

312	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(morfolin-4-il)pentanamida	343
313	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(4-metilpiperazin-1-il)pentanamida	>10000
314	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(dietilamino)pentanamida	1845
315	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(4S)-2-oxo-1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	>10000
316	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(pirrolidin-1-il)pentanoato de terc-butilo	>10000
317	clorhidrato del ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(pirrolidin-1-il)pentanoico	9350
318	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(pirrolidin-1-il)pentanamida	996
319	(3S)-5-(azepan-1-il)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoato de terc-butilo	3510
320	(3S)-5-{7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il}-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoato de terc-butilo	>10000
321	(3S)-N-ciclobutil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-4-fenilbutanamida	114

322	ácido (3S)-5-(azepan-1-il)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	1441
323	ácido (3S)-5-{7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il}-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	>10000
324	(3S)-5-(azepan-1-il)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	107
325	(3S)-5-{7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il}-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	3578
326	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(1-metilciclobutil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	1041
327	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(3-metiloxetan-3-il)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	675
328	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(1-metilciclopropil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	ia
329	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)pentanamida	170
330	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(2,6-dimetilpiperidin-1-il)pentanoico	5165

331	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	353
332	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(oxan-4-il)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	391
333	(3S)-N-terc-butil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	2533
334	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(2-metoxietil)-N-metil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	6574
335	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	63
336	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(2-metoxietil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	4738
337	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(3S)-1-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}-1-oxo-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	>10000
338	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	12
339	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-(1,3-oxazol-2-il)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	31

340	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-N-(1,3-oxazol-2-ilmetil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	543
341	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piperidin-1-il)pentanoato de ciclobutilo	997
342	(3S)-3-(1-{5-[2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}-N-etilformamido)-N-ciclobutil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
343	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-1-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	1534
344	(3S)-N-ciclobutil-3-(1-{1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il}-N-etilformamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	2374
345	(3S)-N-ciclobutil-3-{1-[1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]-N-etilformamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
346	(3S)-N-ciclobutil-3-{1-[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-3-il]-N-etilformamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
347	(3S)-N-ciclobutil-3-{1-[1-ciclopentil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-il]-N-etilformamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000

348	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	15
349	(3S)-5-{2-azaespiro[3.3]heptan-2-il}-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	197
350	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)pentanamida	720
351	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-metil-5-(piperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	73
352	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
353	(3S)-3-([5-[2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]formamido)-N-ciclobutil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
354	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,4,6-trifluorofenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
355	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(4-etoxi-2,6-difluorofenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	5085
356	(3S)-N-ciclobutil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(2-metilciclohexil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000

357	(3S)-N-ciclobutil-3-{{[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
358	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(3S)-1-idroxi-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	>10000
359	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	271
360	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(metilsulfanil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	376
361	(3S)-N-ciclobutil-3-{{[1-ciclopentil-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	234
362	(3S)-N-ciclobutil-3-{{[1-ciclopentil-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	5856
363	(3S)-N-ciclobutil-3-{{[1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	44
364	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-4-(piperidin-1-il)-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	235
365	(3S)-N-ciclobutil-3-[(1-ciclopentil-5-fenil-1H-pirazol-3-il)formamido]-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
366	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[4-fluoro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000

367	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2-metanosulfonilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	2966
368	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(pirimidin-5-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
369	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(dimetil-1,2-oxazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000
370	(3S)-3-[[5-(2-cloro-6-metoxifenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]formamido}-N-ciclobutil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	1028
371	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	3841
372	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2-fluoro-6-metoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	90
373	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)-N-[2-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)etil]pentanamida	>10000
374	1-olato de 2-(3-[[2S)-1-(ciclobutilcarbamoil)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il]carbamoil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-5-il)piridin-1-io	>10000
375	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	>10000

376	(2S)-N-ciclobutil-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-3-ciclopropilpropanamida	>10000
377	(2S)-N,3-diciclobutil-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}propanamida	>10000
378	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(1,3-tiazol-4-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	9386
379	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(piperidin-1-il)-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida	1407
380	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenil-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	94
381	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenil-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)pentanamida	647
382	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)pentanamida	3441
383	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-fenil-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)pentanamida	5177
384	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	15
385	ácido (2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}-3-ciclopropilpropanoico	>10000

