COMPUESTO DE 1,3,4-OXADIAZOLONA Y FÁRMACO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de 1,3,4-oxadiazolona y a un fármaco.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteína cinasas son enzimas que fosforilan proteínas y controlan diversas funciones biológicas tales como la proliferación, supervivencia, diferenciación y organogénesis celular. La familia de cinasas PIM incluye proteínas cinasas que fosforilan un grupo serina y un grupo treonina, y consta de tres tipos, PIM1, PIM2 y PIM3. Aunque las proteínas del sustrato y las funciones reconocidas por PIM1, PIM2 y PIM3 se superponen, se reconocen las diferencias en los tejidos de expresión entre ellas. Se sabe que las funciones de las cinasas PIM están implicadas en la transcripción y traducción y para controlar la proliferación y supervivencia celular (véase, por ejemplo, el DOCUMENTO NO DE PATENTE 1). Además, a diferencia de otras cinasas que requieren fosforilación para su activación, las cinasas PIM se caracterizan por ser constitutivamente activadas. Se sabe que la expresión de cinasas PIM es inducida por citocinas y factores de crecimiento, y la inducción por citocinas está mediada por la vía JAK/STAT. Además, también se sabe que comparte sustratos como BAD y 4EBP1 con la vía PI3K/AKT

implicada en la supervivencia celular (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 2). Dado que las cinasas PIM actúan corriente abajo de la vía JAK/STAT y comparten sustratos con la vía PI3K/AKT como se describió anteriormente, se considera que los inhibidores de PIM tienen una eficacia farmacológica similar a la de los inhibidores para las dos vías anteriores.

Los estudios en ratones deficientes en genes han informado que los ratones deficientes en genes triples de PIM1, PIM2 y PIM3 tienen tamaños individuales reducidos pero son viables (véase, por ejemplo, el DOCUMENTO NO DE PATENTE 3). Por lo tanto, se presume que los inhibidores de PIM tienen un buen perfil de seguridad. Además, se sabe que las cinasas PIM están implicadas en la respuesta inmunitaria y la reacción inflamatoria, y se espera que sean eficaces para los trastornos inmunitarios y las enfermedades inflamatorias teniendo en cuenta el perfil de seguridad de los inhibidores de PIM. Específicamente, se considera que las cinasas PIM son efectivas para enfermedades como esclerosis múltiple (ver, por ejemplo, el DOCUMENTO DE PATENTE 1), artritis reumatoide (ver, por ejemplo, el DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), alergia alimentaria (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 5), asma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 6), lupus eritematoso sistémico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), nefritis lúpica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), enfermedad inflamatoria intestinal (ver, por ejemplo, DOCUMENTO

NO DE PATENTE 7), colitis ulcerosa (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 8), dermatitis atópica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), síndrome linfoproliferativo autoinmune (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 10), enfermedad alérgica de las vías respiratorias (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 11), granulomatosis poliangeítis eosinofílica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), síndrome hipereosinofílico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), corioamnionitis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 12), espondilitis anquilosante (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), miastenia gravis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 13), psoriasis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 14).

Se ha informado que las cinasas PIM se expresan en gran medida en una amplia gama de cánceres hematológicos y cánceres sólidos y están implicadas en la patogénesis. Por ejemplo, se conocen cáncer de próstata (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 15), cáncer de colon (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 16, DOCUMENTO NO DE PATENTE 17), cáncer de esófago (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 18, DOCUMENTO NO DE PATENTE 19), cáncer de ovario (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 20), cáncer de útero (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 21, DOCUMENTO NO DE PATENTE 22, DOCUMENTO NO DE PATENTE 23), cáncer de riñón (ver,

por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 24), cáncer de hígado (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 25), cáncer de páncreas (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 26), cáncer gástrico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 27), cáncer de mama (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 28), cáncer de pulmón (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 29, DOCUMENTO NO DE PATENTE 30), cáncer de cabeza y cuello (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 31), glioma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 32, DOCUMENTO NO DE PATENTE 33), osteosarcoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 34, DOCUMENTO NO DE PATENTE 35, DOCUMENTO NO DE PATENTE 36), cáncer de vejiga (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 37), leucemia linfocítica aguda (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 38), leucemia mieloide aguda (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 39), leucemia linfocítica crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 40), leucemia mieloide crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 41), linfoma de células B (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 42, DOCUMENTO NO DE PATENTE 43, DOCUMENTO NO DE PATENTE 44), mieloma múltiple (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 45, DOCUMENTO NO DE PATENTE 46), linfoma de células T (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 47), cáncer de piel (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 48), sarcoma de Kaposi (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 49), linfoma de Hodgkin (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 50), tumor

mieloproliferativo (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 51), carcinoma adenoide quístico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 52), sarcoma de Ewing (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 53), leucemia de células T adultas (ver, para ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 54), mesotelioma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 55), leucemia promielocítica aguda (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 56), coriocarcinoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 57), liposarcoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 58), neuroblastoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 59), seminoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 60), linfoma linfoblástico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 46), etc. Debido a lo anterior, los inhibidores de PIM son útiles para el tratamiento de estos cánceres.

Además, las cinasas PIM se localizan corriente abajo de la vía JAK/STAT y, por lo tanto, se puede esperar que sean eficaces para enfermedades en las que se encuentra una anomalía en la vía JAK/STAT. Ejemplos de tales enfermedades incluyen enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, pancreatitis, diverticulosis, enfermedad de Basedow, artritis reumatoide juvenil, osteoartritis, artritis psoriásica, vasculitis, tiroiditis autoinmune, dermatitis, esclerodermia, leucoplaquia, enfermedad de injerto contra hospedero, síndrome de Sjogren y glomerulonefritis.

También se sabe que las cinasas PIM están implicadas

en enfermedades infecciosas. Por ejemplo, para la infección por el virus de Epstein-Barr y el síndrome hemofagocítico en donde se sabe que está involucrado el virus de Epstein-Barr (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 61), influenza (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 62), hepatitis C (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 63), salmonelosis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 64), infección por herpesvirus (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 65), infección vaginal por tricomonas (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 66), ehrlichiosis granulocítica humana (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 67). Además, también se ha informado que las cinasas PIM contribuyen a las afecciones patológicas de anemia aplásica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 68), aterosclerosis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 69, DOCUMENTO NO DE PATENTE 70), hipertensión pulmonar (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 71), diabetes (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 69, DOCUMENTO NO DE PATENTE 70), próstata agrandada (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 72), enfermedad de Alzheimer (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 73) lo que sugiere la utilidad de los inhibidores de PIM.

Se ha informado que las cinasas PIM tienen un efecto inhibidor de la producción de autoanticuerpos (véase, por ejemplo, el DOCUMENTO DE PATENTE 1). Por lo tanto, se puede esperar que las cinasas PIM sean efectivas para el síndrome de nefrosis, polimiositis, dermatomiositis, enfermedad mixta del

tejido conectivo, miocardiopatía dilatada, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, pénfigo, penfigoide y neuromielitis óptica, en todos los cuales participan autoanticuerpos.

LISTA DE CITAS

DOCUMENTO DE PATENTE

DOCUMENTO DE PATENTE 1 WO2010/022076 A1

DOCUMENTOS NO DE PATENTE

DOCUMENTO NO DE PATENTE 1 Nawijn et al., Nat. Rev. Cancer, 2011, 11, 23-34.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 2 Mondello et al., J. Hematol. Oncol., 2014, 7, 95.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 3 Mikkers et al., Mol. Cell. Biol., 2004, 24, 6104-6115.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 4 Lin et al., Int. Immunofarmacol., 2015, 28, 859-865.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 5 Wang et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2012, 130, 932-944.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 6 Vries et al., Eur. Respir. J., 2016, 47, 783-791.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 7 Jackson et al., Cell Immunol., 2012, 272, 200-213.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 8 Shen et al., Dig. Dis. Sci., 2012, 57, 1822-1831.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 9 Andina et al., J.

Allergy. Clin. Immunol., 2009, 123, 603-611.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 10 Yang et al., Pathol. Res. Pract., 2017, 213, 322-326.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 11 Shin et al., Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 2012, 46, 488-497.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 12 Lim et al., Mol. Hum. Reprod., 2017, 23, 428-440.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 13 Egli et al., PLoS One, 2015, 10, e0142741.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 14 Perera et al., Sci. Transl. Med., 2014, 6, 223ra22.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 15 Kirschner et al., J. Natl. Cancer. Inst., 2014, 107, dju407.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 16 Weirauch et al., Neoplasia, 2013, 15, 783-794.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 17 Peng et al., PLoS One, 2013, 8, e76693.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 18 Li et al., Oncol. Rep., 2010, 24, 997-1004.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 19 Liu et al., J. Surg. Oncol., 2010, 102, 683-688.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 20 Xie et al., Zhong Nan Da Xue Bao Yi Xue Ban, 2014, 39, 649-657.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 21 Rimon et al., Int. J. Oncol., 2004, 24, 1325-1338.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 22 Jimenez-Garcia et al., Oncotarget, 2017, 8, 58872-58886.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 23 Liu et al., Oncotarget, 2015, 6, 8019-8035.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 24 Mahalingam et al., Br. J. Cancer, 2011, 105, 1563-1573.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 25 Fujii et al., Int. J. Cancer, 2005, 114, 209-218.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 26 Li et al., Cancer Res., 2006, 66, 6741-6747.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 27 Warnecke-Eberz et al., Anticancer Res., 2009, 29, 4451-4455.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 28 Braso-Maristany et al., Nat. Med., 2016, 22, 1303-1313.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 29 Kim et al., Farmacol. Res., 2013, 70, 90-101.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 30 Jin et al., PLoS One, 2012, 7, e48575.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 31 Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-636.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 32 Herzog et al., Neuro-Oncol., 2015, 17, 223-242.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 33 Iqbal et al., Oncotarget, 2016, 7, 33192-33201.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 34 Mou et al., Int. J.

Oncol., 2016, 49, 2116-2126.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 35 Liao et al., J. Orthop. Res., 2016, 34, 1185-1194.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 36 Narlik-Grassow et al., Carcinogenesis., 2012, 33, 1479-1486.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 37 Foulks et al., Neoplasia, 2014, 16, 403-412.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 38 Padi et al., Oncotarget, 2017, 8, 30199-30216.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 39 Burger et al., J. Med. Chem., 2015, 58, 8373-8386.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 40 Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150-4157.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 41 Fan et al., Mol. Med. Rep., 2017, 16, 4603-4612.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 42 Kuo et al., Am. J. Cancer Res., 2016, 6, 2489-2501.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 43 Yang et al., Blood, 2012, 120, 3491-3500.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 44 Hsi et al., Leuk. Lymfoma, 2008, 49, 2081-2090.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 45 Keane et al., Blood Cancer J., 2015, 5, e325.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 46 Paino et al., Clin. Cancer Res., 2017, 23, 225-238.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 47 Martin-Sanchez et al., PLoS One, 2014, 9, e112148.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 48 Shannan et al., Oncotarget, 2016, 7, 54897-54912.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 49 Bajaj et al., Virology, 2006, 351, 18-28.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 50 Szydlowski et al., Blood, 2017, 130, 1418-1429.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 51 Mazzacurati et al., Oncotarget, 2015, 6, 40141-40157.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 52 Xu et al., Cancer Cell Int., 2018, 18, 22.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 53 Mukaida et al., Cancer Sci., 2011, 102, 1437-1442.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 54 Bellon et al., Blood, 2016, 127, 2439-2450.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 55 Mawas et al., Int. J. Oncol., 2017, 50, 1029-1034.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 56 Zhang et al., Farmacol. Rep., 2017, 69, 1270-1281.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 57 Mary Fotini et al., Exp. Cell Res., 2017, 359, 275-283.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 58 Nga et al., Int. J. Exp. Pathol., 2010, 91, 34-43.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 59 Brunen et al., Mol.

Cancer Ther., 2018, 17, 849-857.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 60 Jimenez-Garcia et al., Sci. Rep., 2016, 6, 38079.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 61 Rainio et al., Virology, 2005, 333, 201-206.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 62 de Vries et al., Eur. Respir. J., 2015, 45, 1745-1748.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 63 Park et al., J. Virol., 2015, 89, 10073-10086.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 64 Rogers et al., Sci. Signal., 2011, 4, rs9.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 65 Cheng et al., PLoS Pathog., 2009, 5, e1000324.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 66 Sutcliffe et al., PLoS Pathog., 2012, 8, e1002801.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 67 Lee et al., Genomics, 2006, 88, 496-503.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 68 Chiocchetti et al., Haematologica, 2005, 90, 1453-1462.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 69 Wang et al., Oncotarget, 2017, 8, 88320-88331.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 70 Kaneto et al., Mediators Inflamm., 2010, 2010, 453892.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 71 Paulin et al., Circulation, 2011, 123, 1205-1215.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 72 He et al., Med. Oncol., 2009, 26, 303-308.

DOCUMENTO NO DE PATENTE 73 Velazquez et al., Mol. Neurodegener., 2016, 11, 52.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

PROBLEMAS QUE DEBE RESOLVER LA INVENCIÓN

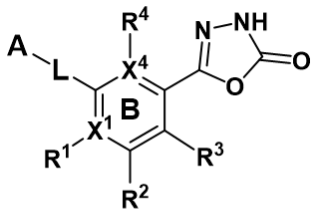
Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga actividad inhibidora de la cinasa PIM.

Como resultado de estudios intensivos, los inventores descubrieron que un compuesto de 1,3,4-oxadiazolona representado por la siguiente fórmula general [1] o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, que se puede denominar en el presente documento como "compuesto de la presente invención", tiene actividad inhibidora de la cinasa PIM y logró la prevención de la invención.

Es decir, en el presente documento se describen los siguientes (Punto 1) a (Punto 14).

(Punto 1)

Un compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de la fórmula [1]:



[1]

en donde

X^1 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

cuando X^1 es un átomo de carbono, R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquenilo, un grupo carbocíclico no aromático, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano, un grupo carbocíclico aromático o un grupo aromático grupo heterocíclico,

cuando X^1 es un átomo de nitrógeno, R^1 no existe,

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, un grupo carbocíclico no aromático, trihaloalquilo, pentafluorosulfanilo (SF_5), ciano, amino o nitro,

R^1 y R^2 se combinan opcionalmente con átomos adyacentes para formar un anillo de indazol,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo,

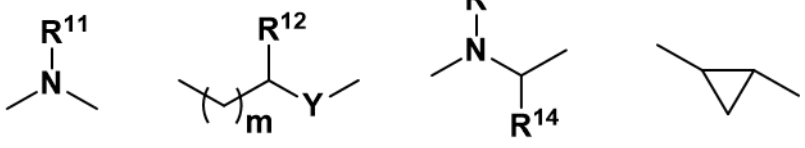
X^4 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno,

cuando X^4 es un átomo de carbono, R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo,

cuando X^4 es un átomo de nitrógeno, R^4 no existe,

tanto X^1 como X^4 no son átomos de nitrógeno al mismo tiempo,

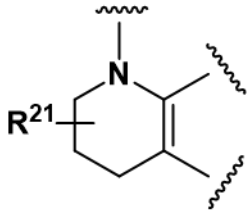
L es un enlace, un alquileno, un alquenileno, un alquinileno o un grupo representado por L-1, L-2, L-3 o L-4:



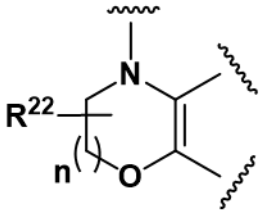
L-1 L-2 L-3 L-4

en donde el enlace del lado izquierdo de cada grupo está unido a A en la fórmula [1], el enlace del lado derecho de cada grupo está unido a un anillo B en la fórmula [1], R^{11}, R^{13} y R^{14} son cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo, R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo o trihaloalquilo, R^{13} es un átomo de hidrógeno o alquilo, Y es O, S o $-NR^{15}-$(R^{15} es un átomo de hidrógeno o alquilo), y m es 0, 1 o 2,

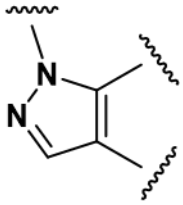
R^{1} y R^{15} (si L es L-2 e Y es $-NR^{15}-$) se combinan con átomos adyacentes para formar un grupo representado por z-1, z-2 o z-3:



z-1



z-2



z-3

en donde R^{21} es un átomo de hidrógeno, oxo (=O) o un alcoxiimino ($=N-O-R^{23}$), n es 1 o 2, y R^{22} es un átomo de hidrógeno o alquilo,

A representa aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático o 1,3-dioxa-2-ilo,

el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (1) a (7):

(1) amino ($-NH_2$),

(2) alquilo,

(3) aminoalquilo,

(4) alquilo sustituido con amino e hidroxi,

(5) halógeno,

(6) alquilcarbonilo y

(7) alcoxicarbonilo,

el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en los siguientes (1) a (15):

(1) amino,

(2) alquilo,

(3) alquilamino sustituido con un grupo carbocíclico no aromático,

(4) trihaloalquilamino,

(5) hidroxialquilo,

(6) aminoalquilo,

(7) hidroxi,

(8) monoalquilamino,

(9) hidroxialquilamino,

(10) alcoxicarbonilo,

(11) carboxilo,

(12) carbamoilo,

(13) acetamida (Me-C(=O)-NH-),

(14) piperazinilo y

(15) alquilamino,

el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en los siguientes (1) a (4):

(1) aminoalquilo,

(2) aminoalcoxi,

(3) alcoxi sustituido con piperidinilo, y

(4) alcoxicarbonilaminoalquilo,

el grupo heterocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido con un grupo piperazinilo, y

A y L se seleccionan de cualquiera de los siguientes casos (a) a (h):

(a) cuando L es un enlace,

A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático o un grupo heterocíclico aromático,

(b) cuando L es un alquileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático,

(c) cuando L es un alquenileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático,

(d) cuando L es un alquinileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático,

(e) cuando L es L-1,

A es un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático o un grupo carbocíclico

aromático,

(f) cuando L es L-2,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático,

(g) cuando L es L-3,

A es un grupo heterocíclico no aromático y

(h) cuando L es L-4,

A es un grupo heterocíclico no aromático,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo.

(Punto 2)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con el punto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde X^1 es un átomo de carbono y X^2 es un átomo de carbono.

(Punto 3)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con el punto 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde L es un enlace, un alquileno, un alquenileno, un alquinileno, L-1 o L-2.

(Punto 4)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo

carbocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático o un grupo heterocíclico aromático.

(Punto 5)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde L es un enlace, L-1 o L-2.

(Punto 6)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde A y L son cualquiera de los grupos de los siguientes (aa), (ee), y (ff):

(aa) cuando L es un enlace, A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático o un grupo heterocíclico aromático,

(ee) cuando L es L-1, A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático, o

(ff) cuando L es L-2, A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático.

(Punto 7)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde L es L-2 y A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo

carbocíclico no aromático.

(Punto 8)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con el punto 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde L es L-2, m es 0, Y es $-NR^{15}-$ y A es un compuesto no aromático. grupo heterocíclico o un grupo carbocíclico no aromático.

(Punto 9)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde

el grupo heterocíclico no aromático para A es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, azocanilo, 1,3-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, 6-azaespiro [2.5]octanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-ilo, 7-azaespiro[3.5]nonanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo o 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo,

el grupo carbocíclico no aromático para A es ciclohexanilo, ciclopentilo, ciclobutenilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cuban-1-ilo o 2-azaespiro[3.3]heptanilo,

el grupo carbocíclico aromático para A es fenilo, y

el grupo heterocíclico aromático para A es piridilo.

(Punto 10)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con el

punto 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde

X^1 es un átomo de carbono,

R^1 es un átomo de halógeno, dihaloalquilo, trihaloalquilo, dihaloalquilo o trihaloalcoxi,

R^2 es un átomo de halógeno o trihaloalquilo,

R^3 es un átomo de hidrógeno,

X^4 es un átomo de carbono,

R^4 es un átomo de hidrógeno,

L es L-2,

m es 0,

Y es NR^{15},

R^{15} es un átomo de hidrógeno,

R^{12} es un átomo de hidrógeno o alquilo, y

A es piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, azepanilo, azocanilo, 1,3-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, 6-azaespiro[2.5]octanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-ilo, 7-azaespiro[3.5]nonanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo o 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo.