386	ácido (2S)-3-ciclobutil-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]propanoico	6170
387	(2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenil-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-ilmetil)butanamida	8716
388	(2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenil-N-(1,3-tiazol-2-ilmetil)butanamida	399
389	ácido (2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenilbutanoico	>10000
390	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-4-fenil-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	429
391	N-[(2S)-1-ciano-4-fenilbutan-2-il]-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	6344
392	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-fenilpentanamida	>10000
393	ácido (2S)-3-ciclopentil-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]propanoico	424
395	(2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenil-N-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butanamida	>10000
396	(2S)-2-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenil-N-(1,3-tiazol-2-il)butanamida	>10000
397	(3S)-N-ciclobutil-3-([1-ciclopentil-5-[2-(propan-2-il)fenil]-1H-pirazol-3-il]formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	140

398	N-[(3R)-1-(ciclobutilamino)-5-(piperidin-1-il)pentan-3-il]-1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-carboxamida	>10000
399	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2-etil-4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piperidin-1-il)pentanamida	264
400	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	46
401	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenilbutanoico	>10000
402	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-4-fenil-N-(1,3-tiazol-2-il)butanamida	203
403	clorhidrato del ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piperidin-1-il)pentanoico	42
404	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	65
405	ácido (3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	227
406	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	22
407	(3S)-3-[[5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]formamido]-N-ciclobutil-5-(piperidin-1-il)pentanamida	162

408	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	64
409	(3S)-3-{{1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	12,5
410	(3S)-3-{{1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	7
411	(3S)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	14,5
412	(3S)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2-etilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	5
413	(3S)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2-ciclopropilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	49
414	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-4-(piperidin-1-il)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	200
415	(3R,4E)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(4-fluorofenil)pent-4-enamida	292
416	(3S)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(4-fluorofenil)pentanamida	606

417	(3S)-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(4-fluorofenil)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	36
418	(3R,4E)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piridin-3-il)pent-4-enamida	664
419	(3R,4E)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piridin-4-il)pent-4-enamida	>10000
420	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(piridin-3-il)pentanamida	883
421	(3S)-N-ciclobutil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido]-5-(1-metilpiperidin-4-il)pentanamida	3312
422	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-1-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	1422
423	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	35
424	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	110

425	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	10,9
426	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	10,6
427	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-oxazol-2-il)pentanamida	8,5
428	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	7,5
429	(3S)-3-{{5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	6,1
430	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	17,5
431	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	22,5
432	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	16

433	ácido (3S)-3-{{5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	151
434	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)tiofen-3-il]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	641
435	(3R,4E)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(piridin-2-il)pent-4-enamida	9211
436	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-(5-metil-1,3-tiazol-2-il)pentanamida	58
437	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	21
438	(3S)-N-ciclobutil-3-{{1-ciclopentil-5-(2-etinilfenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(piperidin-1-il)pentanamida	290
439	(3S)-N-bencil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	920
440	(3S)-N-(ciclohexilmetil)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	301
441	(3S)-N-bencil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-metilhexanamida	>10.000

442	N-bencil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)propanamida	>10.000
443	(3S)-3-{{1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	73
445	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-1-(1-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	2835
447	(3S)-3-{{5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	84
448	1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[(2S)-4-(piperidin-1-il)-1-(1,3-tiazol-2-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	1338
449	3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(1,3-tiazol-2-il)propanamida	12670
450	5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	30
451	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-metil-N-(1,3-oxazol-2-il)pentanamida	27
452	(3S)-3-{{5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-metil-N-(1,3-oxazol-2-il)pentanamida	70

457	(3S)-3-[[5-(3-cloropiridin-4-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]formamido]-N-ciclobutil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	1324
458	5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	261
459	5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-[5-(trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	243
460	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[4-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	23
463	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4-fluorofenil)pentanoico	1236
464	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(4-fluorofenil)-1-(hidrazinacarbonil)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	1036
465	5-(2-clorofenil)-1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(hidrazinacarbonil)butan-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	191
466	(3S)-3-[[5-(4-cloropiridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il]formamido]-N-ciclobutil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	1217

467	ácido (3S)-3-{{5-(4-cloropiridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	>10.000
468	ácido (3S)-3-{{5-(2-cloropiridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	1674
469	(3S)-3-{{5-(2-cloropiridin-3-il)-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido}-N-ciclobutil-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	133
470	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(4-fluorofenil)-1-(4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	435
471	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(4-fluorofenil)-1-(5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	1144
475	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(4-fluorofenil)-1-[5-(trifluorometil)-1,3,4-oxadiazol-2-il]butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	146
479	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanamida	0,86
480	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pentanamida	2,76

481	(3S)-5-(3-cianopirrolidin-1-il)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	1,96
482	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4-fluorofenil)-N-(1-metilazetidin-3-il)pentanamida	474
483	(3S)-N-ciclobutil-5-[ciclohexil(metil)amino]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	14
484	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanoico	1518
485	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pentanoico	110
486	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(morfolin-4-il)pentanoico	931
487	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(2S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il]pentanoico	277
488	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(2R)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il]pentanoico	1342

489	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)-5-[(2R)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il]pentanamida	161
490	(3S)-N-ciclobutil-5-[ciclopentil(metil)amino]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	10,3
491	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(morfolin-4-il)pentanamida	68
492	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(dipropilamino)pentanamida	36
493	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[metil(2-metilpropil)amino]pentanamida	24
494	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(piperidin-1-il)pentanoico	215
495	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-metil-5-(morfolin-4-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	165
496	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(2S)-2-(trifluorometil)piperidin-1-il]pentanamida	30

497	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4-fluorofenil)pentanamida	103
498	(3S)-5-{8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il}-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	105
499	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(pirrolidin-1-il)pentanoico	548
500	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-metil-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	79
501	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4-metil-1H-pirazol-1-il)pentanamida	26
502	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N-metil-N-(1,3-tiazol-2-il)pentanamida	77
503	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)pentanamida	157
504	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(pirrolidin-1-il)pentanamida	59

505	(3S)-5-(azepan-1-il)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	34
506	(3S)-N-ciclobutil-5-[ciclobutil(metil)amino]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	32
507	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il}pentanamida	162
508	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanoico	475
509	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-oxopentanoico	1065
510	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4-fluorofenil)-N-(pirrolidin-1-il)pentanamida	2192
511	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[metil(1-metilciclopentil)amino]pentanamida	35
514	(3R)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida	79

515	(3R)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-5-oxopentanamida	47
516	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(dimetilamino)pentanamida	834
517	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2,2-dimetilpiperidin-1-il)pentanamida	261
518	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butanoico	>10.000
519	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)butanoico	>10.000
520	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(3,3-difluorociclobutil)-5-(piperidin-1-il)pentanamida	45
521	(3S)-5-{2-azabicyclo[2.2.2]octan-2-il}-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanamida	100
522	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il}pentanamida	64

523	(3R)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)butanamida	1207
524	(3R)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)butanamida	910
525	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	>10.000
526	ácido (2S)-3-ciclopentil-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)propanoico	1717
527	ácido (2S)-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-metilpentanoico	>10.000
528	ácido (2S)-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-3-metilbutanoico	>10.000
529	(3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-N-(trifluorometano)sulfonilpentanamida	134
533	ácido (3R)-4-[ciclohexil(metil)amino]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)butanoico	822
534	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoroazetidín-1-il)pentanoico	388

535	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pentanamida	32
536	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(ciclopentilformamido)pentanamida	39
537	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)pentanoico	16
538	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(ciclopentilformamido)pentanoico	544
539	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(oxetan-3-ilformamido)pentanamida	176
540	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxo-1-sulfamoilbutan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	1382
541	N-[(2S)-1-(ciclobutilsulfamoil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-oxobutan-2-il]-1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	1058
542	(2S)-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-fenilbutanamida	105

544	ácido (3R)-3-(ciclohexilcarbamoil)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)propanoico	205
545	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanoico	1233
546	(3R)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-4-(4-fluorofenoxi)butanamida	114
547	(3R)-N-ciclobutil-4-[ciclohexil(metil)amino]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)butanamida	5125
548	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3,3-difluorociclobutil)amino]pentanoico	255
549	(2R)-N-ciclobutil-N'-ciclohexil-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)butanodiamida	152
550	(3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(3-metiloxetan-3-il)-5-oxo-5-(piperidin-1-il)pentanamida	8679
551	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	25