(Punto 11)

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, en donde el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona es cualquiera de los siguientes compuestos (1) a (254):

(1) 5-{3-[(4-aminobutil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(2) 5-{3-[(3-aminopropil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(3) 5-{3-[(5-aminopentil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(4) 5-{3-[(6-aminohexil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(5) 5-{3-[(6-aminohexan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(6) 5-{3-[4-(aminometil)piperidin-1-il]-4-clorofenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(7) 4-[2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,

(8) 5-[4-cloro-3-(piperazin-1-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(9) 5-[3-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(10) 5-{3-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(11) 5-{3-[3-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(12) 5-{4-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-1H-indazol-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(13) 5-{3-[4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)piperidin-

1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(14) 5-{3-[4-(2-amino-1-hidroxietil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(15) 5-[3-(3,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(16) 5-[3-(2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(17) {[2'-cloro-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,1'-bifenil]-3-il]metil}carbamato de terc-butilo,

(18) 5-[3'-(aminometil)-6-cloro[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(19) {[5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil}carbamato de terc-butilo,

(20) 5-[4'-(aminometil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(21) 5-[3'-(aminometil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(22) 5-[4'-(2-aminoetil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(23) 5-{4'-[(piperidin-4-il)metoxi]-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(24) 5-[4'-{[(2S)-1-aminopropan-2-il]oxi}-6-

(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(25) 5-{3-[5-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(26) 5-{3-[2-(piperidin-4-il)etil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(27) 5-[3-{2-[(1r,4s)-4-aminociclohexil]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(28) 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-amino-1,3-dioxan-2-il]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(29) 5-{3-[(piperidin-4-il)etynil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(30) 5-{3-[(E)-2-(piperidin-4-il)etenil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(31) 5-{4-cloro-3-[(piperidin-4-il)amino]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(32) 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(33) 5-(3-{[(1s,4s)-4-aminociclohexil]amino}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(34) 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(35) 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(36) 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-5-

fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(37) 5-[3-{[(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(38) 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(39) 5-[3-{[(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(40) 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-cloro-5-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(41) 5-{3-[4-(aminometil)anilino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(42) 5-{3-[(6-azaespiro[2.5]octan-1-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(43) 5-{3-[(6-aminospiro[3.3]heptan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(44) 5-[3-{[(1r,4r)-4-(2-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(45) 5-[3-{[(1S)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-il]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(46) 5-[3-{[(1R)-7-azaespiro[3.5]nonan-1-il]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(47) 5-(4-cloro-3-{[(piperidin-4-

il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(48) 5-[3-{[(piperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(49) 5-[4-cloro-3-({[(3R)-pirrolidin-3-il]metil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(50) 5-(4-bromo-3-{[(piperidin-4-il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(51) 5-[3-{metil[(piperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(52) 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(53) 5-[3-({[(3S)-piperidin-3-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(54) 5-[3-({[(3R)-piperidin-3-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(55) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(56) 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)propil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(57) 5-[3-{[(4-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(58) 5-[3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(59) 5-[3-{[(1R)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-

(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(60) 5-[3-{[2-(piperidin-3-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(61) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(62) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(63) 5-[3-({1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(64) 5-[3-{[2-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(65) 5-[3-{[2-(piperazin-1-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(66) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(67) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(68) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-bromofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(69) 5-[3-({[(1r,4r)-4-

aminociclohexil]metil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(70) 5-[3-{[2-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(71) 5-[2-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(72) 5-[3-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(73) 5-[3-({2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(74) 5-[3-({[(1s,4s)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(75) 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(76) 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(77) 5-(4-cloro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(78) 5-(4-bromo-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(79) 5-(3,4-dicloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(80) 5-(4-fluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(81) 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)propan-2-il]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(82) 5-(4-metoxi-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(83) 5-(4-bromo-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(84) 5-(4-cloro-3-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(85) 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}benzonitrilo,

(86) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(87) 5-(4,5-dicloro-2-fluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(88) 5-(4-cloro-2,5-difluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(89) 5-(3,4-difluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(90) 5-[4-(difluorometil)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(91) 5-(4-cloro-3-nitro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(92) 5-(3-amino-4-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(93) 5-(4,5-dicloro-2-metil-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(94) 5-(4-cloro-2-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(95) 5-(4-cloro-2-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(96) 5-(2,4-dicloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(97) 5-(3-bromo-4-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(98) 5-(3-cloro-4-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(99) 5-(3-fluoro-4-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(100) 5-(4-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-1H-indazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(101) 5-[4-cloro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(102) 5-(4-cloro-3-ciclopropil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(103) 5-(3-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-[(propan-2-il)oxi]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(104) 5-(3-cloro-4-metoxi-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(105) 5-(3-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(106) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(107) 5-[3-(pentafluoro-λ6-sulfanil)-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(108) 5-[3-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(109) 5-[3-{[(3-fluoropiperidin-3-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(110) 2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}benzonitrilo,

(111) 5-[3-({(1R)-1-[(1r,4R)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(112) 5-(2-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(113) 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-

2(3H)-ona,

(114) 5-[6-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(115) 5-[3-{[1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(116) 5-(4-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-1H-indazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(117) 5-[3-({2-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(118) (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxilato de terc-butilo,

(119) ácido (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxílico,

(120) 5-[3-({[(1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(121) (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxamida,

(122) 5-[3-{[(4-etilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(123) 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(4-fluoropiperidin-4-

il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(124) 5-{4-bromo-1-[(piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(125) 5-[3-{[(1S)-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(126) 5-[3-({[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(127) 5-[3-({[(3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(128) 5-[4-(metanesulfonil)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(129) 5-[3-fluoro-5-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(130) 5-{3-[{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}(metil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(131) 5-[3-({[(1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(132) 5-[3-(metil{[(1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-

1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(133) 5-[3-{[(3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(134) 5-[3-({1-[(3S)-pirrolidin-3-il]propan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(135) 5-[3-({[(1R,3s,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(136) 5-[3-({1-[(3R)-pirrolidin-3-il]propan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(137) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(138) 5-[3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)propil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(139) 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)propil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(140) 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(141) 5-[3-({[(3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(142) 5-[3-{[(1S)-1-(7-azaespiro[3.5]nonan-2-

il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(143) 5-[3-{[(2-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(144) 5-[3-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(145) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(146) 5-[4-(trifluorometil)-3-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(147) 5-[4-(trifluorometil)-3-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(148) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(149) 5-[3-{[(1S)-1-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(150) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(151) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(152) 5-[3-{[(1R)-2-fluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(153) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(154) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-bromofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(155) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(156) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(157) 5-[3-{[(1S)-1-(azepan-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(158) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(159) 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-

2(3H)-ona,

(160) 5-[3-fluoro-5-{[(1R)-2-fluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(161) 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-amino-1,3-dioxan-2-il]ciclopropil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(162) 5-[3-{[(1S)-1-(azocan-5-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(163) 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(164) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(165) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(166) 5-[3-({[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(167) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-metoxifenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(168) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-

dimetilciclobutil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(169) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-cloro-2,5-difluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(170) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(171) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-bromo-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(172) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(173) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etoxi-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(174) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4,5-diclorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(175) 5-{3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-[(propan-2-il)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(176) 5-[3-({[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-

1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(177) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(178) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(179) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4,5-diclorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(180) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(181) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]propil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(182) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-5-bromo-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(183) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(184) N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclobutil]acetamida

(185) 5-[3-{[(1S)-1-(3-aminobiciclo[1.1.1]pentan-1-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(186) 5-[3-({(1S)-1-[(2S,3R)-4-aminocuban-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(187) 5-[3-{[(1S)-1-(4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(188) 5-[3-({(S)-1-[(2S,5R)-5-aminotetrahidro-2H-piran-2-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(189) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(190) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(191) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(192) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(193) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-

(etilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(194) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(195) 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(etilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(196) 5-[3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(197) 5-[3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(198) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]propil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(199) 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(200) 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(201) 5-[3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-

(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(202) 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(203) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(204) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(205) 5-(4-cloro-3-{[metil(piperidin-4-il)amino]metil}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(206) 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(207) 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(208) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(209) 5-[3-{[(1S)-2-fluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(210) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-

metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(211) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(212) 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(213) 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(214) 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(215) 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(216) 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-({(1S)-1-[(2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(217) 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(218) 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(219) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(220) 5-[4-(difluorometoxi)-3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(221) 5-[4-cloro-3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(222) 5-[4-cloro-3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(223) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(224) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(225) 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(226) 5-[3-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(227) 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-

fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(228) 5-[3-fluoro-4-metil-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(229) 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(230) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-ciclopropil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(231) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(232) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(233) 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(234) 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}sulfanil)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(235) 5-{4-bromo-3-[(piperidin-4-il)metoxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(236) 5-{4-bromo-3-[1-(piperidin-4-il)etoxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(237) 5-(3-{1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etoxi}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(238) 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(239) 5-{3-[1-(piperidin-4-il)etoxi]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(240) 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(241) 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(242) 5-(4-cloro-3-{[(1s,3s)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil]metoxi}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(243) 5-(3-{[(1s,4s)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(244) 5-(1-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(245) 5-fluoro-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona,

(246) 5-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(247) 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-

aminociclohexil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(248) 5-{8-fluoro-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(249) 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(250) 5-{(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(251) 5-{(2S)-8-fluoro-2-metil-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(252) 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(253) 5-[(2R)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona,

(254) 5-{9-fluoro-5-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona.

(Punto 12)

Una composición farmacéutica que comprende el

compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

(Punto 13)

Un inhibidor de la cinasa PIM que comprende el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

(Punto 14)

Un agente terapéutico para la esclerosis múltiple, artritis reumatoide, alergia alimentaria, asma, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, dermatitis atópica, síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad alérgica de las vías respiratorias, granulomatosis por poliangiitis eosinofílica, síndrome hipereosinofílico, corioamnionitis, espondilitis anquilosante, miastenia gravis, psoriasis, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, glioma, osteosarcoma, cáncer de vejiga, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma de células T,

cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, linfoma de Hodgkin, tumor mieloproliferativo, adenoides carcinoma, sarcoma de Ewing, leucemia de células T adultas, mesotelioma, leucemia promielocítica aguda, coriocarcinoma, liposarcoma, neuroblastoma, seminoma, linfoma linfoblástico, infección por virus de Epstein-Barr, síndrome hemofagocítico en el cual se sabe que está involucrado el virus de Epstein-Barr, influenza, hepatitis C, salmonelosis, infección por herpesvirus, infección vaginal por tricomonas, infección humana ehrlichiosis granulocítica, anemia aplásica, aterosclerosis, hipertensión pulmonar, diabetes, agrandamiento de la próstata o enfermedad de Alzheimer en todas las cuales está involucrada la cinasa PIM, el agente terapéutico que comprende el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con cualquiera de los puntos 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato del mismo, tal como ingrediente activo.

EFECTOS VENTAJOSOS DE LA INVENCIÓN

El compuesto de la fórmula [1] o su sal farmacéuticamente aceptable, o el solvato del mismo, tiene un efecto inhibidor de la cinasa PIM y, por tanto, es útil como agente terapéutico para enfermedades en las que están implicadas las cinasas PIM (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, etc.)

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

El significado de cada término como se usa en este

documento se describe a continuación. A menos que se especifique lo contrario, cada término se usa con el mismo significado cuando se usa solo o en combinación con otros términos.

"Átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

Los ejemplos de "alquilo" incluyen alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 8 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alquilo" incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, sec-pentilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, terc-pentilo, 2-metilbutilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, 1-etilbutilo, isohexilo, neohexilo, 1,1-dimetilbutilo, texilo, 2-etilbutilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, isoheptilo, n-octilo e isooctilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene uno o más dobles enlaces en cualquier posición y que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 8 átomos de carbono, más preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 10 átomos de carbono. átomos. Los ejemplos específicos de "alquenilo" incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo,

isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo y hexadienilo.

Los ejemplos de restos alquilo de "monoalquilamino", "alquilsulfonilo" y "alquilcarbonilo" incluyen el mismo "alquilo" que se ha descrito anteriormente.

"Amino" se refiere a $-NH_2$.

"Monoalquilamino" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un grupo amino se reemplaza por el "alquilo" anterior. Los ejemplos específicos de "monoalquilamino" incluyen metilamino, etilamino e isopropilamino.

"Hidroxialquilo" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono del "alquilo" anterior se reemplaza por un grupo hidroxi. Los ejemplos específicos de "hidroxialquilo" incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo y 2-hidroxipropilo.

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono del "alquilo" anterior se reemplaza por un grupo amino. Los ejemplos específicos de "aminoalquilo" incluyen aminometilo, 1-aminoetilo, 2-aminoetilo, 1-aminopropilo, 2-aminopropilo y 3-aminopropilo.

"Alquilamino sustituido con un grupo carbocíclico no aromático" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno

unido a un átomo de carbono del alquilo o alquilamino se reemplaza por un grupo carbocíclico no aromático descrito a continuación. Los ejemplos de "alquilamino sustituido con un grupo carbocíclico no aromático" incluyen metilamino sustituido con ciclopropilo.

"Hidroxialquilamino" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un grupo amino se reemplaza por el "hidroxialquilo" anterior.

"Alquilcarbonilo" significa un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de "alquilcarbonilo" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo y hexilcarbonilo.

"Monohaloalquilo" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno del "alquilo" anterior se reemplaza por el "halógeno" anterior. Los ejemplos específicos de "monohaloalquilo" incluyen fluorometilo, clorometilo y fluoroetilo.

"Dihaloalquilo" se refiere a un grupo en donde dos átomos de hidrógeno del "alquilo" anterior se reemplazan por los "halógenos" anteriores. Los ejemplos específicos de "dihaloalquilo" incluyen difluorometilo, diclorometilo y difluoroetilo.

"Trihaloalquilo" se refiere a un grupo en donde tres

átomos de hidrógeno del "alquilo" anterior se reemplazan por los "halógenos" anteriores. Los ejemplos específicos de "trihaloalquilo" incluyen trifluorometilo, triclorometilo y trifluoroetilo.

"Trihaloalquilamino" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido al átomo de nitrógeno de un grupo amino se reemplaza por el "trihaloalquilo" anterior. Los ejemplos específicos de "trihaloalquilamino" incluyen trifluorometilamino y trifluoroetilamino.

"Alcoxi" se refiere a un grupo en donde el "alquilo" anterior está unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos de "alcoxi" incluyen alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alcoxi" incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi, n-heptiloxi y n-octiloxi.

"Aminoalcoxi" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono del "alcoxi" se reemplaza por un grupo amino. Los ejemplos específicos de "aminoalcoxi" incluyen aminometilo, 1-aminoetilo, aminometoxi, 2-aminoetoxi y 3-aminopropoxi.

"Alcoxicarbonilo" se refiere a un grupo en donde el "alcoxi" anterior está unido a un grupo carbonilo. Los ejemplos de "alcoxicarbonilo" incluyen metoxicarbonilo,

etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, sec-butoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.

Los ejemplos de restos alcoxi de "alcoxicarbonilo", "alcoxicarbonilamino", "alcoxicarbonilaminoalquilo" y "alcoxiimino" incluyen el mismo "alcoxi" que se ha descrito anteriormente.

Los ejemplos de "alquileno" incluyen un alquileno que tiene un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alquileno" incluyen metileno, etileno y propileno.

Los ejemplos de "alquenileno" incluyen un alquileno que tiene un grupo hidrocarburo divalente lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "alquenileno" incluyen vinileno, propenileno, butenileno y pentenileno.

"Alquinileno" incluye un grupo hidrocarburo divalente lineal que tiene uno o más triples enlaces en cualquier posición y que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6 átomos de carbono, y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono. Estos grupos pueden tener además un doble enlace en cualquier posición. Los ejemplos de "alquinileno" incluyen etinileno, propinileno, butinileno, pentinileno y hexinileno.

"Oxo" se refiere a oxígeno de doble enlace (=O).

"Imino" se refiere a un grupo atómico divalente (=NH) obtenido al eliminar dos átomos de hidrógeno del amoníaco (NH_3).

"Alcoxiimino" se refiere a un grupo en donde un átomo de hidrógeno del "imino" anterior se reemplaza por el "alcoxi" anterior. Los ejemplos específicos de "alcoxiimino" incluyen metoxiimino, 2-etoxiimino y 3-propoxiimino.

Los ejemplos de "grupo carbocíclico" incluyen un grupo hidrocarburo saturado que es un grupo monocíclico a tricíclico y tiene de 3 a 20 átomos de carbono, e incluyen grupos carbocíclicos aromáticos y grupos carbocíclicos no aromáticos.

Los ejemplos de "grupo carbocíclico aromático" incluyen un grupo hidrocarburo aromático que es un grupo monocíclico a tricíclico y tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "grupo carbocíclico aromático" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo, 9-antrilo, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo y 10-fenantrilo. Entre ellos, se prefiere el fenilo.

Los ejemplos de "grupo carbocíclico no aromático" incluyen un grupo hidrocarburo no aromático cíclico que es un grupo monocíclico a tricíclico. Los ejemplos específicos de "grupo carbocíclico no aromático" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y

ciclooctilo.

El "grupo carbocíclico no aromático" anterior puede ser un grupo hidrocarbonado con puente. Los ejemplos del grupo hidrocarbonado con puente incluyen

biciclo[2.2.1]heptanilo (por ejemplo, biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, biciclo[2.2.1]heptan-7-ilo,),

biciclo[1.1.1]pentanilo (por ejemplo, biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, biciclo[1.1.1]pentan-2-ilo),

biciclo[4.1.0]heptanilo (por ejemplo, biciclo[4.1.0]heptan-1-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-2-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-3-ilo, biciclo[4.1.0]heptan-7-ilo),

biciclo[2.2.2]octanilo (por ejemplo, biciclo[2.2.2]octan-1-ilo, biciclo[2.2.2]octan-2-ilo),

biciclo[3.1.1]heptanilo (por ejemplo, biciclo[3.1.1]heptan-1-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-2-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, biciclo[3.1.1]heptan-6-ilo), o

cuban-1-ilo.

El "grupo carbocíclico no aromático" anterior puede ser un grupo espirocíclico. Los ejemplos del grupo espirocíclico incluyen

espiro[3.3]heptanilo (por ejemplo, espiro[3.3]heptan-1-ilo, espiro[3.3]heptan-2-ilo),

espiro[4.4]nonanilo (por ejemplo, espiro[4.4]nonan-1-ilo, espiro[4.4]nonan-2-ilo),

espiro[5.5]undecanilo (por ejemplo, espiro[5.5]undecan-1-ilo, espiro[5.5]undecan-2-ilo, espiro[5.5]undecan-3-ilo), o

espiro[2.5]octanilo (por ejemplo, espiro[2.5]octan-1-ilo, espiro[2.5]octan-4-ilo, espiro[2.5]octan-5-ilo, espiro[2.5]octan-6-ilo).

Los ejemplos de "grupo heterocíclico aromático" incluyen un anillo aromático que es monocíclico a tricíclico, tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre como átomos constituyentes, y tiene de 6 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos específicos de "grupo heterocíclico aromático" incluyen

furilo (por ejemplo, 2-furilo, 3-furilo),

tienilo (por ejemplo, 2-tienilo, 3-tienilo),

pirrolilo (por ejemplo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo),

imidazolilo (por ejemplo, 1-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo),

pirazolilo (por ejemplo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo),

triazolilo (por ejemplo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-4-ilo),

tetrazolilo (por ejemplo, 1-tetrazolilo, 2-tetrazolilo, 5-tetrazolilo),

oxazolilo (por ejemplo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo),

isoxazolilo (por ejemplo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo),

oxadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo),

tiazolilo (por ejemplo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo),

tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo),

isotiazolilo (por ejemplo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo, 5-isotiazolilo),

piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo),

piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo),

pirimidinilo (por ejemplo 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo),

pirazinilo (por ejemplo, 2-pirazinilo),

benzotiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-benzotiadiazol-4-ilo, 1,2,3-benzotiadiazol-5-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-4-ilo, 2,1,3-benzotiadiazol-5-ilo),

benzotiazolilo (por ejemplo, benzotiazol-2-ilo, benzotiazol-4-ilo, benzotiazol-5-ilo, benzotiazol-6-ilo, benzotiazol-7-ilo),

indolilo (por ejemplo, indol-3-ilo, indol-4-ilo,

indol-5-ilo, indol-6-ilo, indol-7-ilo),

benzotiofenilo (por ejemplo, 1-benzotiofen-2-ilo, 1-benzotiofen-3-ilo, 1-benzotiofen-4-ilo, 1-benzotiofen-5-ilo, 1-benzotiofen-6-ilo, 1-benzotiofen-7-ilo),

1,1-dioxo-1-benzotiofenilo (por ejemplo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-2-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-3-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-4-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-5-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-6-ilo, 1,1-dioxo-1-benzotiofen-7-ilo),

quinolilo (quinolin-2-ilo, quinolin-3-ilo, quinolin-4-ilo, quinolin-5-ilo, quinolin-6-ilo, quinolin-7-ilo, quinolin-8-ilo), o

1,3-benzoxazol-2-ilo.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico no aromático" incluyen un grupo cíclico no aromático monocíclico o policíclico que tiene uno o más heteroátomos idénticos o diferentes seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre dentro de un anillo de los mismos. Los ejemplos específicos de "grupo heterocíclico no aromático" incluyen

oxetanilo (por ejemplo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo),

azetidinilo (por ejemplo, 2-azetidinilo, 3-azetidinilo),

tetrahidropiranilo (por ejemplo, 2-tetrahidropiranilo, 3-tetrahidropiranilo, 4-

tetrahidropiranilo),

1,4-dioxanilo (por ejemplo, 1,4-dioxan-2-ilo),

1,3-dioxanilo (por ejemplo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo),

pirrolidinilo (por ejemplo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo),

piperidinilo (por ejemplo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo),

piperazinilo (por ejemplo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 3-piperazinilo),

azepanilo (por ejemplo, 1-azepanilo, 2-azepanilo, 3-azepanilo, 4-azepanilo),

azocanilo (por ejemplo, 1-azocanilo, 2-azocanilo, 3-azocanilo, 4-azocanilo, 5-azocanilo),

homopiperidinilo (por ejemplo, 2-homopiperidinilo, 3-homopiperidinilo, 4-homopiperidinilo),

morfolinilo (por ejemplo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo),

tiomorfolinilo (por ejemplo, 2-tiomorfolinilo, 3-tiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo), o

tetrahidrofurilo (2-tetrahidrofurilo, 3-tetrahidrofurilo).

El "grupo heterocíclico no aromático" anterior puede ser un grupo cíclico con puente. Los ejemplos del grupo cíclico con puente incluyen

3-azabiciclo[3.2.1]octanilo (por ejemplo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-1-ilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-2-ilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-ilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-6-ilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo),

quinuclidinilo (por ejemplo, quinuclidin-2-ilo, quinuclidin-3-ilo, quinuclidin-4-ilo), o

6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptanilo (por ejemplo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-ilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-ilo, 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-7-ilo).

El "grupo heterocíclico no aromático" anterior puede ser un grupo espirocíclico. Los ejemplos del grupo espirocíclico incluyen

6-azaespiro[2.5]octan-1-ilo (por ejemplo, 6-azaespiro[2.5]octan-1-ilo, 6-azaespiro[2.5]octan-4-ilo, 6-azaespiro[2.5]octan-5-ilo),

3,9-dazaespiro[5.5]undecan-1-ilo (por ejemplo, 3,9-dazaespiro[5.5]undecan-1-ilo, 3,9-dazaespiro[5.5]undecan-2-ilo, 3,9-dazaespiro[5.5]undecan-3-ilo),

2,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-ilo (por ejemplo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-1-ilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-2-ilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-5-ilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-6-ilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-ilo)

7-azaespiro[3.5]nonanilo (7-azaespiro[3.5]nonan-1-

ilo, 7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilo, 7-azaespiro[3.5]nonan-5-ilo, 7-azaespiro[3.5]nonan-6-ilo), o

2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptanilo (2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-3-ilo, 2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-7-ilo).

A continuación, se describe cada símbolo de la fórmula [1].

X^1 en la fórmula [1]es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno. Se prefiere un átomo de carbono.

Cuando X^1 es un átomo de carbono, R^1 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, alquenilo, un grupo carbocíclico no aromático, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi, dihaloalcoxi, trihaloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano, un grupo carbocíclico aromático o un grupo aromático grupo heterocíclico. Se prefieren un átomo de halógeno, alquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, alcoxi, dihaloalcoxi, alquilsulfonilo, ciano y trihaloalcoxi, un átomo de halógeno, trihaloalquilo, dihaloalcoxi y trihaloalcoxi son más preferidos, y se prefieren más un átomo de halógeno, trihaloalquilo y alquiloxi.

Como "átomo de halógeno" para R^1, se prefieren un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor, y se prefieren más un átomo de cloro y un átomo de flúor.

Como "alquilo" para R^1, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquenilo" para R^1, se prefiere el alquenilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono.

Como "grupo carbocíclico no aromático" para R^1, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

Como "dihaloalquilo" para R^1, se prefiere el dihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "trihaloalquilo" para R^1, se prefiere el trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alcoxi" para R^1, se prefiere el alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "dihaloalcoxi" para R^1, se prefiere el dihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "trihaloalcoxi" para R^1, se prefiere el trihaloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquilsulfonilo" para R^1, se prefiere el alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "grupo carbocíclico aromático" para R^1, se prefiere el fenilo.

Como "grupo heterocíclico aromático" para R^1, se prefiere piridilo.

R^2 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, un grupo carbocíclico no aromático, trihaloalquilo,

trihaloalcoxi, pentafluorosulfanilo (SF_5), ciano, amino o nitro. Se prefieren un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo, trihaloalquilo, trihaloalcoxi, amino y nitro, y son más preferidos un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno y trihaloalquilo.

Como "átomo de halógeno" para R^2, se prefieren un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de flúor.

Como "alquilo" para R^2, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "grupo carbocíclico no aromático" para R^2, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

Como "trihaloalquilo" para R^2, se prefiere el trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

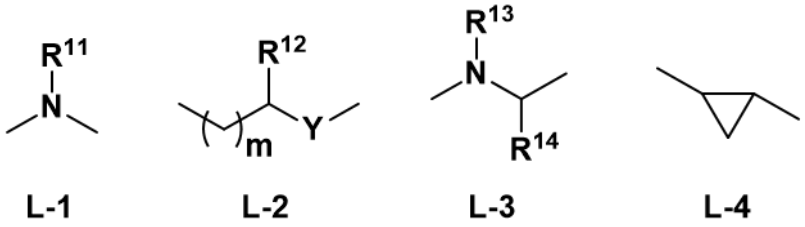
Como "alquilo" para R^3, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

X^4 es un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

Cuando X^4 es un átomo de carbono, R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo.

Como "alquilo" para R^4, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

L es un enlace, un alquileno, un alquenileno, un alquinileno o un grupo representado por L-1, L-2, L-3 o L-4:



L-1 L-2 L-3 L-4

en donde el enlace del lado izquierdo de cada grupo está unido a A en la fórmula [1], el enlace del lado derecho de cada grupo está unido a un anillo B en la fórmula [1], R^{11}, R^{13} y R^{14} son cada uno un átomo de hidrógeno o alquilo, R^{12} es un átomo de hidrógeno, alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo o trihaloalquilo, e Y es O, S o $-NR^{15}-$ (R^{15} es un átomo de hidrógeno o alquilo y m es 0, 1 o 2).

Como "alquileno" para L, se prefiere un alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquenileno" para L, se prefiere un alquenileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Como "alquinileno" para L, se prefiere un alquinileno lineal o ramificado que tenga de 2 a 6 átomos de carbono.

R^{11} para L-1 es un átomo de hidrógeno o alquilo.

Como "alquilo" para R^{11}, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

R^{12} para L-2 es un átomo de hidrógeno, alquilo, monohaloalquilo, dihaloalquilo o trihaloalquilo.

Como "alquilo" para R^{12}, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "monohaloalquilo" para R^{12}, se prefiere el

monohaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "dihaloalquilo" para R^{12}, se prefiere el dihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "trihaloalquilo" para R^{12}, se prefiere el trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

m para L-2 es 0, 1 o 2. Se prefieren 0 y 1.

Y para L-2 es O, S o $-NR^{15}-$ y R^{15} es un átomo de hidrógeno o alquilo.

R^{13} para L-3 es un átomo de hidrógeno o alquilo.

R^{13} es un átomo de hidrógeno o alquilo.

Como "alquilo" para R^{13}, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquilo" para R^{14}, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático, un grupo heterocíclico aromático o 1,3-dioxa-2-ilo.

Como aminoalquilamino para A, se prefiere aminoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono.

Como grupo heterocíclico no aromático para A, se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, azocanilo, 1,3-dioxanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 6-azaespiro[2.5]octanilo, 3,9-diazaespiro[5.5]undecanilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonanilo, 7-

azaespiro[3.5]nonanilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octanilo y 2-azaespiro[3.3]heptanilo.

Como grupo carbocíclico no aromático para A, se prefieren ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[1.1.1]pentanilo, cuban-1-ilo y espiro[3.3]heptanilo.

Como grupo carbocíclico aromático para A, se prefiere fenilo.

Como grupo heterocíclico aromático para A, se prefiere piridilo.

El grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados del grupo que consiste en lo siguiente (1) a (8):

(1) amino,

(2) alquilo,

(3) aminoalquilo,

(4) alquilo sustituido con amino e hidroxi,

(5) halógeno,

(6) alquilcarbonilo y

(7) alcoxicarbonilo.

Como sustituyente con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con amino e hidroxi, un se prefieren halógeno y

monoalquilamino que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquilo" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como resto alquilo del "aminoalquilo" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como resto alquilo del "alquilo sustituido con amino e hidroxi" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como resto alquilo del "monoalquilamino" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como resto alquilo del "alquilcarbonilo" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como resto alcoxi del "alcoxicarbonilo" con el que el grupo heterocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El grupo carbocíclico no aromático para A está

opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en lo siguiente (1) a (15):

(1) amino,

(2) alquilo,

(3) alquilamino sustituido con un grupo carbocíclico no aromático,

(4) trihaloalquilamino,

(5) alquilo sustituido con hidroxi,

(6) aminoalquilo,

(7) hidroxi,

(8) monoalquilamino,

(9) hidroxialquilamino,

(10) alcoxicarbonilo,

(11) carboxilo,

(12) carbamoilo,

(13) acetamida (Me-C(=O)-NH-),

(14) piperazinilo y

(15) alquilamino.

Como sustituyente con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefieren amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi y monoalquilamino de 1 a 6 átomos de carbono.

Como "alquilo" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el

alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como grupo carbocíclico no aromático del "alquilo sustituido con un grupo carbocíclico no aromático" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

Como alquilo del "trihaloalquilamino" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alquilo del "alquilo sustituido con hidroxi" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alquilo del "aminoalquilo" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alquilo del "monoalquilamino" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alquilo del "hidroxialquilamino" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alcoxi del "alcoxicarbonilo" con el que el grupo carbocíclico no aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

El grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en lo siguiente (1) a (4):

(1) aminoalquilo,

(2) aminoalcoxi,

(3) alcoxi sustituido con piperidinilo, y

(4) alcoxicarbonilaminoalquilo.

Como alquilo del "alquilo sustituido con amino" con el que el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alcoxi del "alcoxi sustituido con amino" con el que el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alcoxi del "alcoxi sustituido con piperidinilo" con el que el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como alcoxi del "alcoxicarbonilaminoalquilo" con el que el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de

carbono.

Como alquilo del "alcoxicarbonilaminoalquilo" con el que el grupo carbocíclico aromático para A está opcionalmente sustituido, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

A y L se seleccionan de cualquiera de los siguientes casos (a) a (h):

(a) cuando L es un enlace,

A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático o un grupo heterocíclico aromático,

(b) cuando L es un alquileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático,

(c) cuando L es un alquenileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático,

(d) cuando L es un alquinileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático,

(e) cuando L es L-1,

A es un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático o un grupo carbocíclico aromático,

(f) cuando L es L-2,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático,

(g) cuando L es L-3,

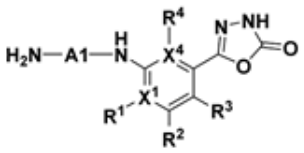
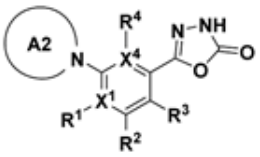
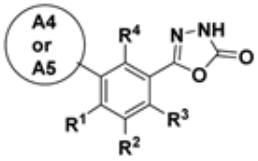
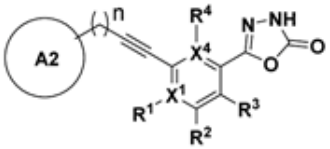
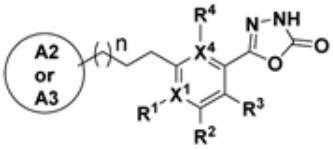
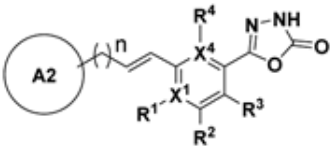
A es un grupo heterocíclico no aromático y

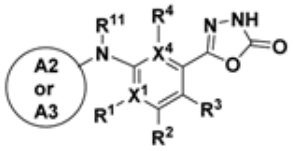
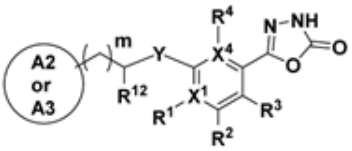
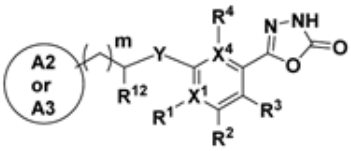
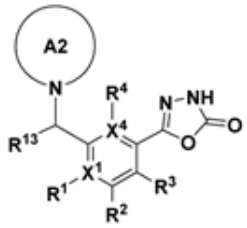
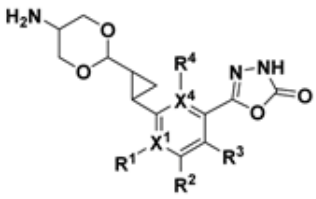
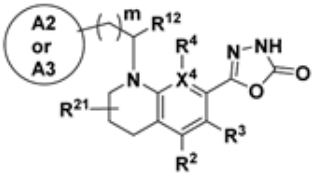
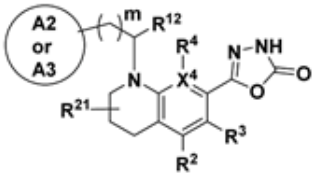
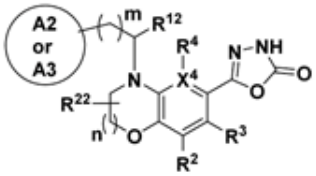
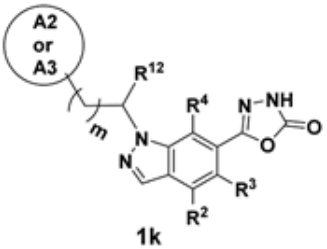
(h) cuando L es L-4,

A es 1,3-dioxa-2-ilo sustituido con un grupo amino.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos que se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1

Proceso de preparación a-1	Proceso de preparación a-2	Proceso de preparación a-3
 **1a-1**	 **1a-2**	 **1a-3**
Proceso de preparación b	**Proceso de preparación c**	**Proceso de preparación d**
 **1b**	 **1c**	 **1d**

Proceso de preparación e	Proceso de preparación f-1	Proceso de preparación f-2
 1e	 1f-1 (Y = S) 1f-2 (Y = NR^{15})	 1f-3 (Y = O)
Proceso de preparación g	**Proceso de preparación h**	**Proceso de preparación i-1**
 1g	 1h	 1i-1 (R^{21} = oxo) 1i-2 (R^{21} = alquiloxima)
Proceso de preparación i-2	**Proceso de preparación 1j**	**Proceso de preparación 1k**
 1i-3 (R^{21} = H)	 1j	 1k

(en la tabla, X^1, X^2, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{22}, Y, m y n son como se definieron anteriormente, A1 es alquilo y es como se define para el alquilo del "aminoalquilamino". A2 es un grupo heterocíclico no aromático, A3 es un grupo carbocíclico no aromático, A4 es un grupo heterocíclico aromático y A5 es un grupo carbocíclico aromático. El "A2 o A3" representa un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático, el "A4 o A5" representa un grupo heterocíclico aromático o un grupo carbocíclico aromático, y el "A2 o A3 o

A5" representa un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático o un grupo carbocíclico aromático.)

En un compuesto 1a-1, como alquilo de aminoalquilamino para A1, se prefiere el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefieren más aminopropilamino, aminobutilamino, aminopentilamino, aminohexilamino y aminohexan-2-ilamino. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefieren un átomo de halógeno, trihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono y trihaloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere más el trihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1a-2, como A2, se prefieren los grupos heterocíclicos no aromáticos, y entre ellos, se prefieren piperidinilo, piperazinilo, 3,9-dazaespiro[5.5]undecan-3-ilo y 2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-ilo. Como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático para A2 está opcionalmente sustituido, se prefieren amino, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxicarbonilo de 1 a 6 átomos de carbono. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono, y como R^1, se prefieren alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un halógeno y trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Además, R^1 y R^2 pueden combinarse con átomos adyacentes para formar un anillo de indazol, y estas realizaciones también son realizaciones preferidas. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1a-3, como grupo carbocíclico aromático para A5, se prefiere fenilo, y como grupo heterocíclico aromático para A4, se prefiere piridilo. Como grupo con el que el grupo carbocíclico aromático para A4 está opcionalmente sustituido, aminoalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, aminoalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y sustituido con piperidinilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefieren alcoxicarbonilaminoalquilo que es alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y como grupo con el que el grupo heterocíclico aromático para A5 está opcionalmente sustituido, se prefiere piperazinilo. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono, y como R^1, se prefieren un halógeno y trihaloalquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1b, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefiere piperidinilo. Como X^1, se

prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1c, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefieren piperidinilo y 1,3-dioxanilo, y como grupo carbocíclico no aromático para A3, es un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros preferido, y el ciclohexilo es más preferido. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1d, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefiere piperidinilo. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1e, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefieren piperidinilo, 6-azaespiro[2.5]octan-1-ilo y 7-azaespiro[3.5]nonan-1-ilo, y

como grupo no aromático Se prefieren un grupo carbocíclico para A3, un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros y espiro[3.3]heptanilo, y son más preferidos ciclohexilo y espiro[3.3]heptanilo. Como grupo carbocíclico aromático para A5, se prefiere el fenilo.

En un compuesto 1e, como grupo con el que el grupo heterocíclico no aromático para A2 está opcionalmente sustituido, se prefieren de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en amino, aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e hidroxi.

En un compuesto 1e, como grupo con el que el grupo carbocíclico aromático para A5 está opcionalmente sustituido, se prefiere aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

En el compuesto 1e, como X^1, se prefiere un átomo de carbono, y como R^1, se prefieren un halógeno, trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y trihaloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1f-1, como A3, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros. Como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido, se prefiere amino. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se

prefiere trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En un compuesto 1f-2, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 7-azaespiro[3.5]nonan-2-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, azepanilo, azocanilo y tetrahidropiranilo, 3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-6-ilo, pirrolidinilo y piperidinilo son más preferidos, y se prefiere además piperidinilo. Como grupo carbocíclico no aromático para A3, un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros, se prefieren biciclo[1.1.1]pentan-1-ilo, cuban-1-ilo y biciclo[2.2.1]heptan-1-ilo, y se prefieren más ciclobutilo y ciclohexilo.

En el compuesto 1f-2, como grupo con el que el grupo heterocíclico no aromático para A2 está opcionalmente sustituido, se prefieren un átomo de halógeno y un alquilo que tenga de 1 a 6 átomos de carbono.

En el compuesto 1f-2, como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático para A3 está opcionalmente sustituido, se prefieren de 1 a 3 grupos seleccionados del grupo que consiste en amino, aminoalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, hidroxi y alquilo.

En el compuesto 1f-2, como X^1, se prefiere un átomo de carbono. Como R^1, un átomo de halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, dihaloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, trihaloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefieren alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un átomo de halógeno, dihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, trihaloalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, dihaloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y trihaloalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono son más preferidos, y se prefieren adicionalmente un átomo de halógeno, trihaloalquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y trihaloalcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como R^2, se prefieren un átomo de hidrógeno y un átomo de halógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como m, se prefieren 0 y 1, y 0 es más preferido. Como R^{12}, se prefieren un átomo de hidrógeno y un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se prefiere más el alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y se prefiere adicionalmente el alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

En un compuesto 1f-3, como A3, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros. Como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido, se prefiere

amino. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En el compuesto 1f-3, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefieren pirrolidinilo, piperidinilo y piperazinilo, y se prefiere más piperidinilo. Como grupo carbocíclico no aromático para A3, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros. Se prefieren más ciclobutilo y ciclohexilo, y se prefiere adicionalmente ciclohexilo.

En el compuesto 1f-3, como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático para A2 está opcionalmente sustituido, se prefieren amino y piperazinilo.

En un compuesto 1g, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefiere piperidinilo, y como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático para A2 está opcionalmente sustituido, se prefiere acetilo. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de halógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En los compuestos 1i-1 y 1i-2, como grupo heterocíclico no aromático para A2, se prefiere piperidinilo, y como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático para

A2 está opcionalmente sustituido, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono es privilegiado. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere trihaloalquilo. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

En A de un compuesto 1i-3, se prefiere un grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros. Como grupo con el que el grupo carbocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros está opcionalmente sustituido, se prefiere amino. Como X^1, se prefiere un átomo de carbono y como R^1, se prefiere un átomo de halógeno. Como R^2, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como R^3, se prefiere un átomo de hidrógeno. Como X^4, se prefiere un átomo de carbono y como R^4, se prefiere un átomo de hidrógeno.

El compuesto de la presente invención se puede preparar a partir de un compuesto conocido o un intermediario fácilmente sintetizable, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente método, los ejemplos descritos a continuación o un método conocido. En la preparación del compuesto de la presente invención, en el caso de que un material de partida tenga un sustituyente que afecte a la reacción, la reacción se lleva a cabo generalmente después de proteger el material de partida con un grupo protector adecuado de antemano mediante un método conocido. El grupo protector puede eliminarse

mediante un método conocido después de la reacción.

El compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con la presente invención puede usarse tal cual para productos farmacéuticos, y también puede usarse en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, o solvato de la sal de acuerdo con un método conocido. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácidos orgánicos como ácido acético, ácido málico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido p-toluensulfónico, ácido bencensulfónico y ácido metansulfónico, sales con metales alcalinos como litio, potasio y sodio, sales con metales alcalinotérreos como magnesio y calcio, y sales con bases orgánicas como sales de amonio. Estas sales pueden formarse mediante métodos bien conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se puede preparar una sal de hidrocloruro del compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de la presente invención disolviendo el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona de acuerdo con la presente invención en una solución de cloruro de hidrógeno en alcohol, una solución de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano, una solución de cloruro de hidrógeno en ciclopentil metil éter o una solución de cloruro de hidrógeno

en éter dietílico.

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden tener un carbono asimétrico, y los respectivos estereoisómeros y mezclas de los mismos están todos incluidos en la presente invención. Los estereoisómeros se pueden preparar, por ejemplo, mediante resolución óptica a partir de su racemato de acuerdo con un método conocido usando un ácido ópticamente activo (por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido 10-alcanforsulfónico, etc.), usando su basicidad, o usando un compuesto ópticamente activo preparado de antemano como material de partida. Además, los estereoisómeros también se pueden preparar mediante resolución óptica usando una columna quiral o mediante síntesis asimétrica.

La fórmula [1] de la presente invención no se limita a un isómero específico, sino que incluye todos los posibles isómeros y racematos.

Método de preparación para el compuesto de la presente invención

El Compuesto [1] de la presente invención y una sal del mismo se pueden preparar a partir de un compuesto conocido per se o un intermediario que se puede preparar fácilmente a partir del compuesto conocido, de acuerdo con el siguiente método, los Ejemplos descritos a continuación o un método conocido.

Si los solventes, reactivos y materiales de partida usados en cada paso en los siguientes métodos de preparación están disponibles comercialmente, los productos disponibles comercialmente se pueden usar tal cual. Además, el compuesto obtenido o el material de partida usado en cada paso del siguiente método de preparación puede formar una sal y puede convertirse mediante un método conocido en otro tipo de sal o en una forma libre. Como alternativa, cuando el compuesto obtenido o el material de partida usado en cada paso del siguiente método de preparación es una forma libre, se puede convertir en una sal deseada mediante un método conocido. Los ejemplos de tales sales incluyen aquellas similares a las sales descritas anteriormente para el compuesto de la presente invención.

En la preparación del compuesto de la presente invención, cuando el material de partida tiene un sustituyente capaz de afectar la reacción, se puede introducir un grupo protector en estos sustituyentes mediante un método conocido de antemano, y el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo protector después de la reacción si es necesario. Para tal introducción de un grupo protector y eliminación del grupo protector, por ejemplo, las condiciones descritas en Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4a edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, “Protecting Groups”, 3ª edición, Thieme, 2005,

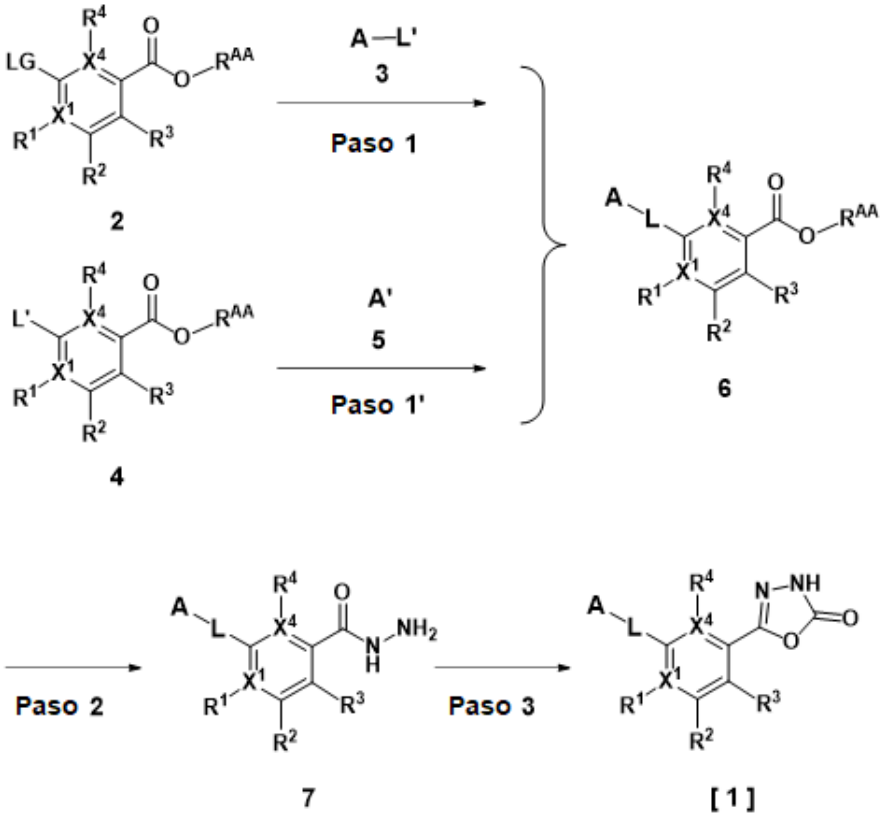
pueden seleccionarse y usarse según corresponda.

El compuesto obtenido en cada paso de los siguientes métodos de preparación puede aislarse o purificarse de acuerdo con un método convencional tal como extracción con solvente, concentración, destilación, sublimación, recristalización, reprecipitación, cromatografía y similares. Como alternativa, el compuesto también se puede usar en el siguiente paso como una mezcla de reacción o un producto crudo.

A menos que se especifique lo contrario, la reacción en cada paso en los siguientes métodos de preparación se lleva a cabo de acuerdo con métodos conocidos, por ejemplo, tales como los métodos descritos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2a Ed. por R. C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999; The Chemical Society of Japan, "Experimental Chemistry", 4a edición, Maruzen, 1992; L. Kuerti y B. Czako, "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", traducido por Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2006; y G. S. Zweifel y M.H. Nantz, "Modern Organic Synthesis: An Introduction", traducido por Tamejiro Hiyama, Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., 2009, o métodos de maneras similares a las descritas en los Ejemplos, de modo que estos métodos se modifiquen o combinen según sea apropiado.

El bosquejo del Compuesto [1] de la presente

invención es el siguiente.



2 4 6 7 [1]

en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, A y L son como se definieron anteriormente, A 'o L' representa un grupo que se convierte en A o L, respectivamente, después de la reacción, LG es un grupo saliente, los ejemplos de LG incluyen halógenos y trifluorometansulfonato, RAA es alquilo y los ejemplos de RAA incluyen metilo y etilo.

Es decir, el Compuesto 6, que es un intermediario del compuesto de la presente invención, se obtiene mediante una reacción entre el Compuesto 2 y el Compuesto 3 (Paso 1) o el Compuesto 4 y el Compuesto 5 (Paso 1'). Posteriormente, el resto éster del Compuesto 6 se convierte en el Producto

Hidrazida 7 (Paso 2), y luego se obtiene el Compuesto de 1,3,4-Oxadiazolona [1], que es el objetivo (Paso 3).

Específicamente, el Compuesto [1] de la presente invención está configurado con los siguientes (a) a (h) dependiendo de la combinación de A y L en la fórmula. Además, dependiendo del tipo de L, se pueden formar los anillos condensados representados por z-1, z-2 y z-3, y estos compuestos también se incluyen.

(a) cuando L es un enlace,

A es aminoalquilamino, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico aromático o un grupo heterocíclico aromático.

(b) cuando L es un alquileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático.

(c) cuando L es un alquenileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático.

(d) cuando L es un alquinileno,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático.

(e) cuando L es L-1,

A es un grupo heterocíclico no aromático, un grupo carbocíclico no aromático o un grupo carbocíclico aromático.

(f) cuando L es L-2,

A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático.

(g) cuando L es L-3.

A es un grupo heterocíclico no aromático.

(h) cuando L es L-4,

A es 1,3-dioxa-2-ilo sustituido con un grupo amino.

Más específicamente, los compuestos de la presente invención incluyen los compuestos mostrados en la Tabla 1 anterior.

Se describen los métodos de preparación para los compuestos respectivos en los anteriores (a) a (h) y z-1, z-2 y z-3, pero el método de preparación para el compuesto de la presente invención no se limita a lo siguiente ejemplos.