552	ácido (3S)-3-({1-ciclobutil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	167
553	ácido (3S)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-{{1-(oxan-4-il)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido}pentanoico	1482
554	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	126
555	ácido (3S)-3-({5-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	1573
556	ácido (3S)-3-({5-[2-cloro-6-(trifluorometil)fenil]-1-ciclopentil-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	>10
557	ácido (3S)-3-{{1-(ciclopropilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	401
558	ácido (3R)-3-[ciclohexil(metil)carbamoil]-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)propanoico	1172
559	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-3-[(oxan-4-il)carbamoil]propanoico	596

560	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-3-[(4-fluorofenil)carbamoil]propanoico	738
561	(2R)-N-ciclobutil-N'-ciclohexil-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N'-metilbutanodiamida	879
562	(2R)-N-ciclobutil-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N'-(oxan-4-il)butanodiamida	169
563	1-ciclopentil-N-[(3R)-1-(4-fluorofenil)-2,5-dioxopirrolidin-3-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	>10.000
564	(2S)-2-({1-ciclopentil-5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-1,2,4-triazol-3-il}formamido)-N-(2-metoxietil)-N-metil-4-fenilbutanamida	982
565	ácido (3S)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-{[1-(2-metilpropil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	544
566	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3,4,4,5,5-hexafluoropiperidin-1-il)pentanoico	3051
567	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)hexanoico	648

568	ácido (3S)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-[[1-(2,2-dimetilpropil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	>10.000
570	(2S)-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(2-metoxietil)-N-metil-3-fenoxipropanamida	4250
571	ácido (3S)-3-{{1-(ciclobutilmetil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido}-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	130
572	ácido (3S,5S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)hexanoico	124
573	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)hexanamida	299
574	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3,4,4-tetrafluoropirrolidin-1-il)pentanoico	981
575	ácido (3S,5R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico	91
576	ácido (3S,5S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)hexanoico	1374

577	ácido (2S)-3-ciclohexil-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)propanoico	1026
578	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[3-(trifluorometil)pirrolidin-1-il]pentanoico	78
579	ácido (3R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	1874
580	ácido (3S)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-({1-propil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)pentanoico	718
581	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3R,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	215
582	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	109
583	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S)-3-fluoropiperidin-1-il]pentanoico	302
584	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-il]pentanoico	184

585	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S)-3-fluoropirrolidin-1-il]pentanoico	654
587	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2-oxopiperidin-1-il)pentanoico	355
588	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-dimetilazetidin-1-il)pentanoico	502
589	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoroazetidin-1-il)pentanoico	171
590	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3R)-3-fluoropirrolidin-1-il]pentanoico	1159
591	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{5,5-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il}pentanoico	528
592	(2S)-3-(terc-butoxi)-2-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-N-(2-metoxietil)-N-metilpropanamida	5549
593	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3R)-3-fluoropiperidin-1-il]pentanoico	79

594	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[trans-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	44
595	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[trans-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]hexanoico	140
596	ácido (2S,3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoico	88
597	ácido (2R,3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-metilpentanoico	23
598	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[cis-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	103
599	ácido (3S,5R)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[trans-3,4-difluoropirrolidin-1-il]hexanoico	24
600	ácido (3S,5S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)hexanoico	67
601	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[3-(trifluorometil)azetidín-1-il]pentanoico	128

602	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{3,3-difluoro-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il}pentanoico	346
603	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}pentanoico	46
604	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2,6-dioxopiperidin-1-il)pentanoico	55
605	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(2R)-4,4-difluoro-2-metilpirrolidin-1-il]pentanoico	11
606	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{8,8-difluoro-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il}pentanoico	310
607	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(5,5-difluoro-2-metilpiperidin-1-il)pentanoico	69
608	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2,2-dimetil-4-oxopirrolidin-1-il)pentanoico	1074
609	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3-fluoro-3-metilpirrolidin-1-il)pentanoico	98

610	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S,4R)-3,4-difluoropiperidin-1-il]pentanoico	43
611	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(1,1-difluoroetil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2,2-dimetil-4-oxopiperidin-1-il)pentanoico	509
612	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(4,4-difluoro-2,2-dimetilpirrolidin-1-il)pentanoico	231
613	trifluoroacetato del ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3-fluoro-3-metilpiperidin-1-il)pentanoico	104
614	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S)-3-fluoro-3-metilpiperidin-1-il]pentanoico	41
615	trifluoroacetato del ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{{1-(trifluorometil)ciclopentil}amino}pentanoico	353
618	(3S)-N-ciclobutil-5-ciclohexil-3-{{5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(4-fluorofenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}pentanamida	425
621	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-{{1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}pentanoico	424
622	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-{{1-ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il}formamido}pentanoico	380