Los siguientes procesos de preparación se pueden llevar a cabo mediante los métodos que se describen a continuación.

Proceso de preparación a-1: un proceso de preparación en el caso en donde L es un enlace y A es aminoalquilamino (Compuesto 1a-1).

Proceso de preparación a-2: un proceso de preparación en el caso en donde L es un enlace y A es un grupo heterocíclico no aromático (Compuesto 1a-2).

Proceso de preparación a-3: un proceso de preparación en el caso en donde L es un enlace y A es un grupo carbocíclico

aromático o un grupo heterocíclico aromático (Compuesto 1a-3).

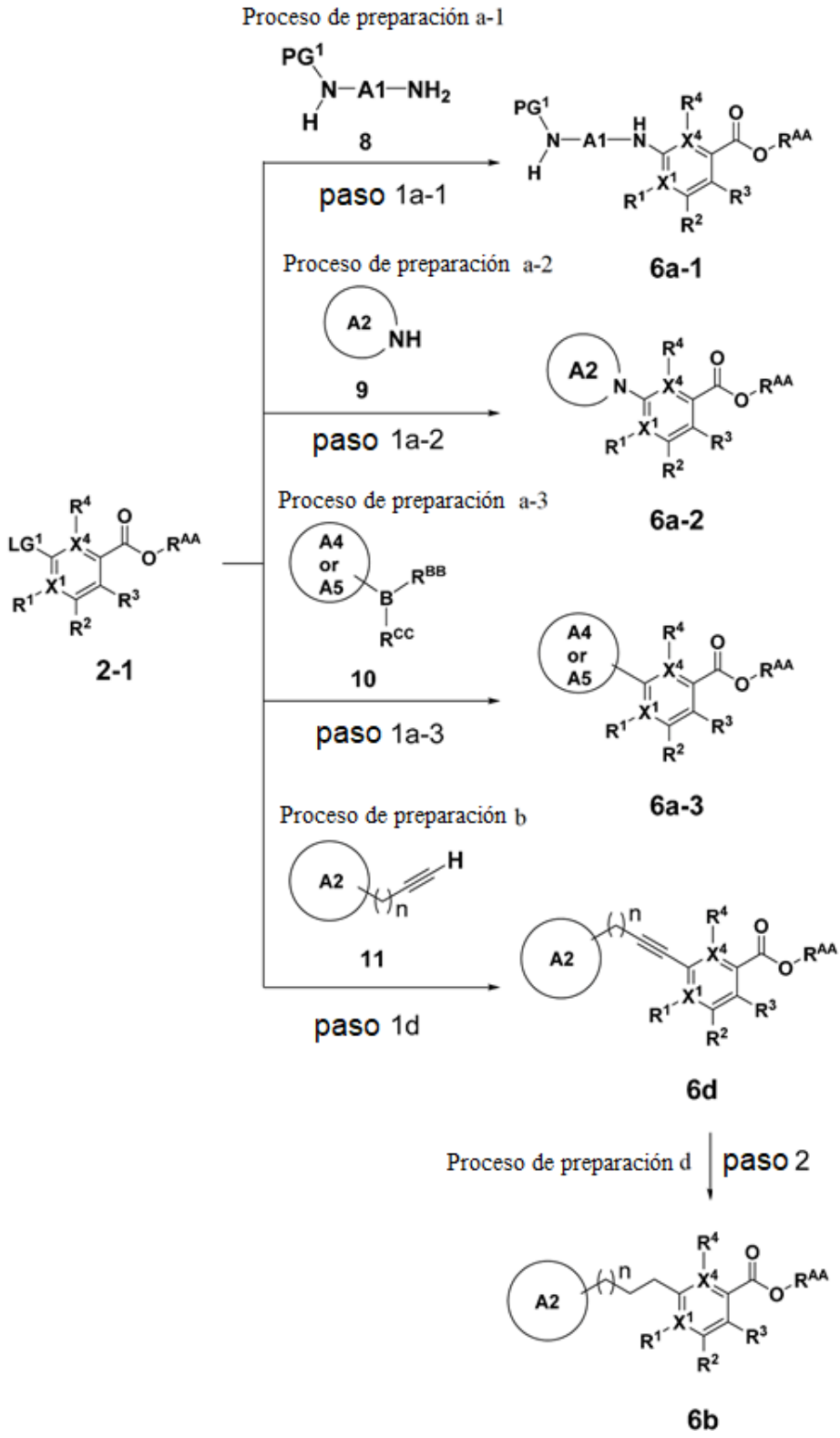
Proceso de preparación b: un proceso de preparación en el caso en donde L es un alquileno y A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático (Compuesto 1b).

Proceso de preparación c: un proceso de preparación en el caso en donde L es un alquenileno y A es un grupo heterocíclico no aromático (Compuesto 1c).

Proceso de preparación d: un proceso de preparación en el caso en donde L es un alquinileno y A es un grupo heterocíclico no aromático (Compuesto 1d).

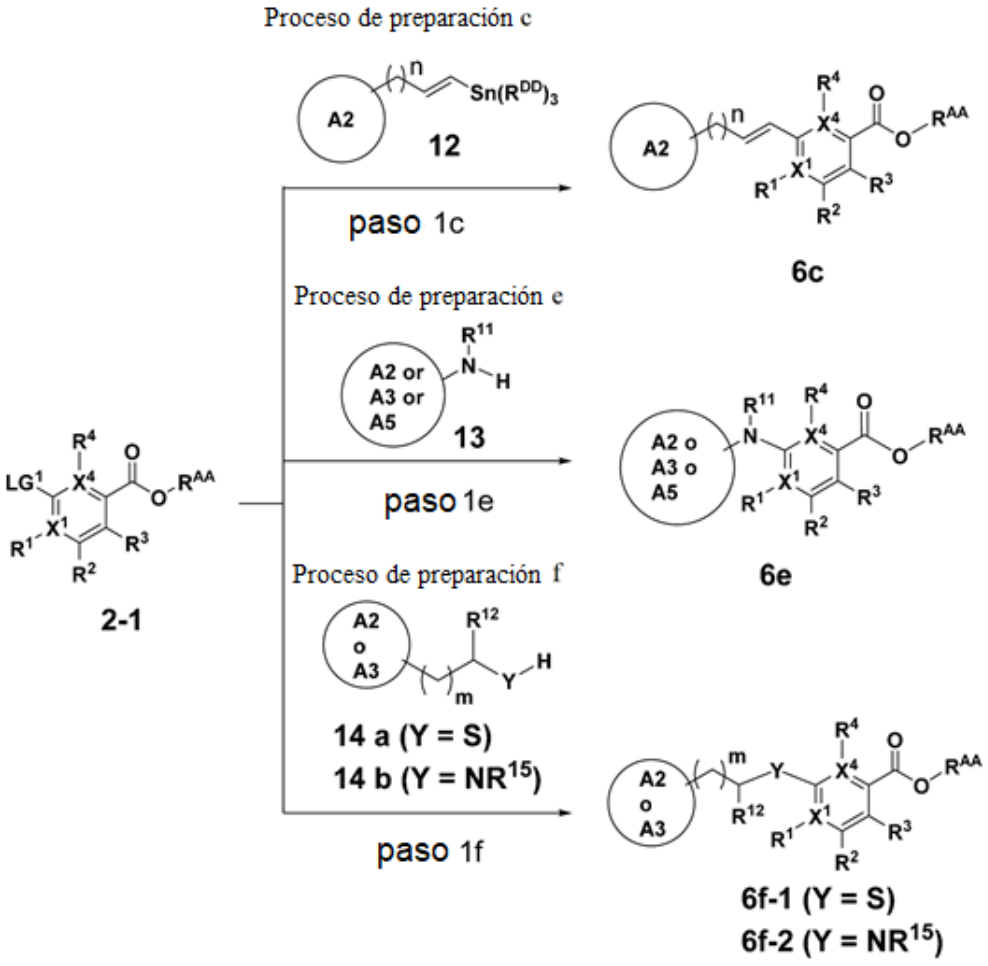
Proceso de preparación e: un proceso de preparación en el caso en donde L es L-1 y A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático (Compuesto 1e).

Proceso de preparación f-1: un proceso de preparación en el caso en donde L es L-2, A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático, e Y es S o -NR^{14}-(Compuesto 1f-1 o 1f-2).



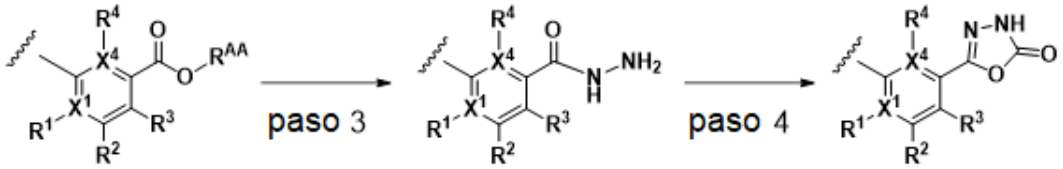
en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}, A1, A2, A3, A4,

A5, "A2 o A3", o "A4 o A5" son como se definió anteriormente, LG^1 es un grupo de partida, los ejemplos de LG^1 incluyen los mismos grupos que los del LG anterior, PG^1 es un grupo protector, los ejemplos de PG^1 incluyen t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo, R^{AA} es alquilo, los ejemplos de R^{AA} incluyen metilo y etilo, y R^{BB} y R^{CC} representan ambos un grupo hidroxi, o R^{BB} y R^{CC} se combinan para formar $-OC(CH_3)_2-C(CH_3)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, o $O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-$.



en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{14}, A1, A2, A3, A4, A5, "A2 o A3", "A2 o A3 o A5", LG^1 y R^{AA} son como se definen

arriba, R^{DD} es alquilo, y los ejemplos de R^{DD} incluyen metilo, etilo y n-butilo.



6a-1	6d
6a-2	6e
6a-3	6f-1
6b	6f-2
6c	6f-3

7a-1	7d
7a-2	7e
7a-3	7f-1
7b	7f-2
7c	7f-3

1a-1	1d
1a-2	1e
1a-3	1f-1
1b	1f-2
1c	1f-3

en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{14} y R^{AA} son como se definieron anteriormente.

Proceso de preparación a-1, Proceso de preparación a-2, Proceso de preparación a-3, Proceso de preparación b, Proceso de preparación c, Proceso de preparación e y Proceso de preparación f-1

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6a-1, 6a-2, 6a-3, 6c, 6d, 6e, 6f-1 o 6f-2 provocando una reacción de acoplamiento entre el Compuesto 2-1 y el siguiente compuesto, que es, compuesto 8 (Proceso de preparación a-1), compuesto 9 (Proceso de preparación a-2), compuesto 10 (Proceso de preparación a-3), compuesto 11 (Proceso de preparación b), compuesto 12 (Proceso de preparación c), compuesto 13 (Proceso de preparación e), Compuesto 14a (Proceso de preparación f) o Compuesto 14b (Proceso de preparación f), respectivamente, en presencia de un metal de transición como el paladio.

Esta reacción se puede llevar a cabo en las condiciones normalmente usadas en reacciones de acoplamiento que usan metales de transición. Ejemplos de reacciones de acoplamiento que usan metales de transición incluyen la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, la reacción de Stille, la reacción de acoplamiento de Sonogashira, la reacción de Heck y la reacción de acoplamiento de Buckwald et al.

Los ejemplos de reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura incluyen las reacciones en documentos tales como Suzuki et al., Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483, y se puede aplicar al Paso 1a-3 del Proceso de preparación a-3 anterior.

Los ejemplos de reacción de Stille incluyen las reacciones en documentos tales como Stille et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1986, 25, 508-524, y Stille et al., Org, Synthesys, 1990, 68, 116, y se puede aplicar al Paso 1c del Proceso de preparación c.

Los ejemplos de reacción de acoplamiento de Sonogashira incluyen las reacciones en documentos tales como Sonogashira et al., J. Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49 y Negishi et al., Chem. Rev., 2003, 103, 1979-2017, y se puede aplicar al Paso 1d del Proceso de preparación anterior b.

Los ejemplos de reacción de Heck incluyen las reacciones en documentos tales como Heck et al., Org. Synth., 2005, 81, 63-76, Heck et al., J. Org. Chem., 1972, 37, 2320-2322 y Beletskaya et al., Chem. Rev., 2000, 100, 3009-3066.

Los ejemplos de reacción de acoplamiento de Buckwald et al., Incluyen las reacciones en documentos tales como Buckwald et al., J. Am. Chem. Soc., 1994, 116, 7901-7902, Buckwald et al., Org. Synth., 2002, 78, 23-28 y Hartwig et al., Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1534-1544, y se puede aplicar al Paso 1a-1 del Proceso de preparación a-1 anterior, Paso 1a-2 del Proceso de preparación a-2 anterior, Paso 1e del Proceso de preparación anterior e, o el Paso 1f del Proceso de preparación anterior f.

La cantidad de Compuesto 8 a Compuesto 13, Compuesto 14a o Compuesto 14b que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 3 equivalentes molares para el Compuesto 2-1.

El catalizador organometálico usado en esta reacción no está particularmente limitado. Los ejemplos preferidos del catalizador organometálico incluyen catalizadores metálicos tales como aducto de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)bispaladio (en adelante, denominado "$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$"), tris(dibencilidenacetona)bispaladio (en adelante, denominado "$Pd_2(dba)_3$"), tetraquistrifenilfosfina paladio (en lo sucesivo, "$Pd(PF_3)_4$"), aducto de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio (II)•diclorometano (en adelante," $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$"), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (en adelante," $PdCl_2(PF_3)_2$"), [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]-

dicloropaladio (II) (en adelante, "$Pd(dtbpf)Cl_2$"), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II) (en adelante, "$PdCl_2(PCy_3)_2$"), acetato de paladio (II) (en adelante, denominado "$Pd(OAc)_2$") y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]níquel (II), y mezclas de estos catalizadores metálicos.

La cantidad de metal de transición que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 0.01 a 0.3 equivalentes molares al Compuesto 2-1.

En este paso, se puede usar una base o una sal según sea necesario. Los ejemplos de la base o la sal que se usará incluyen bases o sales tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato trisódico, fosfato tripotásico, soluciones de los mismos, trietilamina (en lo sucesivo, denominada como "TEA"), N,N-diisopropiletilamina (en lo sucesivo, denominada "DIPEA"), cloruro de litio y yoduro de cobre (I).

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 4 equivalentes molares al Compuesto 2-1.

En este paso, se puede usar un ligando adecuado según sea necesario. Ejemplos de ligandos que se pueden usar incluyen 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (en adelante, denominado "dppf"), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-

dimetilxanteno (en adelante, denominado "Xantphos"), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (en adelante, denominado "XPhos"), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (en adelante, denominado como "BINAP"), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropilbifenilo (en lo sucesivo, "RuPhos"), trifenilfosfina (en lo sucesivo, "PF_3") y triciclohexilfosfina (en lo sucesivo, "PCy_3").

La cantidad de ligando que se vaya a usar está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 5 equivalentes molares del metal de transición que se vaya a usar.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen: hidrocarburos tales como tolueno y xileno; éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (en lo sucesivo, denominado "THF") y dimetoxietano (en lo sucesivo, denominado "DME"); amidas tales como N,N-dimetilformamida (en lo sucesivo, "DMF"), N,N-dimetilacetamida (en lo sucesivo, "DMA") y N-metilpirrolidona (en lo sucesivo, "NMP"); alcoholes tales como etanol, 2-propanol y terc-butanol; agua; y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo

de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 2

Este paso es una reacción de reducción del triple enlace del Compuesto 6d para obtener el Compuesto 6b.

Esta reacción se lleva a cabo haciendo reaccionar el Compuesto 6d en presencia de un catalizador metálico y una fuente de hidrógeno bajo una presión de hidrógeno de 1 a 20 atm en un solvente inerte.

La reacción no está limitada siempre que sea un catalizador metálico que se usa normalmente para la reducción de enlaces de carbono insaturados, y los ejemplos de tales catalizadores metálicos incluyen catalizadores heterogéneos como paladio-carbono, negro de paladio, cloruro de paladio, hidróxido de paladio, rodio-carbono, óxido de platino, negro de platino, platino-paladio, níquel Raney y un complejo de paladio-carbono etilendiamina.

La cantidad de catalizador metálico que se vaya a usar está normalmente preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 0.001 a 1000 equivalentes al Compuesto 6d.

Los ejemplos de la fuente de hidrógeno incluyen

hidrógeno gaseoso y formiato de amonio.

En el caso en donde se use formiato de amonio como fuente de hidrógeno, la cantidad de formiato de amonio que se usará está usualmente preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 100 equivalentes al Compuesto 15d.

El solvente inerte que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente inerte incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME, amidas tales como DMF, DMA y NMP, alcoholes tales como etanol, 2-propanol y terc-butanol, agua y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 3

Este paso es un paso para convertir un éster del compuesto 6a-1, 6a-2, 6a-3, 6b, 6c, 6d, 6e, 6f-1 o 6f-2 en el compuesto hidrazida 7a-1, 7a-2, 7a-3, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f-1, 7f-2 o 7f-3 en presencia de hidrazina o una sal de hidrazina.

Los ejemplos de hidrazina o sal de hidrazina que se usará incluyen hidrazina monohidrato, hidrocloruro de hidrazina y sulfato de hidrazina.

La cantidad de hidrazina o sal de hidrazina que se vaya a usar está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 100 equivalentes molares del compuesto 6a-1, 6a-2, 6a-3, 6b, 6c, 6d, 6e o 6f-1.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME, amidas tales como DMF, DMA y NMP, alcoholes tales como etanol, 2-propanol y terc-butanol, agua y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 3

Este paso es un paso para convertir el compuesto de hidrazida 7a-1, 7a-2, 7a-3, 7b, 7c, 7d, 7e, 7f-1, 7f-2 o 7f-3

en el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona 1a-1, 1a-2, 1a-3, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f-1, 1f-2 o 1f-3, respectivamente, en presencia de una base y un reactivo carbonilo.

Los ejemplos del reactivo de carbonilación que se usará incluyen N,N'-carbonildiimidazol, trifosgeno, clorocarbonato de metilo y clorocarbonato de etilo.

La cantidad de reactivo de carbonilación que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del compuesto de hidrazida que es el material de partida.

Los ejemplos de la base que se usará incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato trisódico, fosfato tripotásico, soluciones de los mismos, TEA, DIPEA, piridina y 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del compuesto de hidrazida que es el material de partida.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME, amidas tales como DMF, DMA y NMP y sus solventes mezclados.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Cuando se introduce un grupo protector como en el Compuesto 1a'-1 a continuación, el compuesto objetivo se puede obtener eliminando el grupo protector si es necesario como se describe anteriormente. El grupo protector puede eliminarse con referencia a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o P.J. Kocienski, "Protecting Groups", tercera edición, Thieme, 2005.



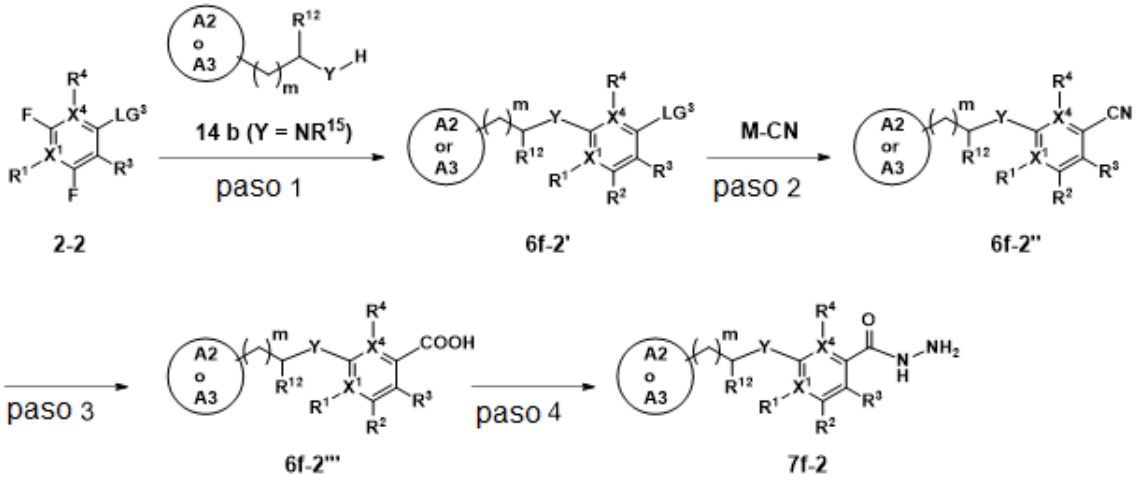
1a'-1 1a-1

en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, A1 y PG^1 son como se definieron anteriormente.

Proceso de preparación f-1: un proceso de preparación (Parte 2) en el caso donde L es L-2, A es un grupo heterocíclico

no aromático o un grupo carbocíclico no aromático, e Y es -NR^{15}-(Compuesto 1f-2).

El compuesto 7f-2 también se puede preparar mediante el siguiente método.



en donde X^1, X^4, R^1, R^4, R^{12}, R^{14}, A2, A3, "A2 o A3", y m son como se definieron anteriormente, Y' es -NR^{15}-, R^{14} es como se definió anteriormente, LG^3 es un grupo saliente, y los ejemplos de LG^3 incluyen un átomo de bromo, un átomo de yodo y trifluorometansulfonato.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6f-2' haciendo reaccionar el Compuesto 2-2 y el Compuesto 14b en presencia de una base en un solvente adecuado.

Los ejemplos de la base que se usará en esta reacción incluyen piridina, TEA, DIPEA, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al

Compuesto 2-2.

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como isopropanol, 1-butanol y 2-metoxietanol, éteres tales como THF y 1,4-dioxano, amidas tales como DMF, DMA y NMP, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, sulfóxido de dimetilo (en lo sucesivo, denominado "DMSO"), acetonitrilo y solventes mixtos de los mismos.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se use y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Paso 2

Este paso es un paso para obtener el compuesto ciano 6f-2'' haciendo reaccionar el compuesto 6f-2' en presencia de un cianuro y un metal de transición como el paladio en un solvente adecuado.

Los ejemplos del cianuro que se usará incluyen cianuro de zinc, cianuro de cobre, cianuro de sodio y cianuro

de potasio.

La cantidad de cianuro que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto 6f-2'.

Los ejemplos del metal de transición que se usará incluyen los mismos metales de transición que los de los pasos 1 del Proceso de preparación a-1, Proceso de preparación a-2, Proceso de preparación a-3, Proceso de preparación b, Proceso de preparación c, Proceso de preparación e, y Proceso de preparación f-1.

La cantidad de metal de transición que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 0.01 a 0.3 equivalentes molares al Compuesto 6f-2’.

En este paso, se puede usar una base o una sal según sea necesario. Los ejemplos de la base o la sal que se usará incluyen bases o sales tales como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato trisódico, fosfato tripotásico, soluciones de los mismos, TEA, DIPEA, cloruro de litio, y yoduro de cobre (I).

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 4 equivalentes molares al Compuesto 6f-2’.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la

reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME, amidas tales como DMF, DMA y NMP, alcoholes tales como etanol, 2-propanol y terc-butanol, agua y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 3

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6f-2''' hidrolizando el resto de nitrilo del Compuesto 6f-2''en presencia de un ácido o base adecuados.

Los ejemplos del ácido que se usará en este paso incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácido trifluoroacético (en lo sucesivo, denominado "TFA"), ácido metansulfónico y ácido toluensulfónico. Los ejemplos de la base incluyen bases inorgánicas tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de litio.

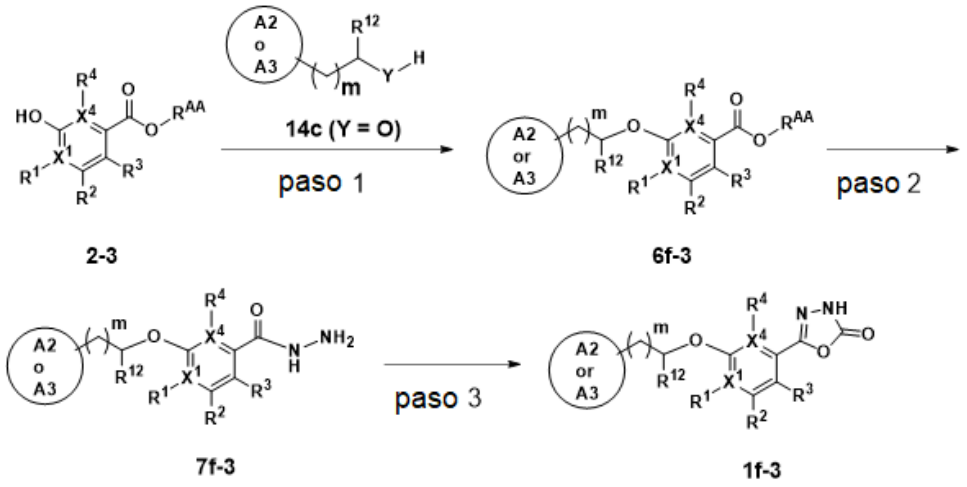
La cantidad de ácido o base que se usará en este paso está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto 6f-2''. Si es necesario, puede usarse una cantidad en exceso del ácido o la base con respecto al Compuesto 6f-2".

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol, éteres tales como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y DME, nitrilos como acetonitrilo y propionitrilo, cetonas como acetona, agua y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 horas a 4 días.

Proceso de preparación f-2: un proceso de preparación en el caso en donde L es L-2, A es un grupo heterocíclico no aromático o un grupo carbocíclico no aromático e Y es O.



en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{12}, A2 o A3, m y R^{AA} son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto éter 6f-3 mediante la reacción de Mitsunobu entre el Compuesto 2-3 y el Compuesto 14c, y puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido.

Este paso se lleva a cabo habitualmente en presencia de un reactivo de éster de ácido azodicarboxílico y un reactivo de fosfina en un solvente adecuado.

La cantidad de Compuesto 14c que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 1.5 equivalentes molares al Compuesto 2-3.

Ejemplos del reactivo de éster de ácido azodicarboxílico que se usará incluyen azodicarboxilato de dietilo (en lo sucesivo, denominado "DEAD"), azodicarboxilato de diisopropilo (en lo sucesivo, denominado "DIAD") y azodicarboxilato de bis (2-metoxietilo) (en lo sucesivo

denominado como "DEAD") “DMEAD”).

Los ejemplos del reactivo de fosfina que se usará incluyen trifenilfosfina y tributilfosfina.

La cantidad de reactivo de éster de ácido azodicarboxílico que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares al Compuesto 2-3.

La cantidad de reactivo de fosfina que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes molares al Compuesto 2-3.

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME y solventes mixtos del mismo.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0°C a 100°C.

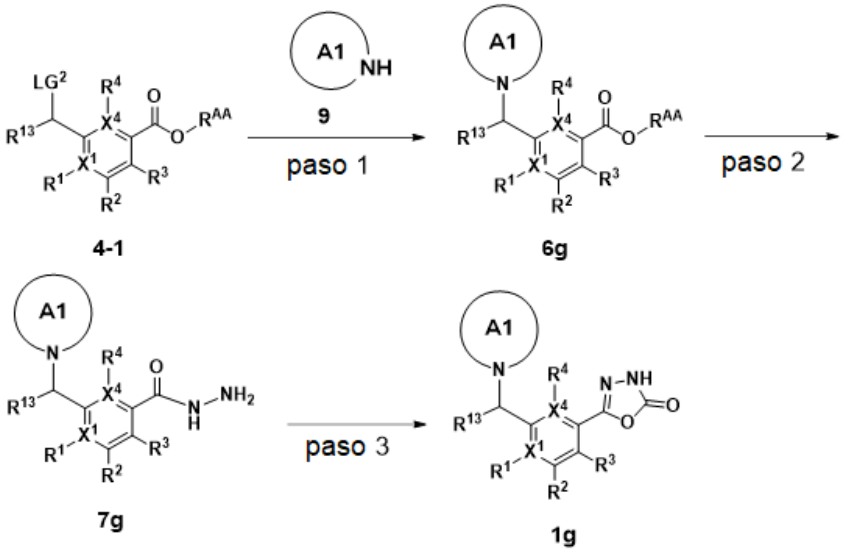
El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 horas a 24 horas.

Paso 2, Paso 3

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del compuesto 6f-3 en el compuesto 1f-3 de 1,3,4-oxadiazolona

mediante el compuesto 7f-3 de hidrazida, y el compuesto 1f-3 de 1,3,4-oxadiazolona se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

Proceso de preparación g: el caso en donde L es L-3 y A es un grupo heterocíclico no aromático.



en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{AA} y A1 son como se definieron anteriormente, LG^2 es un grupo saliente y los ejemplos de LG^2 incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometansulfonato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6g haciendo reaccionar el Compuesto 4-1 y el Compuesto 9 en presencia de una base en un solvente adecuado, y el Compuesto 6g se puede producir por el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f-1 (Parte 2).

Los ejemplos de la base que se usará en esta reacción

incluyen piridina, TEA, DIPEA, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto 4'.

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como isopropanol, 1-butanol y 2-metoxietanol, éteres tales como THF y 1,4-dioxano, amidas como DMF, DMA y NMP, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, DMSO, acetonitrilo, hidrocarburos halogenados como diclorometano y solventes mixtos de los mismos.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

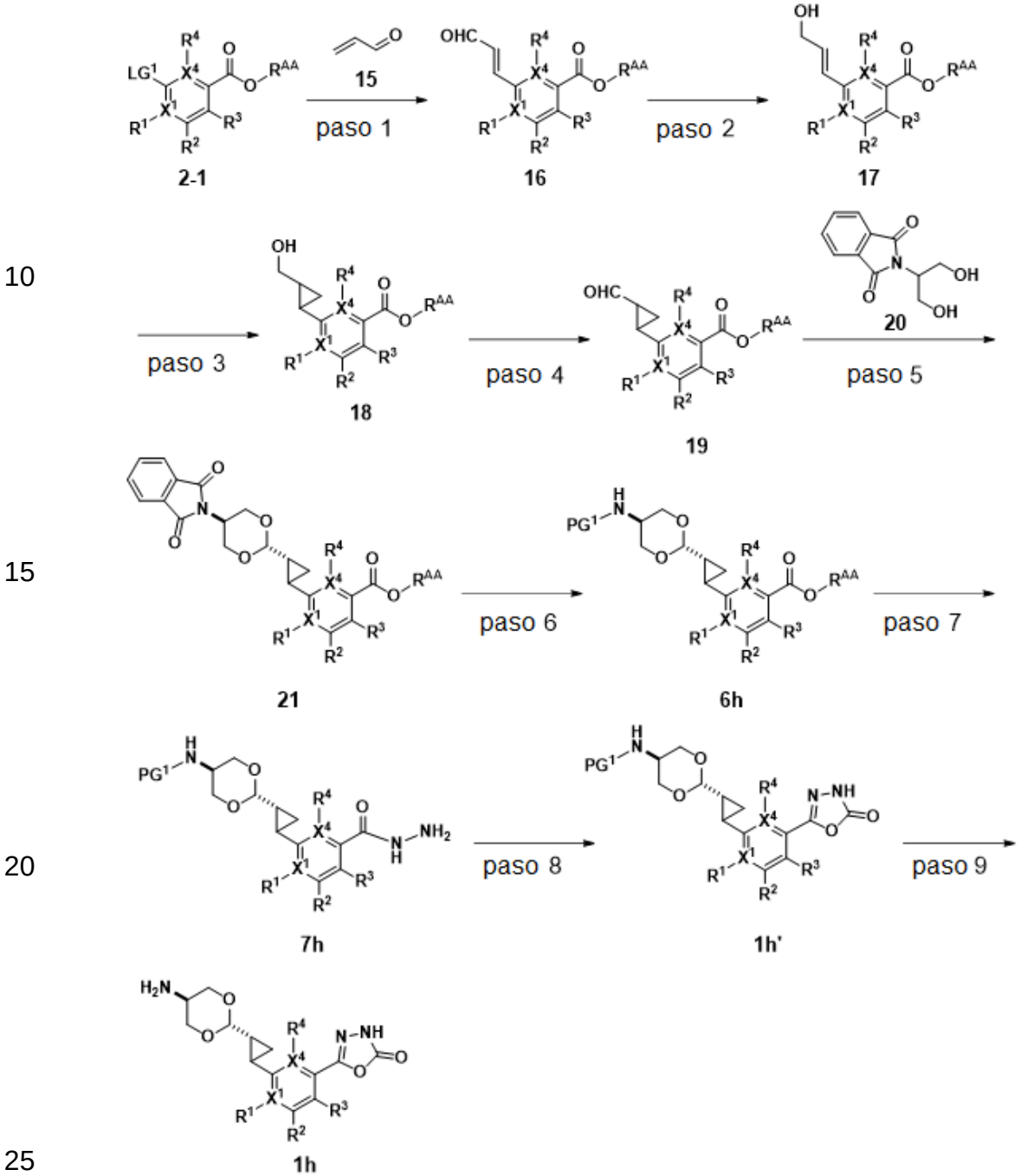
El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se use y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Paso 2, Paso 3

Estos pasos son los pasos para convertir el resto éster del Compuesto 6g en el Compuesto 1g de 1,3,4-oxadiazolona

a través del Compuesto de hidrazida 7g, y el Compuesto 1g de 1,3,4-oxadiazolona se puede preparar por el mismo método que el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

Proceso de preparación h: el caso en donde L es L-4 y A es 1,3-dioxa-2-ilo sustituido con un grupo amino.



en donde X^1, X^4, R^1, R^2, R^3, R^4, R^{AA}, LG^1 y PG^1 son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 16 provocando una reacción de acoplamiento entre el Compuesto 2-1 y el Compuesto 15 en presencia de un metal de transición como el paladio, y el Compuesto 16 se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación a-1, Proceso de preparación a-2, Proceso de preparación a-3, Proceso de preparación b, Proceso de preparación c, Proceso de preparación e y Proceso de preparación f-1 anteriores.

Paso 2

Este paso es un paso de reducción del Compuesto 16 con un agente reductor para obtener el Compuesto 17.

Los ejemplos del agente reductor que se usará incluyen métodos que usan compuestos de complejo de hidrógeno metálico tales como borohidruro de litio, hidruros metálicos tales como hidruro de diisobutilaluminio, diborano y boranos sustituidos.

La cantidad de agente reductor que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares al Compuesto 16.

Si es necesario, para esta reacción se puede usar un ácido orgánico como el ácido clorhídrico o un ácido de Lewis como el cloruro de litio o el complejo de éter dietílico de

trifluoruro de boro.

En el caso de usar un ácido orgánico o un ácido de Lewis, la cantidad de este ácido que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 5 equivalentes molares al Compuesto 16, y el ácido se usa generalmente en la misma cantidad molar que el agente reductor que se usará.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como THF, 1,4-dioxano y DME, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, agua y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de -10°C a 80°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 3

Este paso es un paso de ciclopropanar la porción de doble enlace del Compuesto 17 para obtener el Compuesto 18, y el Compuesto 18 puede prepararse con referencia a, por ejemplo, Simmons et al., Org. Synth., 1961, 72-73, Simmons et al., J.

Am. Chem. Soc., 1958, 80. 5323-5324, Simmons et al., J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4256-4264., O Hoveyda et al., Chem. Rev. 1993, 93, 1307-1370.

Este paso se lleva a cabo habitualmente en presencia de un carbenoide de zinc preparado a partir de dihalometano y zinc, en un solvente adecuado.

El carbenoide de zinc que se usará en este paso se prepara a partir, por ejemplo, de dihalometano tal como diyodometano o dibromometano y zinc.

En este paso, el zinc se usa generalmente como una aleación con cobre o plata.

Los ejemplos de zinc que se usará incluyen zinc metálico. También se puede usar dietilzinc, samario, trietilaluminio, etc., en lugar de zinc.

La cantidad de dihalometano que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto 17.

La cantidad de zinc metálico, dietilzinc, samario o trietilaluminio que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 a 10 equivalentes molares al Compuesto 17.

En este paso, si es necesario, se puede usar un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético o fosfato de dibutilo.

La cantidad de ácido orgánico que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 0.5 a 10 equivalentes molares al Compuesto 17.

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, THF y DME y solventes mixtos del mismo.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de -20°C a 100°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 horas a 24 horas.

Paso 4

Este paso es un paso de oxidación del grupo hidroxilo del Compuesto 18 para obtener el Compuesto 19.

La reacción no está particularmente limitada siempre que pueda oxidar el grupo hidroxilo en aldehído. Los ejemplos de la reacción de oxidación del grupo hidroxilo incluyen las siguientes reacciones:

reacción de Dess-Martin usando un reactivo de peryodinano de Dess-Martin (Dess et al., J. Org. Chem., 1983, 48, 4155-4156, Dess et al., Org. Synth., 2000, 77, 141-147),

oxidación de Swern usando cloruro de oxalilo o DMSO (Swern et al., J. Org. Chem., 1978, 43, 2480-2482, Swern et

al., Tetrahedron, 1978, 73, 1651-1660),

oxidación de Parik y Doering et al., usando un complejo de trióxido de azufre-piridina o DMSO (Parik et al., J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 5505-5507), y

oxidación de cromato usando clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio (Coley et al., Tetrahedron Lett., 1979, 399-402, Cheng et al., Synthesis, 1980. 223-224).

El Compuesto 19 se puede preparar con referencia a estos documentos.

Por ejemplo, en el caso de obtener el Compuesto 19 por reacción de Dess-Martin, la reacción de Dess-Martin se lleva a cabo sobre el Compuesto 18 en presencia de una base y un reactivo de peryodinano de Dess-Martin (en adelante, denominado “reactivo de Dess-Martin”) en un solvente adecuado.

La cantidad de reactivo de Dess-Martin que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 3 equivalentes molares al Compuesto 18.

Los ejemplos de la base que se usará incluyen TEA, DIPEA, piridina y 2,6-lutidina.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de, por ejemplo, 1 a 3 equivalentes molares al Compuesto 18.

El solvente que se usará en este paso no está particularmente limitado siempre que no esté involucrado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen hidrocarburos

tales como tolueno y xileno, éteres tales como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano (en adelante, denominado como "THF") y dimetoxietano (en lo sucesivo, denominado "DME"), hidrocarburos halogenados tales como diclorometano y dicloroetano, y solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de -20°C a 40°C.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.1 a 24 horas.

Paso 5

Este paso es un paso de reacción del aldehído del Compuesto 19 y el Compuesto Diol 20 para obtener el Compuesto Acetal 21, y se puede llevar a cabo con referencia, por ejemplo, a Wuts y Greene, “Greene's Protective Groups in Organic Synthesis”, 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, “Protecting Groups”, 3ª edición, Thieme, 2005.

Paso 6

Este paso es un paso de escisión del resto de ftalimida del compuesto 21 para obtener un compuesto de amina y luego de introducir un grupo protector (PG^1) en el resto de amina del compuesto de amina, y se puede llevar a cabo con

referencia, por ejemplo, a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005.

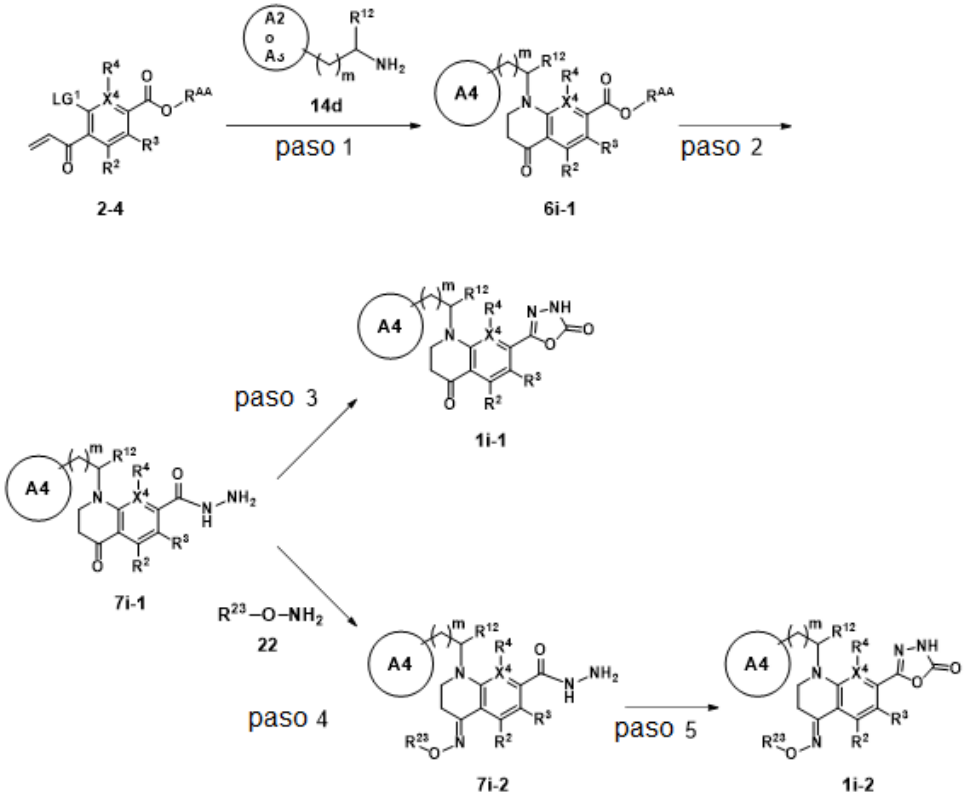
Paso 7, Paso 8

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del Compuesto 6h en el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona 1h' mediante el compuesto de hidrazida 7h, y el compuesto de 1,3,4-oxadiazolona 1h' se puede preparar mediante el mismo método que en el Paso 2 y Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

Paso 9

Este paso es un paso de desprotección del grupo protector PG^1, y puede llevarse a cabo con referencia, por ejemplo, a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005.

Proceso de preparación i-1: un método de preparación en el caso en donde L es L-2, Y es $-NR^{15}-$, y R^1 y R^{15} se combinan con átomos adyacentes (en caso de que, en z-1, R^{21} sea oxo o alquil oxima).



en donde X^4, R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{23}, R^{AA}, A4, m, LG^1 y PG^1 son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es un paso de reacción del Compuesto 2-4 y el compuesto amino 14d para obtener el compuesto cíclico 6i-1, y el compuesto cíclico 6i-1 se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f-1 (Parte 2).

Paso 2, Paso 3

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del compuesto 6i en el compuesto 1i-1 de 1,3,4-oxadiazolona mediante el compuesto 7i-1 de hidrazida, y el compuesto 1i-1 de 1,3,4-oxadiazolona se puede preparar mediante el mismo método como el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

Paso 4

Este paso es un paso de convertir el Compuesto 7i-1 en el Compuesto oxima 7i-2 haciendo reaccionar el resto cetona del Compuesto 7i-1 con una O-alquilhidroxilamina en presencia de una base en un solvente adecuado.

Los ejemplos de la O-alquilhidroxilamina que se usará incluyen O-metilhidroxilamina y O-etilhidroxilamina.

La cantidad de O-alquilhidroxilamina que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares al Compuesto 7i-1.

Los ejemplos de la base que se usará en esta reacción incluyen piridina, TEA, DIPEA, carbonato de potasio y bicarbonato de sodio.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 10 equivalentes molares del Compuesto 7i-1.

El solvente que se usará no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente incluyen alcoholes tales como isopropanol, 1-butanol y 2-metoxietanol, éteres tales como THF y 1,4-dioxano, amidas tales como DMF, DMA y NMP, hidrocarburos tales como benceno y tolueno, sulfóxido de dimetilo (en lo sucesivo, denominado "DMSO"), acetonitrilo y solventes mixtos de los mismos.

En este paso, la temperatura de reacción puede variar

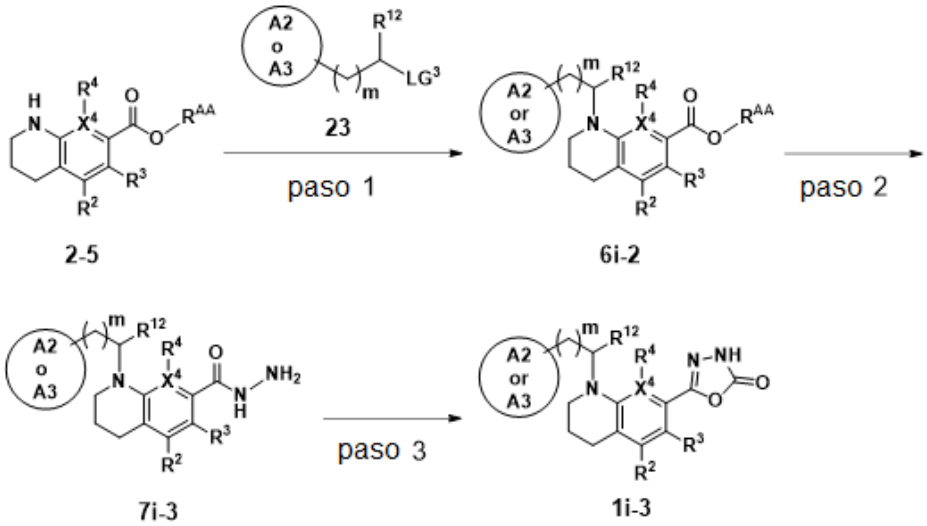
dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 200°C. Además, se puede usar un aparato de reacción de microondas según sea necesario.

El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se use y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 24 horas.

Paso 5

Este paso es un paso para convertir el resto de hidrazida del Compuesto 7i-2 en 1,3,4-oxadiazolona 1i-2, y se puede preparar 1,3,4-oxadiazolona 1i-2 por el mismo método que el Paso 3 del anterior Proceso de preparación 1a.

Proceso de preparación i-2: un método de preparación en el caso en donde L es L-2, Y es $-NR^{15}-$, y R^1 y R^{15} se combinan con átomos adyacentes (en el caso de que, en z-1, R^{21} sea un átomo de hidrógeno).



en donde X^4, R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{AA}, A2 o A3, y m son como se definieron anteriormente, LG^3 es un grupo saliente, y los ejemplos de LG^3 incluyen un átomo de cloro, un átomo de bromo, trifluorometansulfonato, metansulfonato y p-toluensulfonato.