623	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-propil-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	416
624	(3S)-N-ciclobutil-5-ciclohexil-3-[[1-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	70
625	(3S)-N-ciclobutil-5-ciclohexil-3-[[1-ciclohexil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	101
626	(3S)-N-ciclobutil-5-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-propil-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanamida	49
628	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	61
629	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3S,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	77
630	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-[(3S,4S)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	24
631	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-[(3R,4R)-3,4-difluoropirrolidin-1-il]pentanoico	75
634	ácido (2S,3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2-metilpentanoico	87

635	ácido (2R,3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2-metilpentanoico	13
636	(3S)-N-ciclobutil-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-2-metilpentanamida	158
637	1-ciclopentil-N-[(3S)-1-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)pentan-3-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	21
638	1-ciclopentil-N-[(3S,4R)-1-{6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il}-4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)pentan-3-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	14
639	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(3,5-difluoropiperidin-1-il)pentanoico	40
641	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-5-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-3-carboxamida	27
643	ácido (3S)-3-({1-ciclopentil-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-il}formamido)-5-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)pentanoico	182

646	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-metil-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	1476
647	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[1-ciclooctil-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	>10000
648	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[1-(ciclohexilmetil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	>10000
649	ácido (3S)-5-ciclohexil-3-[[5-(2,6-dimetoxifenil)-1-(pentan-3-il)-1H-pirazol-3-il]formamido}pentanoico	>10000
655	1-ciclopentil-N-[(2S)-4-(2,6-dioxopiperidin-1-il)-1-(1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)butan-2-il]-5-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirazol-3-carboxamida	66

5.3. Ensayo de captación celular

Se obtuvieron células Caco-2 (clone C2BBel) de American Type Culture Collection (Manassas, VA). Se cultivaron monocapas de células hasta la confluencia sobre membranas de policarbonato microporoso recubiertas de colágeno en placas Costar Transwell de 12 pocillos. Los detalles de las placas y su certificación se muestran más adelante. El tampón del ensayo de permeabilidad era solución salina equilibrada de Hank (HBSS) que contenía HEPES 10 mM y glucosa 15 mM a un pH de 7,4. El tampón de la cámara receptora también contenía albúmina sérica bovina al 1 %. La concentración de la solución de dosificación era de 5 μ M para cada artículo de prueba en el tampón de ensayo. A las monocapas de células se les dosificó en el lado apical (A-a-B) o en el lado basolateral (B-a-A) y estas se incubaron a 37 °C con CO₂ al 5% en una incubadora humidificada. Se tomaron muestras de las cámaras

donadora y receptora a los 120 minutos. Cada determinación se realizó por duplicado. Después del experimento, todos los tampones de ensayo se retiraron de los insertos. A las monocapas de células se les dosificó con blanco de amarillo Lucifer 500 μM en el lado A-a-B y con blanco de HBSS en el lado B-a-A y estas se incubaron a 37 °C. Se tomaron muestras del lado B-a-A a los 60 minutos. Se midió el flujo de amarillo Lucifer para cada monocapa para asegurar que no se producía daño alguno en las monocapas de células durante el periodo de flujo. Todas las muestras se analizaron por CL-EM/EM usando ionización de electronebulización. Se calcularon la permeabilidad aparente (P_{ap}) y el porcentaje de recuperación como se indica a continuación:

$$P_{\text{ap}} = (dC_r / dt) \times V_r / (A \times C_A) \quad (1)$$

$$\text{Porcentaje de recuperación} = 100 \times ((V_r \times C_r^{\text{final}}) + (V_d \times C_d^{\text{final}})) / (V_d \times C_N) \quad (2)$$

Donde, dC_r / dt es la pendiente de la concentración acumulativa en el compartimento receptor frente al tiempo en $\mu\text{M s}^{-1}$;

V_r es el volumen del compartimento receptor en cm^3 ;

V_d es el volumen del compartimento donador en cm^3 ;

A es el área del inserto ($1,13 \text{ cm}^2$ para Transwell de 12 pocillos);

C_A es la media de la concentración de dosificación nominal y la concentración del donador medida a los 120 minutos en μM ;

C_N es la concentración nominal de la solución de dosificación en μM ;

C_r^{final} es la concentración acumulativa del receptor en μM al final del periodo de incubación;

C_d^{final} es la concentración del donador en μM al final del periodo de incubación.