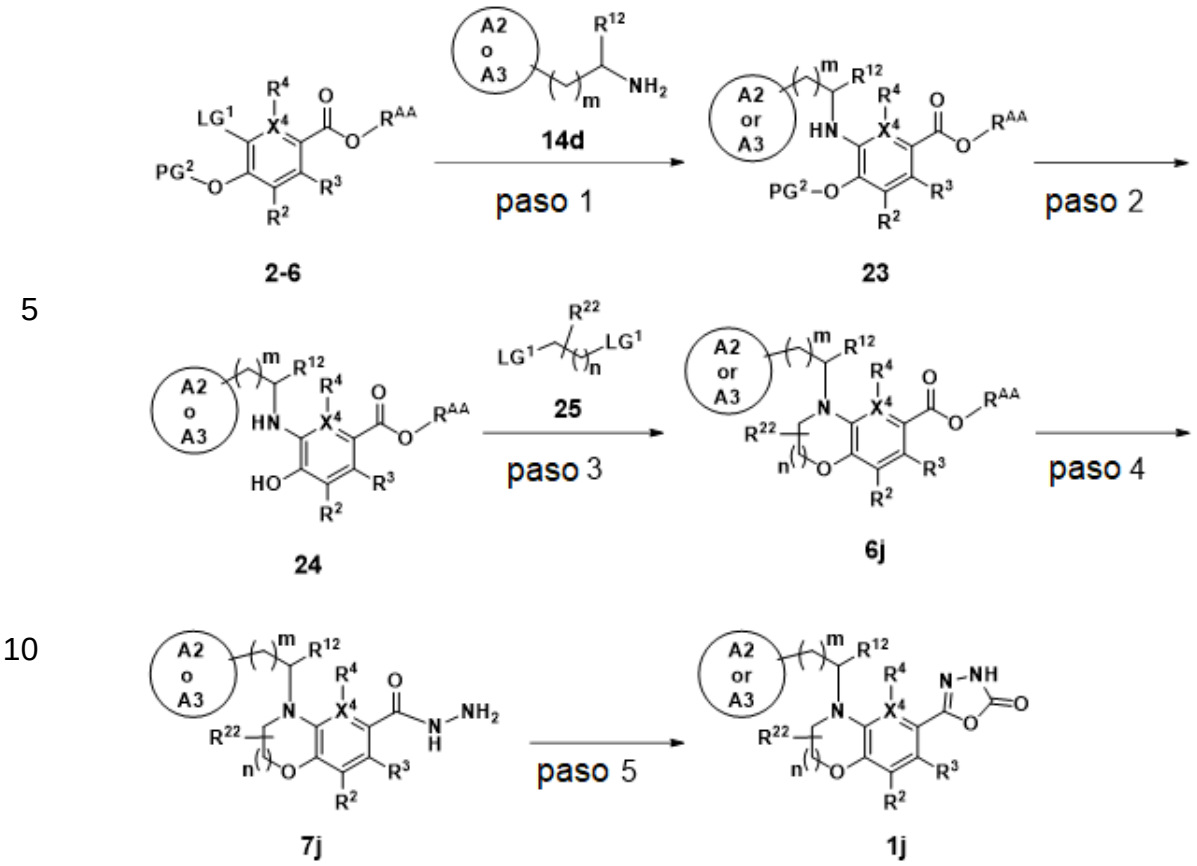
Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6i-2 haciendo reaccionar el Compuesto 2-5 y el Compuesto 23 en presencia de una base en un solvente adecuado, y el Compuesto 6i-2 se puede producir por el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación g.

Paso 2, Paso 3

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del Compuesto 6i-2 en el Compuesto 1i-3 de 1,3,4-oxadiazolona mediante el compuesto de hidrazida 7i-3, y el Compuesto 1i-3 de 1,3,4-oxadiazolona se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

Proceso de preparación j-1: un método de preparación (Parte 1) en el caso donde L es L-2, Y es $-NR^{15}-$ y R^1 y R^{15} se combinan con átomos adyacentes (en el caso de z-2).



en donde X^4, R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{22}, R^{AA}, A2 o A3, m, n y LG^1 son como se definieron anteriormente, PG^2 es un grupo protector y los ejemplos de PG^2 incluyen bencilo y p-metoxibencilo.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 24 mediante una reacción de acoplamiento entre el Compuesto 2-6 y el Compuesto 14d en presencia de un metal de transición como paladio, y el Compuesto 24 puede prepararse mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f.

Paso 2

Este paso es un paso de desprotección del grupo protector PG^2, y puede llevarse a cabo con referencia, por

ejemplo, a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005.

Paso 3

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6j usando el Compuesto 26, que es un agente alquilante, sobre el Compuesto 25 en presencia de una base, y puede llevarse a cabo de acuerdo con un método conocido *per se*.

Los ejemplos del agente alquilante que se usará incluyen 1,2-dibromoetano y 1,3-dibromopropano.

La cantidad de agente alquilante que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 3 equivalentes molares al Compuesto 25.

Los ejemplos de la base que se usará incluyen hidruro de sodio, hidruro de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, bicarbonato de sodio, metoxi de sodio, etoxido de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio y DBU.

La cantidad de base que se usará está preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 5 equivalentes molares al Compuesto 25.

El solvente de reacción no está particularmente limitado siempre que no esté implicado en la reacción, y los ejemplos del solvente de reacción incluyen amidas como DMF y DMA, éteres tales como THF, nitrilos como acetonitrilo, DMSO y

solventes mixtos de los mismos.

La temperatura de reacción puede variar dependiendo de los tipos de material de partida y el reactivo que se vaya a usar, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 20°C a 150°C.

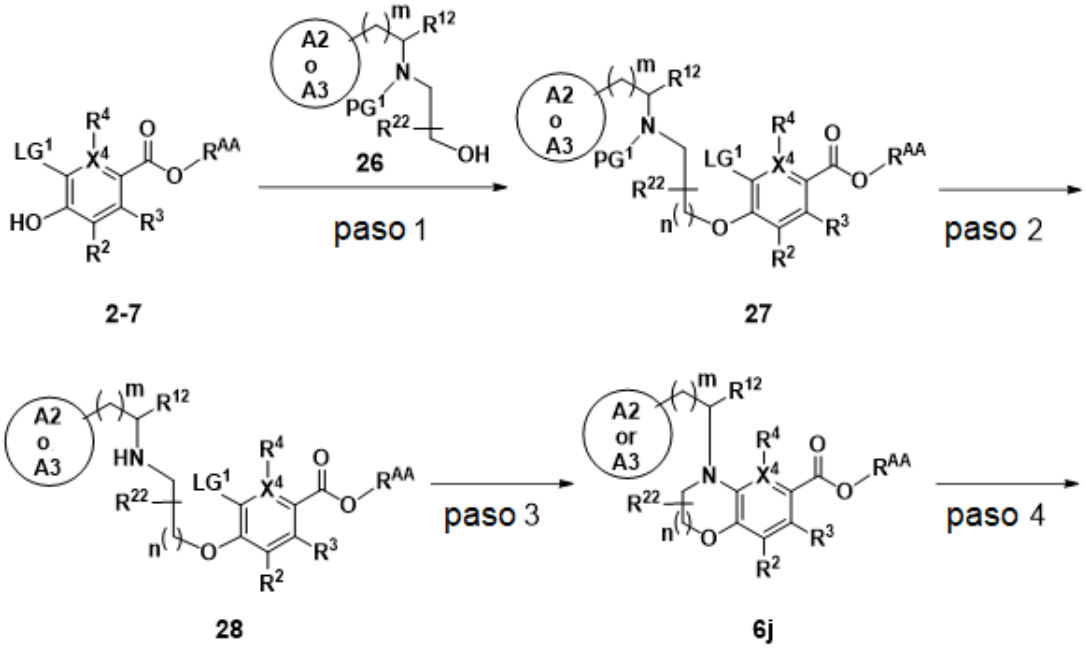
El tiempo de reacción puede variar dependiendo del tipo de material de partida que se vaya a usar y la temperatura de reacción, y normalmente está preferiblemente dentro del intervalo de 0.5 horas a 24 horas.

Paso 4, Paso 5

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del Compuesto 6j en el Compuesto 1j de 1,3,4-oxadiazolona mediante el Compuesto de hidrazida 7j, y el Compuesto 1j de 1,3,4-oxadiazolona se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

El Compuesto 6j anterior también se puede preparar mediante el siguiente método.

Método de preparación para el compuesto 6j



en donde X^4, R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{22}, R^{AA}, A2 o A3, m, n, PG^1 y LG^1 son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto de éter 27 mediante la reacción de Mitsunobu entre el Compuesto 2-7 y el Compuesto 26, y el Compuesto de éter 27 puede prepararse mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f-2.

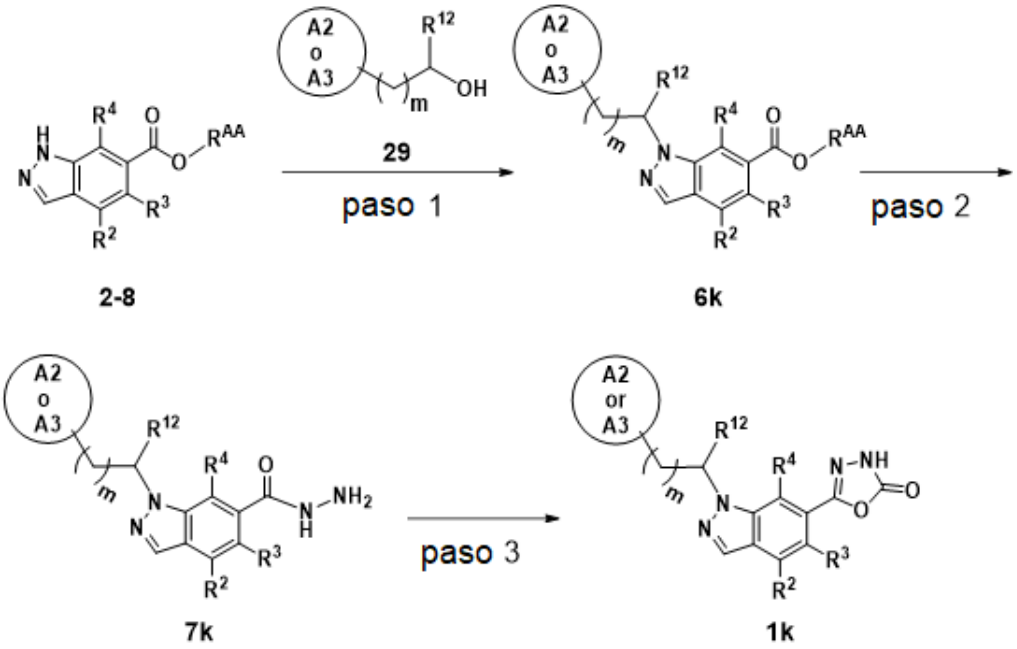
Paso 2

Este paso es un paso de desprotección del grupo protector PG^2, y puede llevarse a cabo con referencia, por ejemplo, a Wuts y Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª edición, John Wiley & Sons Inc., 2006, o PJ Kocienski, "Protecting Groups", 3ª edición, Thieme, 2005.

Paso 3

Este paso es un paso para obtener el Compuesto 6j mediante una reacción de acoplamiento intramolecular del Compuesto 28 en presencia de un metal de transición como paladio, y el Compuesto 6j puede prepararse mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f.

Proceso de preparación k: un método de preparación en el caso en donde L es L-2, Y es $-NR^{15}-$ y R^1 y R^{15} se combinan con átomos adyacentes (en el caso de z-3).



en donde R^2, R^3, R^4, R^{12}, R^{AA}, A2 o A3, y m son como se definieron anteriormente.

Paso 1

Este paso es un paso para obtener el Compuesto de éter 6k mediante la reacción de Mitsunobu entre el Compuesto 2-8 y el Compuesto 29, y el Compuesto de éter 6k se puede

preparar mediante el mismo método que el Paso 1 del Proceso de preparación f-2.

Paso 2, Paso 3

Estos pasos son pasos para convertir el resto éster del Compuesto 6k en el Compuesto de 1,3,4-oxadiazolona 1k mediante el Compuesto de hidrazida 7k, y el Compuesto de 1,3,4-oxadiazolona 1k se puede preparar mediante el mismo método que el Paso 2 y el Paso 3 del Proceso de preparación 1a anterior.

El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de la cinasa PIM como se muestra en los ejemplos de prueba descritos a continuación. Además, dado que el compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de la cinasa PIM, el compuesto de la presente invención tiene un efecto de trastorno antiinmunitario, un efecto antiinflamatorio y un efecto anticáncer.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede usarse como un agente preventivo o un agente terapéutico para enfermedades en las que están implicadas las cinasas PIM.

Ejemplos de enfermedades a las que se puede aplicar el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen esclerosis múltiple (ver, por ejemplo, el DOCUMENTO DE PATENTE 1), artritis reumatoide (ver, por ejemplo, el DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), alergia a los alimentos (ver, por ejemplo,

DOCUMENTO NO DE PATENTE 5), asma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 6), lupus eritematoso sistémico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), nefritis lúpica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), enfermedad inflamatoria intestinal (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 7), colitis ulcerosa (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 8), dermatitis atópica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), síndrome linfoproliferativo autoinmune (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 1), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 10), enfermedad alérgica de las vías respiratorias (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 11), granulomatosis poliangeítis eosinofílica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), síndrome hipereosinofílico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 9), corioamnionitis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 12), espondilitis anquilosante (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 4), miastenia gravis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 13), psoriasis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO DE PATENTE 14), cáncer de próstata (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 15), cáncer de colon (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 16, DOCUMENTO NO DE PATENTE 17), cáncer de esófago (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 18, DOCUMENTO NO DE PATENTE 19), cáncer de ovario (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 20), cáncer uterino (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO

DE PATENTE 21, DOCUMENTO NO DE PATENTE 22, DOCUMENTO NO DE PATENTE 23), cáncer renal (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 24), cáncer de hígado (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 25), cáncer de páncreas (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 26), cáncer gástrico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 27), cáncer de mama (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 28), cáncer de pulmón (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 29, DOCUMENTO NO DE PATENTE 30), cáncer de cabeza y cuello (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 31), glioma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 32, DOCUMENTO NO DE PATENTE 33), osteosarcoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 34, DOCUMENTO NO DE PATENTE 35, DOCUMENTO NO DE PATENTE 36), cáncer de vejiga (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 37), leucemia linfocítica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 38), leucemia mieloide aguda (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 39), leucemia linfocítica crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 40), leucemia mieloide crónica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 41), linfoma de células B (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 42, DOCUMENTO NO DE PATENTE 43, DOCUMENTO NO DE PATENTE 44), mieloma múltiple (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 45, DOCUMENTO NO DE PATENTE 46), linfoma de células T (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 47), cáncer de piel (ver, por ejemplo, NO PATENTE DO CUMENT 48), sarcoma de Kaposi (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO

DE PATENTE 49), linfoma de Hodgkin (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 50), tumor mieloproliferativo (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 51), carcinoma adenoide quístico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 52), sarcoma de Ewing (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 53), leucemia de células T adultas (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 54), mesotelioma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE DE PATENTE 55), leucemia promielocítica aguda (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 56), coriocarcinoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 57), liposarcoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 58), neuroblastoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 59), seminoma (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 60), linfoma linfoblástico (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 46), infección por el virus de Epstein-Barr y síndrome hemofagocítico en donde el virus de Epstein-Barr se sabe que está involucrado (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 61), influenza (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 62), hepatitis C (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 63), salmonelosis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 64), infección por herpesvirus (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 65), infección vaginal por trichomonas (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 66), ehrlichiosis granulocítica humana (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 67). Además, también se ha informado que las cinasas PIM contribuyen a las afecciones patológicas de anemia

aplásica (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 68), aterosclerosis (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 69, DOCUMENTO NO DE PATENTE 70), hipertensión pulmonar (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 71), diabetes (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 69, DOCUMENTO NO DE PATENTE 70), próstata agrandada (ver, por ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 72), enfermedad de Alzheimer (ver, para ejemplo, DOCUMENTO NO DE PATENTE 73).

El compuesto de la presente invención se puede usar como agente terapéutico para diversos trastornos como se describió anteriormente, por ejemplo, para mamíferos tales como humanos, ratones, ratas, conejos, perros, gatos, vacas, caballos, cerdos y monos cuando el compuesto de la presente invención se mezcla con un portador farmacológicamente aceptable o similar para preparar una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, del 0.001% al 99,5% y preferiblemente del 0.1% al 90% del compuesto de la presente invención.

La dosis como producto farmacéutico se ajusta preferiblemente teniendo en cuenta las condiciones tales como la edad, el peso, el tipo y la gravedad de la enfermedad del paciente, la vía de administración, el tipo del compuesto de la presente invención, si es una sal o no, y el tipo de sal. En general, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para

adultos, en el caso de administración oral, está preferiblemente dentro de un intervalo de 0.01 mg a 5 g/día, preferiblemente 1 mg a 500 mg/día. En algunos casos, una cantidad menor puede ser suficiente o puede ser necesaria una cantidad mayor. Normalmente, la dosis se puede administrar una vez al día o se puede dividir y administrar varias veces al día, o en el caso de la administración intravenosa, la dosis se puede administrar de forma rápida o sostenible en 24 horas.

Uno o más hidrógeno, carbono y/o los otros átomos del compuesto de la presente invención pueden reemplazarse con un isótopo del mismo. Ejemplos de tales isótopos incluyen ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I y ^{36}Cl, es decir, hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, yodo. y cloro. El compuesto sustituido con tal isótopo puede ser útil como producto farmacéutico e incluye todos los compuestos radiomarcados del compuesto de la presente invención.

La presente invención se describe con más detalle con referencia a, pero no se limita a, los siguientes ejemplos comparativos, ejemplos y ejemplos de prueba.

Las siguientes abreviaturas se usan en los ejemplos.

TFA: ácido trifluoroacético

Pd-C: paladio-carbono

$Pd_2(dba)_3$: Tris(dibencilidenacetona)bispaladio

$Pd(PF_3)_4$: tetrakis trifenilfosfina paladio

$PdCl_2(PF_3)_2$: dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II)

$Pd(OAc)_2$: acetato de paladio (II)

Xantphos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

PF_3: trifenilfosfina

Boc_2O: dicarbonato de di-terc-butilo

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N’,N’-tetrametiluronio

HBTU: hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

THF: tetrahidrofurano

DME: dimetoxietano

DMF: dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

NMP: N-metilpirrolidona

DIPEA: N,N-diisopropiletilamina

TEA: Trietilamina

BH_3-THF: complejo borano-tetrahidrofurano

$CDCl_3$: cloroformo deuterado

TLC: cromatografía en capa fina

MS: espectrometría de masas

LCMS: cromatografía líquida de alta resolución-espectrometría de masas

ESI: ionización por aspersión de electrones

M: concentración molar (mol/l)

La MS se llevó a cabo usando LCMS. Se usó ESI como método de ionización. Los valores observados de la espectrometría de masas se expresan como m/z.

Las condiciones para LCMS son las siguientes:

Instrumento: Sistema ACQUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Espectrometría de masas: detector Waters 3100 MS

Detector de matriz de fotodiodos: detector ACQUITY PDA (longitud de onda con detección de UV: 210-400 nm)

Columna: Acquity BEH C18, 1,7 µm, 2,1 x 50 mm

Velocidad de seguimiento: 0.5 mL/min

Temperatura de la columna: 40°C

Solvente;

A: ácido fórmico al 0.1%/H_2O (v/v; lo mismo en lo sucesivo)

B: ácido fórmico al 0.1%/acetonitrilo

El espectro de RMN ^1H se obtuvo usando un espectrómetro de resonancia magnética nuclear JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Los picos observados se muestran como valores de desplazamiento químico δ (ppm) (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, brs = singlete ancho, m = multiplete, dd = doble doblete, dt = doble triplete).

En el experimento con microondas se usó Initiator 60 (Biotage), que puede alcanzar una temperatura de 40-250°C y

una presión de hasta 20 bar.

Los compuestos descritos en este documento se nombraron usando el software de nombres, ACD/NAME® (Advanced Chemistry Development Inc.) de acuerdo con las reglas de nomenclatura de la IUPAC, o ChemBioDraw (versión 14.0. Cambridge Soft), o se nombraron de acuerdo con la nomenclatura de la IUPAC.

En el nombre de un compuesto, los descriptores "r" y "s" (minúsculas) se refieren a la estereoquímica del átomo de carbono pseudoasimétrico de acuerdo con las reglas de la IUPAC.

Ejemplo de referencia 1: [2-metil-2-(piperidin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [2-metil-2-(piridin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo

Se añadieron TEA (0.51 mL) y Boc_2O (0.84 mL) a una solución de 2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-amina (0.50 g) en diclorometano (5 mL) y la mezcla se agitado a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.61 g). MS (m/z): 251.3 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de [2-metil-2-(piperidin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo

A una solución de [2-metil-2-(piridin-4-

il)propil]carbamato de terc-butilo (0.60 g) obtenido en el Paso 1 en metanol (9.75 mL), después de desgasificar, se le añadieron ácido clorhídrico 6 M (0.48 mL) y óxido de platino (IV) (60 mg) con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón. El interior del sistema de reacción se reemplazó con hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) que contenía bicarbonato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, luego se añadió hexano para suspender el residuo y el precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (0.54 g). MS (m/z): 257.3 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 2: [2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piperidin-4-il)etil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-(1-hidroxi-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadieron nitrometano (0.22 mL) y terc-butóxido de potasio (0.23 g) a una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (0.50 g) en THF (6.25 mL) y terc-butanol (6.25 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido acético a la solución de reacción y la solución de reacción se

diluyó con acetato de etilo. Luego, la capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.59 g).

Paso 2 Preparación de 4-(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadieron imidazol (0.13 g) y terc-butildimetilclorosilano (0.29 g) a una solución de 4-(1-hidroxi-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.25 g) obtenido en el Paso 1 en DMF (1.25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.25 g).

Paso 3 Preparación de 4-(2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Se añadieron cloruro de amonio (16 mg) y polvo de hierro (0.33 g) a una solución de 4-(1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-nitroetil)piperidin-1-carboxilato

de bencilo (0.25 g)) obtenido en el Paso 2 en etanol (0.25 mL) y agua (0.5 mL), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas. Los insolubles se separaron por filtración a través de Celite (marca registrada) y el Celite se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.20 g).

Paso 4 Preparación de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (0.24 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 1, usando 4-(2-amino-1-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.20 g) obtenido en el Paso 3, en lugar de 2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-amina.

Paso 5 Preparación de [2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}-2-(piperidin-4-il)etil]carbamato de terc-butilo

A una solución de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo (0.24 g) obtenido en el Paso 4 en metanol (4.40 mL), después de desgasificar, se le añadió Pd-C al 10% (24 mg) con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La solución de reacción se filtró

a través de Celite (marca comercial registrada) y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.16 g). MS (m/z): 359.4 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 3: {1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}carbamato de bencilo

Paso 1 Preparación de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo

Se añadió bromuro de metilmagnesio (1M en éter dietílico, 5.24 mL) a una solución de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (0.60 g) en éter dietílico (8 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada. cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.41 g).

Paso 2 Preparación de [(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Se añadieron acetato de amonio (0.65 g) y cianotrihidridoborato de sodio (80 mg) a una solución de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo (0.25 g)

obtenido en el Paso 1 en metanol (5 mL), y La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M a la solución de reacción para hacer la solución de reacción básica, y luego la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.38 g).

Paso 3 Preparación de (1-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo

Se añadieron DIPEA (0.29 mL) y cloroformiato de bencilo (0.15 mL) a una solución de [(1r,4r)-4-(1-aminoetil) ciclohexil]carbamato de terc-butilo (0.20 g) obtenido en el Paso 2 en diclorometano (5 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y 30 minutos. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.30 g).

Paso 4 Preparación de {1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}carbamato de bencilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 3 mL) al (1-{(1r,4r)-4-[(terc-

butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo (0.30 g) obtenido en Paso 3, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se basificó con 2 M ac. hidróxido de sodio y luego se extrae con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (0.20 g).

Ejemplo de referencia 4: {2-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}carbamato de bencilo

Paso 1 Preparación de (2-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo

El compuesto del título (0.21 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 3, usando [(1r,4r)-4-(2-aminoetil) ciclohexil]carbamato de terc-butilo (0.20 g) en lugar de [(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de {2-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}carbamato de bencilo

El compuesto del título (90 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 4, usando (2-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo (0.21 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 4, Paso 1, en lugar de (1-{(1r,4r)-4-[(terc-

butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo. MS (m/z): 277.2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 5: (1S)-1-amino-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (1E)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0.50 g) y (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (0.41 g) en ortotitanato de tetraetilo (1.53 g) se agitó a 60°C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (0.60 g).

Paso 2 Preparación de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de sodio (0.13 g) a una solución de (1E)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (0.60 g) obtenido en el Paso 1 en THF (8.36 mL) y agua (0.44 mL) a -80°C, y la mezcla se agitó durante 4 horas mientras se elevaba la temperatura de -80°C a temperatura ambiente. La solución

de reacción se diluyó con solución acuosa saturada. cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (465 mg) y (1R)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (23 mg). La estereoquímica se asignó (opcionalmente) por bioactividad y se estableció una similitud estructural.

Paso 3 Preparación de (1S)-1-amino-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (4M en solución de 1,4-dioxano, 0.354 mL) a una solución de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (465 mg) obtenido en el Paso 2 en metanol (2.7 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió hidróxido de sodio acuoso 2M a la solución de reacción para hacer la solución de reacción básica, y luego la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (311 mg).

Ejemplo de referencia 6: (1R)-1-amino-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (14 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (1R)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (23 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 5, Paso 2, en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 7: {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (20.9 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo (15.4 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Una suspensión de dicloro(p-cimeno)rutenio (II), un dímero (3.72 g), 2-amino-2-metil-1-propanol (1.16 mL) y tamiz molecular 4A (20.9 g) en 2-propanol (140 mL) se desgasificó y se agitó a 80°C durante 30 minutos en atmósfera de argón. Posteriormente, se añadió terc-butóxido de potasio (3.4 g) a una solución de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-

sulfinil]etanoimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (20.9 g) obtenido en el Paso 1 en 2-propanol (70 mL) con agitación a 50°C y la mezcla se agitó durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (17.4 g).

Paso 3 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (8.5 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1S,4r)-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (17.4 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 8: {(1R,4r)-4-[(1R)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (6.0 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 1, usando (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida en lugar de (S)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida.

Paso 2 Preparación de {(1R,4r)-4-[(1R)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (4.8 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etaneimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (6.0 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {(1R,4r)-4-[(1R)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (2.7 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1R,4r)-4-[(1R)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (4.8 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

<u>Ejemplo de referencia 9: 4-[(1R)-1-amino-2.2-difluoroetil]piperidin-1-carboxilato de bencilo</u>

Paso 1 Preparación de 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino-}metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (1.15 g) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1.0 g) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

Una solución de 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.15 g) obtenida en el Paso 1 y (difluorometil)trimetilsilano (0.90 mL)) en THF (10 mL) se añadió por goteo a una suspensión de terc-butóxido de potasio (0.74 g) en THF (10 mL) a -78°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se elevaba la temperatura a 0°C. La solución de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (164 mg).

Paso 3 Preparación de 4-[(1R)-1-amino-2,2-difluoroetil]piperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (104 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinilo]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (164

mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 10: 4-(1-aminoetil)-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (0.60 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 2, usando 4-acetil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0.66 g) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2013/182546 A1) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 11: [(1r,4r)-4-(sulfanilmetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Se añadió carbonato de potasio (96 mg) a una solución de S-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)etanotioato (100 mg) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en el documento WO 2013/007765 A1) en metanol (0.6 mL) y la mezcla se agitó a 50°C durante 2 horas. Se añadió ácido clorhídrico 2M a la solución de reacción para hacer la solución de reacción ácida, y luego la solución de reacción se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se secó y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (70 mg).

Ejemplo de referencia 12: 4-[(1S)-1-aminoetil]-4-

fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-fluoro-4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (4.19 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-fluoro-4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.34 g) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-fluoro-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 4-fluoro-4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g) obtenida en el Paso 1 en tolueno (10 mL) se añadió por goteo a una solución de metil litio (1.14 M en éter dietílico, 10.5 mL) en tolueno (50 mL) con agitación a -80°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (2.13 g).

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-aminoetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1.49 g) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-fluoro-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.13 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 13: [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]metilcarbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Una mezcla de clorhidrato de [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (150 mg), carbonato de potasio (235 mg), bromuro de bencilo (194 mg) y acetonitrilo (5 mL) se agitó a 75°C durante 17 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (208 mg).

Paso 2 Preparación de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo

Se añadió hidruro de sodio al 60% (24 mg) a una solución de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (205

mg) obtenido en el Paso 1 en DMF (3 mL) bajo enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Luego, se añadió yodometano (214 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2.5 horas. Se añadieron hidruro de sodio al 60% (120 mg) y yodometano (456 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción enfriando con hielo y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (192 mg).

Paso 3 Preparación de [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (101 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo (185 mg) obtenido en el Paso 2 en su lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 14: (3S)-3-(2-aminopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (3S)-3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron HATU (915 mg), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (235 mg) y DIPEA (0.69 mL) a una solución de ácido[(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético (460 mg) en DMF (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se eliminó el solvente a presión reducida para producir el compuesto del título (545 mg).

Paso 2 Preparación de (3S)-3-(2-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (340 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando (3S)-3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (545 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (3S)-3-(2-aminopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (300 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 2, usando (3S)-3-(2-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 15: (3R)-3-(2-aminopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (3R)-3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (545 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido [(3R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético (460 mg) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de (3R)-3-(2-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (380 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando (3R)-3-{2-[metoxi(metil)amino]-2-oxoetil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (545 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (3R)-3-(2-aminopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (190 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 2, usando (3R)-3-(2-oxopropil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 16: {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [(1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo

Azida de difenilfosforilo (5.3 mL) y TEA (4.3 mL) se añadieron a una suspensión de ácido (1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (3.5 g) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en Journal of Organic Chemistry, 2000, 65, 3934-3940) in terc-butanol (40 mL), y la mezcla se agitó a 85°C durante 15 horas. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título. (1.4 g).

Paso 2 Preparación de [(1S,3R)-2,2-dimetil-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (700 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo (1.4 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {(1S,3R)-2,2-dimetil-3-

[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (450 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1S,3R)-2,2-dimetil-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo (500 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (300 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1S,3R)-2,2-dimetil-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (450 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 17: 4-[(1S)-1-aminopropil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (5.0 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 4-

formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.0 g) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}propil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Bromuro de etil magnesio (3 M en éter dietílico, 10.6 mL) se añadió por goteo a una solución de 4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5.0 g) obtenido en el Paso 1 en diclorometano (64 mL) at -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se elevaba la temperatura de -78°C a 0°C. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se eliminó el solvente a presión reducida para producir el compuesto del título. (5.4 g).

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-aminopropil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (3.6 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}propil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5.4 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-

carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 18: 4-[(1R)-1-amino-2,2-difluoroetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (390 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 9, Paso 2, usando 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1.15 g), y 4-fluoro-4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 12, Paso 1 en lugar de (difluorometil)trimetilsilano.

Paso 2 Preparación de 4-[(1R)-1-amino-2,2-difluoroetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (78 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 18, Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 19: 4-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

Paso 1 Preparación de [(3-metilpiridin-4-

il)metil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (236 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 1, usando 1-(3-metilpiridin-4-il)metanamina (150 mg) en lugar de 2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-amina.

Paso 2 Preparación de [(3-metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (46 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 2, usando [(3-metilpiridin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (220 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de [2-metil-2-(piridin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 229.3 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (186 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 3, usando [(3-metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (110 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de 4-(aminometil)-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (109 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 4, usando 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-3-metilpiperidin-1-

carboxilato de bencilo (186 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo.

Ejemplo de referencia 20: 2-[(1S)-1-aminoetil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (342 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 2-formil-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (364 mg) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 2-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (341 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 17, Paso 2, usando bromuro de metil magnesio y 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (342 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 20, Paso 1.

Paso 3 Preparación de 2-[(1S)-1-aminoetil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (249 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 2-

[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (341 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 21: 4-(aminometil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

Paso 1 Preparación de [(2-metilpiridin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (256 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 1, usando 1-(2-metilpiridin-4-il)metanamina (150 mg) en lugar de 2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-amina. MS (m/z): 223.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de [(2-metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (252 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 2, usando [(2-metilpiridin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (256 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de [2-metil-2-(piridin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 229.3 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (248 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 3, usando [(2-

metilpiperidin-4-il)metil]carbamato de terc-butilo (252 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de 4-(aminometil)-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo

El compuesto del título (209 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 4, usando 4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (248g) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo.

Ejemplo de referencia 22: 4-[(1S)-1-aminoetil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (320 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-acetil-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (580 mg) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (180 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando 4-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-aminoetil]-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (107 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 23: {(1R,3s)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1s,3s)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (44.7 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1s,3s)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutano-1-carboxílico (36.3 g) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético. MS (m/z): 259.6 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de [(1s,3s)-3-acetilciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (33.8 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1s,3s)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (44.7 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de [(1s,3s)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (24 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1s,3s)-3-acetilciclobutil]carbamato de terc-butilo (32.8 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1R,3s)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (11.2 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1s,3s)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo (23.4 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {(1R,3s)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (7.2 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1R,3s)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (11.2 g) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 24: 4-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-{(1E)-2,2,2-trifluoro-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (640 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-(trifluoroacetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.26 g) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (1 M en THF, 1.6 mL) a una solución de terc-butilo 4-{(1E)-2,2,2-trifluoro-N-[(S)-2-metilpropano-2-

sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) obtenido en el Paso 1 en THF (8 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (133 mg).

Paso 3 Preparación de 4-[(1R)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (76 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 25: 4-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de sodio (30 mg) a una

solución de 4-{(1E)-2,2,2-trifluoro-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 24, Paso 1 en THF (8 mL) y agua (0.16 mL) a -50°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (111 mg).

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-amino-2,2,2-trifluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (67 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (111 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 26: 6-[(1S)-1-aminoetil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 6-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-2-azaespiro[3.3]heptano-

2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (371 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 6-formil-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (400 mg) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 329.6 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 6-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (364 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando 6-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (371 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 6-[(1S)-1-aminoetil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (239 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 6-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (364 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. MS (m/z): 241.2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 27: 4-[(1R)-1-amino-2-fluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (10.9 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1R)-2-(bencensulfonil)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió por goteo bis(trimetilsilil)amida de litio (1.1 M en THF, 2.5 mL) a una solución de 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg) obtenido en el Paso 1 y fluorometilfenil sulfona (462 mg) en THF (13 mL) a -80°C bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (1.26 g). MS (m/z): 491.7 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de 4-[(1R)-2-fluoro-1-{[(S)-2-

metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió magnesio (1.2 g) a una solución de 4-[(1R)-2-(bencensulfonil)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.2 g) obtenido en el Paso 2 en metanol (24 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (283 mg).

Paso 4 Preparación de 4-[(1R)-1-amino-2-fluoroetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (201 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1R)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinilo]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (283 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 28: {(1R,3S)-3-[(1S)-1-aminoetil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (1S,3R)-3-acetil-2,2-

dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo

Se añadió yodometano (15.1 mL) a una suspensión de ácido (1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (34.3 g) y carbonato de cesio (78.8 g) en DMF (300 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (37.2 g).

Paso 2 Preparación de (1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo

(1S,3R)-3-Acetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo (15.0 g) obtenido en el Paso 1 se disolvió en DME (250 mL) y se añadió azida de sodio (15.9 g) a la solución con agitando a -78°C bajo atmósfera de argón. Luego, se añadió por goteo ácido metansulfónico (63.4 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó durante 15 horas mientras se elevaba la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. La solución de reacción se neutralizó añadiendo a la misma amoniaco acuoso al 28% por goteo bajo enfriamiento con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida para

producir el compuesto del título (15.0 g).

Paso 3 Preparación de ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico

Se añadió ácido clorhídrico 4 M (164 mL) a (1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo (32.7 g) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 100°C durante 8 horas. Enfriando con hielo, la solución de reacción se neutralizó añadiendo hidróxido de sodio acuoso 13 M (50 mL), luego DMF (180 mL), TEA (45.7 mL) y Boc_2O (41.4 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió ácido clorhídrico al 5% a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (39.4 g).

Paso 4 Preparación de {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (33.4 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxílico (39.4 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 5 Preparación de [(1R,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (3.2 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo (8.0 g) obtenido en el Paso 4 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 6 Preparación de [(1R,3S)-2,2-dimetil-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (2.2 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1R,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo (3.2 g) obtenido en el Paso 5 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 7 Preparación de {(1R,3S)-2,2-dimetil-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (760 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1R,3S)-2,2-dimetil-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo (2.2 g) obtenido en el Paso 6 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de

terc-butilo.

Paso 8 Preparación de {(1R,3s)-3-[(1S)-1-aminoetil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (520 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1R,3S)-2,2-dimetil-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclobutil}carbamato de terc-butilo (760 mg) obtenido en el Paso 7 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 29: (1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-Benzil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etan-1-amina

Paso 1 Preparación de (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metiliden}-2-metilpropano-2-sulfinamida

El compuesto del título (133 mg) y (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metiliden}-2-metilpropano-2-sulfinamida (397 mg) se obtuvieron como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carbaldehído (791 mg) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2006035303 A1) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo, y purificando el residuo obtenido mediante cromatografía en columna de gel de sílice. MS (m/z): 333.3 $[M+H]^+$

Compuesto del título: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.92 (d, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 3.50 (s, 2H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.68-1.55 (m, 3H), 1.17 (s, 9H)

(R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metiliden}-2-metilpropano-2-sulfinamida: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 8.42 (d, 1H), 7.32-7.17 (m, 5H), 3.47 (s, 2H), 2.64 (q, 1H), 2.56-2.47 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.22 (s, 9H)

Paso 2 Preparación de (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

El compuesto del título (124 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metiliden}-2-metilpropano-2-sulfinamida (133 mg) obtenida en el Paso 1 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etan-1-amina

El compuesto del título (92 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-

il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (124 mg) obtenida en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 30: (1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etano-1-amina

Paso 1 Preparación de (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida

El compuesto del título (280 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando (R)-N-{(E)-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]metiliden}-2-metilpropano-2-sulfinamida (397 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 29, Paso 1 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de (1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etano-1-amina

El compuesto del título (201 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (R)-N-{(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}-2-metilpropano-2-sulfinamida (280 mg) obtenida en el Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 31: 4-[(1S)-1-aminoetil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (524 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 4-formilazepano-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg) en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (450 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando 4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo (524 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-aminoetil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (281 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]azepano-1-carboxilato de terc-butilo (450 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-

azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo. MS (m/z): 243.3 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 32: {(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil trifluorometansulfonato

Se añadió por goteo anhídrido trifluorometansulfónico (1.35 mL) a una solución de [(1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (1.72 g) y piridina (0.73 mL) en diclorometano (75 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2.43 g).

Ejemplo de referencia 33: 5-[(1S)-1-aminoetil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 5-formilazocano-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió terc-butóxido de potasio (1 M en THF, 1.98 mL) a una mezcla de 5-oxoazocano-1-carboxilato de terc-butilo (225 mg), cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (679 mg) y THF (8 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió ácido clorhídrico 1 M (3.96 mL) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción

y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (238 mg).

Paso 2 Preparación de 5-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (238 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 8, Paso 1, usando 5-formilazocano-1-carboxilato de terc-butilo (238 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 345.6 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de 5-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (255 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando 5-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo (238 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de 5-[(1S)-1-aminoetil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (140 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 5-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]azocano-1-carboxilato de terc-butilo (255 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 34: [(1S,3R)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {[(1R,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo

TEA (6.6 mL) y azida de difenilfosforilo (8.2 mL) se añadieron a una suspensión de ácido [(1S,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]acético (5.80 g) en tolueno (63 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 30 minutes. Luego, se añadió a la mezcla alcohol bencílico (3.9 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título. (7.20 g).

Paso 2 Preparación de {[(1R,3S)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo

El compuesto del título (5.28 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 28, Paso 2, usando {[(1R,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo (7.19 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de metil (1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de

terc-butilo.

Paso 3 Preparación de N-[(1S,3R)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]acetamida

El compuesto del título (3.23 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando {[(1R,3S)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo (5.28 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Paso 4 Preparación de N-{(1S,3R)-3-[(dibenzilamino)metil]-2,2-dimetilciclobutil}acetamida

El compuesto del título (2.48 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 1, usando N-[(1S,3R)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]acetamida (1.60 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de clorhidrato de [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {(1S,3R)-3-[(dibencilamino)metil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (2.54 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 28, Paso 3, usando N-{(1S,3R)-3-[(dibencilamino)metil]-2,2-dimetilciclobutil}acetamida (2.48 g) obtenida en el Paso 4 en lugar de (1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de metilo.

Paso 6 Preparación de [(1S,3R)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.29 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando {(1S,3R)-3-[(dibencilamino)metil]-2,2-dimetilciclobutil}carbamato de terc-butilo (2.54 g) obtenido en el Paso 5 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 35: N-[(1R,3S)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]acetamida

Paso 1 Preparación de {[(1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo

El compuesto del título (13.6 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 34, Paso 1, usando ácido [(1R,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]acético (10.0 g) en lugar de ácido [(1S,3S)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]acético.

Paso 2 Preparación de {[(1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo

El compuesto del título (10.6 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 28, Paso 2, usando {[(1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo (13.6 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de metil (1S,3R)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutano-1-carboxilato de

terc-butilo.

Paso 3 Preparación de N-[(1R,3S)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]acetamida

El compuesto del título (6.5 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando {[(1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}carbamato de bencilo (10.6 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 36: {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminopropil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [(1r,4r)-4-propanoilciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (450 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando bromuro de etil magnesio en lugar de bromuro de metil magnesio.

Paso 2 Preparación de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]propanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (300 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1r,4r)-4-propanoilciclohexil]carbamato de terc-butilo (450 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-{[(S)-2-

metilpropano-2-sulfinil]amino}propil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (115 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]propanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (300 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminopropil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (70 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1S,4r)-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}propil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (112 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 37: {3-[(1S)-1-aminoetil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {3-[metoxi(metil)carbamoil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (960 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido

3-[(terc-butoxicarbonil)amino]biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (850 mg) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de (3-acetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (790 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {3-[metoxi(metil)carbamoil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo (960 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (493 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando (3-acetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (500 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (444 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando (3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-

sulfinil]etanimidoil}biciclo[1.1.1]pentan-1-il)carbamato de terc-butilo (493 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {3-[(1S)-1-aminoetil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (302 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}carbamato de terc-butilo (444 mg) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 38: {4-[(1S)-1-aminoetil]cuban-1-il}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {4-[metoxi(metil)carbamoil]cuban-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (440 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]cubano-1-carboxílico en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [4-acetilcuban-1-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (358 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {4-

[metoxi(metil)carbamoil]cuban-1-il}carbamato de terc-butilo (440 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de [4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}cuban-1-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (427 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [4-acetilcuban-1-il]carbamato de terc-butilo (358 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]cuban-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (361 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}cuban-1-il]carbamato de terc-butilo (427 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {4-[(1S)-1-aminoetil]cuban-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (259 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]cuban-1-

il}carbamato de terc-butilo (361 mg) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 39: {4-[(1S)-1-aminoetil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {4-[metoxi(metil)carbamoil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (231 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]biciclo[2.2.1]heptano-1-carboxílico (255 mg) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de (4-acetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (183 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {4-[metoxi(metil)carbamoil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo (231 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo

(S)-(-)-2-Metil-2-propansulfinamida (219 mg) y

ortotitanato de tetraetilo (494 mg) se añadieron a (4-acetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo (183 mg) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. Posteriormente, se añadió THF (4 mL) a la mezcla, se añadió borohidruro de sodio (55 mg) a la mezcla a -50°C y la mezcla se agitó durante 4 horas mientras se elevaba la temperatura a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título. (130 mg).

Paso 4 Preparación de {4-[(1S)-1-aminoetil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (90 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}carbamato de terc-butilo (130 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 40: {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1r,4r)-4-

[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.68 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 2, usando {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (2.0 g) en lugar de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.35 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo (1.68 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de metil[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.69 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1r,4r)-4-acetilciclohexil]metilcarbamato de terc-butilo (1.35 g) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de metil{(1S,4r)-4-[(1S)-1-

{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.5 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando metil[(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (1.69 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (880 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando metil{(1S,4r)-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1.5 g) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 41: {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1S,3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.50 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexano-1-

carboxílico (1.23 g) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [(1S,3R)-3-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (850 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1S,3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1.50 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de [(1S,3R)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (700 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1S,3R)-3-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo (850 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1S,3R)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (555 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1S,3R)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (700 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-

2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (250 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1S,3R)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (555 mg) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 42: {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}etilcarbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-(dibencilamino)etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.72 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 1, usando {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1.0 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 7, Paso 3 en lugar de clorhidrato de [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-(dibencilamino)etil]ciclohexil}etilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (170 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 2, usando

{(1S,4r)-4-[(1S)-1-(dibencilamino)etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (400 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo, y yodoetano en lugar de yodometano.

Paso 3 Preparación de {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}etilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (95 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando {(1S,4r)-4-[(1S)-1-(dibencilamino)etil]ciclohexil}etilcarbamato de terc-butilo (170 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 43: {(1R,3S)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.33 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexano-1-carboxílico (1.1 g) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [(1R,3S)-3-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (780 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1.33 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de [(1R,3S)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (883 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando [(1R,3S)-3-acetilciclohexil]carbamato de terc-butilo (777 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1R,3s)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (630 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando [(1R,3S)-3-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (883 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de {(1R,3S)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (375 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1R,3S)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (630 mg) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 44: {(1R,3S)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentano-1-carboxílico en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [(1R,3S)-3-acetilciclopentil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1R,3S)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {(1R,3S)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclopentil}carbamato de

terc-butilo

El compuesto del título (336 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 39, Paso 3, usando [(1R,3S)-3-acetilciclopentil]carbamato de terc-butilo (368 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (4-acetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1R,3S)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (225 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1R,3S)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo (336 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 45: {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de {(1S,3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido (1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentano-1-carboxílico en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [(1S,3R)-3-

acetilciclopentil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(1S,3R)-3-[metoxi(metil)carbamoil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de {(1S,3R)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (215 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 39, Paso 3, usando [(1S,3R)-3-acetilciclopentil]carbamato de terc-butilo (314 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (4-acetilbiciclo[2.2.1]heptan-1-il)carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de {(1S,3R)-3-[(1S)-1-aminoetil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (135 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando {(1S,3R)-3-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]ciclopentil}carbamato de terc-butilo (215 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

<u>Ejemplo de referencia 46: 4-[(1S)-1-amino-2-fluoroetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo</u>

Paso 1 Preparación de 4-[(1R)-2-(bencensulfonil)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1.33 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 27, Paso 2, usando 4-fluoro-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 12, Paso 2 en lugar de 4-[(E)-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-fluoro-4-[(1S)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (300 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 27, Paso 3, usando 4-[(1R)-2-(bencensulfonil)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.33 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de 4-[(1R)-2-(bencensulfonil)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-amino-2-fluoroetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (165 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-fluoro-4-[(1S)-2-fluoro-1-{[(S)-2-metilpropano-2-

sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 47: (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (4.62 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-carboxílico (cis/trans = 4/1, 4.1 g) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2010/013037 A1) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de 4-acetil-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (3.98 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando 4-[metoxi(metil)carbamoil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4.62 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (3S,4S)-3-metil-4-{(1E)-N-

[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3R,4R)-3-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(S)-(-)-2-Metil-2-propansulfinamida (1.04 g) y ortotitanato de tetraetilo (3.27 g) se añadieron a 4-acetil-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.45 g) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 60°C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (683 mg) y (3R,4R)-3-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (609 mg). La estereoquímica se asignó (opcionalmente) por bioactividad y se estableció una similitud estructural.