La relación de eflujo (ER) se define como $P_{ap} (B-a-A)/P_{ap} (A-a-B)$.

Clasificación del potencial de absorción:

$P_{ap} (A-a-B) < 1,0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$: **Bajo**

$P_{ap} (A-a-B) \geq 1,0 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$: **Alto**

- 5 Un eflujo significativo se define como: $ER \geq 2,0$ y $P_{ap} (B-a-A) \geq 1,0 \times 10^{-6} \text{ cm/}$

TABLA 3 Resultados de captación celular

ID n.º	CE50 (nM)	Proporción de eflujo
253	382	34
348	15	2,1
335	63	1
363	44	3,6
384	15	1,7
410	7	1

10 **Actividad reductora de la presión sanguínea *in vivo* de los compuestos**

- Se evaluaron los efectos de compuestos seleccionados tras la administración oral sobre cambios hemodinámicos, incluyendo la reducción de la presión sanguínea, en ratas Sprague-Dawley macho conscientes controladas por telemetría. Se sabe que los péptidos de apelina reducen la presión sanguínea, por ejemplo, Tatemoto, K., et al. Regul. Pept. 2001, 99, 87-92.
- 15

Los animales tenían aproximadamente 7-9 semanas de edad y pesaban entre 247 g y 263 g justo antes de la cirugía. Los niveles de dosis administrados fueron de 7,5, 15 o 30 mg/kg, los volúmenes de dosis fueron de

10 ml/kg y la vía de administración de las dosis fue una sonda oral. Los animales se asignaron a un programa de tratamiento experimental cruzado como se muestra a continuación.

Animal n.º	Tratamiento 1	Tratamiento 2	Tratamiento 3	Tratamiento 4
	Compuesto (mg/kg)			
1	30	15	7,5	0 (vehículo)
2	15	7,5	0 (vehículo)	30
3	7,5	0 (vehículo)	30	15
4	0 (vehículo)	30	15	7,5
5	30	15	7,5	0 (vehículo)
6	15	7,5	0 (vehículo)	30
7	7,5	0 (vehículo)	30	15
8	0 (vehículo)	30	15	7,5

5

Los datos recogidos incluyeron la presión sanguínea arterial sistólica, diastólica y media (PAM). Los puntos de tiempo de recogida de datos fueron para el punto de referencia antes de la dosis de aproximadamente 48 h (antes del tratamiento 1) o de aproximadamente 24 h (antes del tratamiento 2-4) durante 10 s cada 2 min. Los datos después de la dosis se recogieron a lo largo de aproximadamente 24 h (datos recogidos durante 10 s cada 2 min) por tratamiento. Los datos resultantes se presentan a continuación como el cambio medio de 2-5 h desde el punto de referencia en mmHg.

10

	Compuesto 423			Compuesto 551		
	Sistólica	Diastólica	PAM	Sistólica	Diastólica	PAM
Vehículo (0 mg/kg)	-3,7	-3,2	-4,7	-2,6	-2,1	-2,4
7,5 mg/kg	-13,0	-9,9	-10,0	-6,6	-4,3	-4,5
15 mg/kg	-9,8	-7,3	-8,4	-9,6	-7,3	-8,5
30 mg/kg	-10,7	-8,3	-9,3	-11,3	-8,4	-9,8

El tratamiento con el compuesto 423 mediante sonda oral en ratas Sprague-Dawley macho produjo una reducción leve y sostenida en la presión sanguínea y el tratamiento con el compuesto 551 produjo una reducción leve y sostenida dependiente de la dosis en la presión sanguínea.

Debe entenderse que, aunque la divulgación se ha descrito en asociación con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la divulgación. Otros aspectos, ventajas y modificaciones de la divulgación están dentro del alcance de las reivindicaciones expuestas a continuación. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas esta memoria descriptiva se incorporan en el presente documento por referencia como si se indicara específica e individualmente que se incorpora por referencia cada publicación o solicitud de patente individual.