Paso 4 Preparación de (3S,4S)-3-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (426 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando (3S,4S)-3-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (683 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-

[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (291 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (3S,4S)-3-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (426 mg) obtenido en el Paso 4 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 48: (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (3R,4R)-3-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (350 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando (3R,4R)-3-metil-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (609 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 47, Paso 3 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (237 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (3R,4R)-3-metil-4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 49: 4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[metoxi(metil)carbamoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (73.5 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-2-metilpiperidin-4-carboxílico (57.8 g) en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de 4-acetil-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (54.7 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando 4-[metoxi(metil)carbamoil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (73.5 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 2-metil-4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(R)-(+)-2-Metil-2-propanesulfinamida (35.7 g) y ortotitanato de tetraisopropilo (193 g) se añadieron secuencialmente a 4-acetil-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (54.7 g) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 70°C durante 12 horas. Subsequently, THF (453 mL) se añadió a la mezcla, tri-sec-butilborohidruro de litio (1 M in THF, 453 mL) se añadió a la mezcla a -78°C, y la mezcla se agitó durante 2 horas mientras se elevaba la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título. (85 g).

Paso 4 Preparación de 4-[(1S)-1-aminoetil]-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (39.5 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 2-metil-4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (85 g) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-

carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 50: 2-Amino-3.7-anhidro-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4,5,6-pentadesoxi-L-arabino-heptitol

Paso 1 Preparación de {(3R,6S)-6-[metoxi(metil)carbamoil]oxan-3-il}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 2,6-anhidro-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3,4,5-tridesoxi-L-eritro-hexónico en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 2 Preparación de [(3R,6S)-6-acetiloxan-3-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (450 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando {(3R,6S)-6-[metoxi(metil)carbamoil]oxan-3-il}carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 3,7-anhidro-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4,5,6-pentadesoxi-2-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-L-arabino-heptitol

El compuesto del título (240 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 49, Paso 3, usando [(3R,6S)-6-acetiloxan-3-il]carbamato de terc-butilo (450 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-acetil-2-metilpiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de 2-amino-3,7-anhidro-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4,5,6-pentadesoxi-L-arabino-heptitol

El compuesto del título (90 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 3,7-anhidro-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4,5,6-pentadesoxi-2-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-L-arabino-heptitol (240 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 51: (3S,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (3S,4R)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en metanol, 4 mL) a una solución de [(3S,4R)-1-bencil-3-fluoropiperidin-4-il]metanol (1.2 g) (por ejemplo, sintetizado de acuerdo con el método descrito en WO2006/069287 A1) en metanol (20 mL). Después de desgasificar, se añadió Pd-C al 10% (500 mg) a la mezcla con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno de presión media (0.4 MPa) durante la noche. Se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado y Boc_2O (1.9 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó

a temperatura ambiente durante 1 hora. Los insolubles se retiraron por filtración, luego el filtrado se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (900 mg).

Paso 2 Preparación de (3S,4R)-3-fluoro-4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 2-hidroxi-2-azaadamantano (29 mg) y diacetato de yodobenceno (2.46 g) a una solución de (3S,4R)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (890 mg) obtenido en el Paso 1 en diclorometano (7.6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de monitorear el consumo del material de partida en TLC, solución acuosa saturada. carbonato de sodio y solución acuosa saturada. Se añadió tiosulfato de sodio a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución de reacción se extrajo con diclorometano y el solvente se eliminó a presión reducida. Se añadió una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propansulfinamida (694 mg) en diclorometano (7.6 mL) al residuo obtenido, y se añadió ortotitanato de tetraisopropilo (3.3 mL) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2

horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se le añadió agua. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (575 mg).

Paso 3 Preparación de (3S,4R)-3-fluoro-4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (353 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 20, Paso 2, usando (3S,4R)-3-fluoro-4-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (575 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 2-[(E)-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]imino}metilo]-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de (3S,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (250 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (3S,4R)-3-fluoro-4-[(1S)-1-{[(R)-2-Metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (353 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 52: (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-etilpiperidin-4-carboxílico

Se disolvió 3-etinilpiridin-4-carboxilato de metilo (876 mg) en metanol (10.9 mL). Después de la desgasificación, ácido clorhídrico 2 M (4.1 mL) y óxido de platino (IV) (87.6 mg) se añadieron a la solución con agitación a temperatura ambiente en atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno de presión media (0.4 MPa) durante la noche. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y luego el solvente se eliminó a presión reducida. Boc_2O (1.87 mL) e hidróxido de sodio 2 M acuoso (16.3 mL) se añadieron secuencialmente al residuo y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, luego el solvente se eliminó a presión reducida, se añadió hexano al residuo obtenido para suspender el residuo y el precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (870 mg).

Paso 2 Preparación de 3-etil-4-

[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (960 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 14, Paso 1, usando ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-etilpiperidin-4-carboxílico (870 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de ácido [(3S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il]acético.

Paso 3 Preparación de 4-acetil-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 3, Paso 1, usando 3-etil-4-[metoxi(metil)carbamoil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de {(1r,4r)-4-[metoxi(metil)carbamoil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de (3S,4S)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3R,4R)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (490 mg) y (3R,4R)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg) se obtuvieron como se describió en el Ejemplo de referencia 47, Paso 3, usando 4-acetil-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 3 en lugar de

4-acetil-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo. La estereoquímica se asignó (opcionalmente) por bioactividad y se estableció una similitud estructural.

Paso 5 Preparación de (3S,4S)-3-etil-4-[(1S)-1-{[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

(3S,4S)-3-Etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (490 mg) obtenido en el Paso 4 se disolvió en THF (6.8 mL) y se añadió tri-sec-butilborohidruro de litio (1 M en THF, 2.7 mL) a la solución a -78°C, y la mezcla se agitó mientras se elevaba la temperatura de -78°C a temperatura ambiente. Después de monitorear el consumo del material de partida en TLC. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (472 mg).

Paso 6 Preparación de (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (240 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (3S,4S)-3-etil-4-[(1S)-1-{[(R)-2-Metilpropano-2-

sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (472 mg) obtenido en el Paso 5 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 53: (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo o (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de (3R,4R)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (352 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 52, Paso 5, usando (3R,4R)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 52, Paso 4 en lugar de (3S,4S)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanoimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 5 Preparación de (3R,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-etilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (190 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando (3R,4R)-3-etil-4-{(1E)-N-[(R)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (352 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-

metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 54: 4-[(1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(1s,3s)-3-(metoxicarbonil)ciclobutil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-oxociclobutano-1-carboxilato de metilo (1.0 g) en diclorometano (31 mL), se añadió 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina (1.7 g) a la solución, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.3 g) a la mezcla enfriando con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2.0 g). MS (m/z): 299.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 4-[(1s,3s)-3-(hidroximetil)ciclobutil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió borohidruro de sodio (101 mg) a una solución de 4-[(1s,3s)-3-(metoxicarbonil)ciclobutil]piperazin-1-carboxilato de terc-

butilo (200 mg) obtenida en el Paso 1 en metanol (1.3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (125 mg). MS (m/z): 271.2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 55: 4-{(1S)-1-[(2-hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-{(1S)-1-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (1.07 g) a una mezcla de 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1.0 g), bicarbonato de sodio (736 mg), agua (9 mL) y THF (9 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (860 mg).

Paso 2 Preparación de 4-{(1S)-1-[(2-hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron 2-bromoetanol (598 mg) y carbonato de potasio (662 mg) a una solución de 4-{(1S)-1-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg) obtenido en el Paso 1 en NMP (1.6 mL) y la mezcla se agitó a 80°C. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (100 mg).

Ejemplo de referencia 56: [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (1.41 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 55, Paso 1, usando {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (1.0 g) obtenido en Ejemplo de referencia 7, Paso 3 en lugar de 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-

sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (140 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 55, Paso 2, usando [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (200 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 4-{(1S)-1-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 57: 4-[(1S)-1-{(2-hidroxipropil)[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (106 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 1, usando 4-acetilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (73.2 g) en lugar de 1-oxo-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (91 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 7, Paso 2, usando 4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]etanimidoil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (90 g) obtenido en el Paso 1 en lugar de [(1r,4r)-4-{(1E)-N-[(S)-2-metilpropano-2-

sulfinil]etanoimidoil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]] (prop-2-en-1-il)amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (1.54 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 2, usando 4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g) obtenido en el Ejemplo de referencia 57, Paso 2 y bromuro de alilo.

Paso 4 Preparación de 4-[(1S)-1-{(2-hidroxipropil)[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió BH_3-THF (0.9 M en THF, 3 mL) a una solución de 4-[(1S)-1-{[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil](prop-2-en-1-il)amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg) obtenido en el Paso 3 en THF (2.7 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Posteriormente, se añadió perborato de sodio tetrahidratado (1.03 g) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (77 mg) y su isómero, 4-[(1S)-1-{(3-hidroxipropil)[(S)-2-

metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (271 mg).

Ejemplo de referencia 58: [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-hidroxipropil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

[(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2-Hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (240 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 56, Paso 2, óxido de propileno (98 mg), carbonato de potasio (155 mg) y DMF (1.1 mL) se agitaron a 80°C durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (71 mg).

Ejemplo de referencia 59: 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Se añadió tolueno (2 mL) a 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (145 mg), (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo (91 mg), BINAP (55 mg), carbonato de cesio (286 mg) y $Pd(OAc)_2$ (10 mg). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 110°C bajo atmósfera de argón durante 12 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (135 mg).

Ejemplo de referencia 69: 4-(4-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piperidin-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

Paso 1 Preparación de 4-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

Se añadió 2-(clorometoxi)etil trimetilsilano (1.1 mL) a una mezcla de 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (1.58 g), carbonato de potasio (942 mg) y DMF (12 mL), y el la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.01 g).

Paso 2 Preparación de 4-(4-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piperidin-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

El compuesto del título (52 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59 usando 4-bromo-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (80 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de etilo, y [2-(piperidin-4-il)etil]carbamato de terc-butilo en lugar de (4-

aminobutil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 74: 3'-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-6-cloro[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de etilo

Se añadió 1,4-dioxano (3 mL) a 4-cloro-3-yodobenzoato de etilo (150 mg), ácido (3-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil} fenil)borónico (127 mg), $Pd(PF_3)_4$ (56 mg) y solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (1 mL). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 100°C bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (101 mg).

Ejemplo de referencia 78: 4-({[5'-(metoxicarbonil)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de ácido 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxílico

El compuesto del título (414 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 74, usando 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (500 mg) en lugar de 4-cloro-3-yodobenzoato de etilo y ácido (4-hidroxifenil)borónico

en lugar de ácido (3-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}fenil)borónico.

Paso 2 Preparación de 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

Se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.1 mL) a una solución de ácido 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxílico (350 mg) obtenido en el Paso 1 en metanol (4 mL) y la mezcla se agitó a 65°C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y el precipitado se recogió por filtración y se secó para producir el compuesto del título (320 mg).

Paso 3 Preparación de 4-({[5'-(metoxicarbonil)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió bis(2-metoxietil)azodicarboxilato de terc-butilo (24 mg) a una solución de 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo (20 mg) obtenida en el Paso 2, 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (22 mg) y PF_3 (27 mg) en THF (0.7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (20 mg).

Ejemplo de referencia 79: 4'-({(2S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propan-2-il}oxi)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título (20 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 78, Paso 3, usando [(2R)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo en lugar de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 81: 4-{2-[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-{[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etinil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió DMF (2 mL) a 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (406 mg), 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg), yoduro de cobre (20 mg), $Pd(PF_3)_4$ (83 mg) y TEA (2 mL). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 50°C bajo atmósfera de argón durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, luego el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (180 mg). MS (m/z): 412.7 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 4-{2-[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando 4-{[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etinil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 82: 4-{[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etinil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (121 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 81, Paso 1, usando [(1r,4r)-4-etinilciclohexil]carbamato de terc-butilo (300 mg) en lugar de 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 83: 3-(2-{(1r,4s)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (100 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 2, usando 3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etinil)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (126 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 82 en lugar de [2-metil-2-(piridin-4-il)propil]carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 84: 3-[(E)-2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}etenil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Paso 1 Preparación de 3-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió DMF (7.1 mL) a 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (500 mg), dietil acetal de acroleína (690 mg), carbonato de potasio (366 mg), cloruro de potasio (132 mg), acetato de tetrabutilamonio (1.07 mg). g) y $Pd(OAc)_2$ (20 mg). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 90°C bajo atmósfera de argón durante 3 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y luego se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 2 M y solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (250 mg).

Paso 2 Preparación de 3-{(E)-2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-dioxan-2-il]etenil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadieron 2-(1,3-dihidroxipropan-2-il)-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (321 mg) y ácido p-toluensulfónico monohidratado (92 mg) a una solución de 3-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (250 mg) obtenida en el Paso 1 en tolueno (4.8 mL), y la mezcla se agitó

a 140°C durante 6 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, luego se añadió bicarbonato de sodio a la solución de reacción y la solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (291 mg).

Paso 3 Preparación de 3-[(E)-2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}etenil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió hidrazina monohidratada (13 mg) a una solución de 3-{(E)-2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-dioxan-2-il]etenil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (124 mg) obtenido en el Paso 2 en THF (1.3 mL), la mezcla se agitó a 60°C, luego se añadió acetato de hidrazina (25 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, se añadió Boc_2O (65 mg) a la mezcla, y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el

compuesto del título (71 mg).

Ejemplo de referencia 85: 4-{(E)-2-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-[(E)-2-(tributilestanil)etenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió tributil estaño hidrogenado (334 mg) a 4-etinilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg), $PdCl_2(PF_3)_2$ (34 mg) y THF (4.8 mL). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (440 mg).

Paso 2 Preparación de 4-{(E)-2-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió tolueno (4.8 mL) a 4-[(E)-2-(tributilstanil)etenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (383 mg) obtenido en el Paso 1, 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (325 mg), cloruro de litio (81 mg) y $Pd(PF_3)_4$ (55 mg). Después de desgasificar, la mezcla se agitó a 110°C bajo atmósfera de argón durante la noche. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (150 mg).

Ejemplo de referencia 90: ácido 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino) benzoico

Paso 1 Preparación de 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)benzoato de etilo

El compuesto del título (127 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 4-bromo-3-yodobenzoato de etilo (200 mg) en lugar de 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de etilo y [(1r,4r)-4-aminociclohexil]carbamato en lugar de (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 441.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de ácido 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)benzoico

Se añadió hidróxido de sodio 2 M ac. (0.43 mL) a una solución de 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)benzoato de etilo (127 mg) obtenida en el Paso 1 en etanol (2 mL) y la mezcla se agitó a 70°C durante 1 hora. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y la dilución se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 M al mismo. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (52 mg). MS (m/z): 413.2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 91: 3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió DMSO (3 mL) a 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (160 mg), [(1r,4r)-4-aminociclohexil]carbamato de terc-butilo (286 mg) y carbonato de potasio (276 mg) y la mezcla se agitó a 110°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (100 mg). MS (m/z): 435.3 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 126: 2-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de etilo

El compuesto del título (47 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 74, usando 4-bromo-3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]benzoato de etilo (52 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 123 en lugar de 4-cloro-3-yodobenzoato de etilo y ácido fenilborónico en lugar de ácido (3-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}fenil)borónico. MS (m/z): 453.4

$[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 130: ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

Paso 1 Preparación de 4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió NMP (13 mL) a 5-bromo-1,3-difluoro-2-(trifluorometil)benceno (4.8 g), 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3.0 g) y bicarbonato de sodio (3.3 g), y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (3.3 g).

Paso 2 Preparación de 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil) anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.4 g) obtenida en el Paso 1, cianuro de zinc (601 mg), y $Pd(PF_3)_4$ (591 mg) se desgasificó en DMF (15 mL) y luego se agitó a 120°C bajo atmósfera de argón durante 2 horas. La

solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (2.0 g).

Paso 3 Preparación de ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

Se añadió hidróxido de sodio 5.8 M ac. (25 mL) a una solución de 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil) anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.0 g) obtenido en el Paso 2 en etanol (25 mL), y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico enfriando con hielo y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (2.0 g).

Ejemplo de referencia 137: 4-{(1S)-1-[2-metoxi-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 4-metoxi-3-[(trifluorometansulfonil)oxi]benzoato de metilo

El compuesto del título (850 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 32, usando 3-hidroxi-4-

metoxibenzoato de metilo (515 mg) en lugar de.

Paso 2 Preparación de 4-{(1S)-1-[2-metoxi-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (41 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 4-metoxi-3-[(trifluorometansulfonil)oxi]benzoato de metilo (100 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 137, Paso 1 en lugar de 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de etilo y 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 449.7 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 142: 4-{(1S)-1-[2,3-dicloro-6-fluoro-5-(metoxicarbonil) anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de ácido 4,5-dicloro-2-fluoro-3-yodobenzoico

Se disolvió ácido 4,5-dicloro-2-fluorobenzoico (500 mg) en ácido sulfúrico concentrado (4 mL) y se añadió N-yodosuccinimida (600 mg) a la solución enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. temperatura durante 6 horas. La solución de reacción se añadió a agua helada y el precipitado resultante se recogió por filtración para producir el compuesto del título (750 mg).

Paso 2 Preparación de 4,5-dicloro-2-fluoro-3-

yodobenzoato de metilo

El compuesto del título (734 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 78, Paso 2, usando ácido 4,5-dicloro-2-fluoro-3-yodobenzoico (750 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de ácido 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxílico.

Paso 3 Preparación de 4-{(1S)-1-[2,3-dicloro-6-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (23 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 4,5-dicloro-2-fluoro-3-yodobenzoato de metilo (50 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 142, Paso 2 y 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (m/z): 449.7 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 147: 4-{(1S)-1-[3-amino-2-cloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (16 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando 4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(metoxicarbonil)-3-nitroanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 146 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo de referencia 158: 4-[(1S)-1-{3-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-[(propan-2-il)oxi]anilino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo

Se disolvió 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (2.0 g) en diclorometano (50 mL), se añadieron N-yodosuccinimida (2.5 g) y cloruro de titanio (IV) (1.85 g) a la solución, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.65 g).

Paso 2 Preparación de 3-cloro-5-yodo-4-[(propan-2-il)oxi]benzoato de metilo

Se añadió 2-bromopropano (276 mg) a una solución de 3-cloro-4-hidroxi-5-yodobenzoato de metilo (350 mg) obtenido en el Paso 1 y carbonato de potasio (310 mg) en DMF (3 mL), y la mezcla se agitó a 100°C durante 9 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

producir el compuesto del título (157 mg).

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-{3-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-[(propan-2-il)oxi]anilino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (95 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-cloro-5-yodo-4-[(propan-2-il)oxi]benzoato de metilo (156 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de etilo y 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de (4-aminobutil)carbamato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 165: 4-{(1S)-1-[2-cloro-3-ciano-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (20 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 130, Paso 2, usando 4-{(1S)-1-[3-bromo-2-cloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etilo}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 152 en lugar de 4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 176: 4-bromo-1-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo

El compuesto del título (122 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 78, Paso 3, usando 4-bromo-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (150 mg) en lugar de 4'-hidroxi-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-carboxilato de metilo.

Ejemplo de referencia 181: 4-{[5-(etoxicarbonil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]metil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Se añadió DMF (0.1 mL) a una solución de ácido 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoico (2.0 g) en diclorometano (40 mL), se añadió por goteo cloruro de oxalilo (1.12 mL) a la mezcla bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. Luego, se añadió por goteo etanol (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (1.95 g).

Paso 2 Preparación de 4-{[5-(etoxicarbonil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]metil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (73 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 91, usando 3,5-difluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (150 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 181, Paso 1 y 4-(aminometil)-4-

fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 182: 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Paso 1 Preparación de 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (56 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (65 mg) y [(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 431.7 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Una mezcla de 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (56 mg), formaldehído (solución acuosa al 37%, 0.63 mL), ácido acético (0.5 mL) y acetonitrilo (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego, se añadió cianotrihidridoborato de sodio (522 mg) a la mezcla y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con

solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (22 mg). MS (m/z): 445.7 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 184: 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}metil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (82 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 13, Paso 2, usando 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (70 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 183 en lugar de {(1r,4r)-4-[(dibencilamino)metil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 459.7 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 207: (1R,5S,8r)-8-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de metil 3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (54 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-yodo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (110 mg) y (1S)-1-

[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etan-1-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 29. MS (m/z): 447.7 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de (1R,5S,8r)-8-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (734 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 51, Paso 1, usando 3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-bencil-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (750 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de [(3S,4R)-1-bencil-3-fluoropiperidin-4-il]metanol. MS (m/z): 357.2 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 211: ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

Paso 1 Preparación de 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo

Se añadió nitrito de isoamilo (0.41 mL) a una mezcla de 3-amino-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (480 mg), bromuro de cobre (II) (630 mg) y acetonitrilo (10 mL), y la mezcla se agitó a 60°C durante 8 horas. Se añadió ácido clorhídrico a la solución de reacción y la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el

compuesto del título (580 mg).

Paso 2 Preparación de 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (135 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (117 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 211, Paso 1 y 4-[(1S)-1-aminoetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Ejemplo de referencia 12.

Paso 3 Preparación de ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

El compuesto del título (140 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 73, Paso 3, usando 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etilo}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 213: 3-(2-{(2r,5r)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}ciclopropil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Paso 1 Preparación de 3-[(1E)-3-hidroxiprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió borohidruro de sodio (73 mg) a una solución

de 3-[(1E)-3-oxoprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (500 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 84, Paso 1 en etanol (9.7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (600 mg).

Paso 2 Preparación de 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Enfriando con hielo, se añadió por goteo una solución de TFA (0.44 mL) en diclorometano (5.8 mL) a una solución de dietilzinc (1 M en hexano, 5.8 mL) en diclorometano (5.8 mL), luego se añadió diyodometano (1.54 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió 3-[(1E)-3-hidroxiprop-1-en-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (300 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 213, Paso 1 a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la solución de reacción y la solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El filtrado se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro

y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (160 mg).

Paso 3 Preparación de 3-(2-formilciclopropil)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (reactivo de Dess-Martin) (495 mg) a una solución de 3-[2-(hidroximetil)ciclopropil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (160 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 213, Paso 2 en diclorometano (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado y luego se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (159 mg).

Paso 4 Preparación de 3-{2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-dioxan-2-il]ciclopropil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (235 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 84, Paso 2, usando 3-(2-formilciclopropil)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (159 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de 3-[(1E)-3-oxoprop-1-en-

1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo.

Paso 5 Preparación de 3-(2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}ciclopropil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió borohidruro de sodio (34 mg) a una solución de 3-{2-[5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1,3-dioxan-2-il]ciclopropil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (215 mg) obtenido en el Paso 4 en 2-propanol (1.92 mL) y agua (0.32 mL), y la mezcla se agitó enfriando con hielo durante 2 horas. Se añadió ácido acético (2.26 mL) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron THF (2.3 mL), bicarbonato de sodio (190 mg) y Boc_2O (296 mg) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (14 mg).

Ejemplo de referencia 215: 4-{(1R)-2,2-difluoro-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (500 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo de referencia 211, Paso 1, usando 3-amino-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (1.12 g) en lugar de 3-amino-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzonitrilo.

Paso 2 Preparación de 4-{(1R)-2,2-difluoro-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (171 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 215, Paso 1 y 4-[(1R)-1-amino-2,2-difluoroetil]-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (125 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 18.

Ejemplo de referencia 228: 3-[({(1S,3R)-3-[acetil(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Paso 1 Preparación de 3-({[(1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (298 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-bromo-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (399 mg) y N-[(1R,3S)-3-(aminometil)-2,2-dimetilciclobutil]acetamida obtenida en el Ejemplo de referencia 35. MS (m/z): 373.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 3-[({(1S,3R)-3-[acetil(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-

dimetilciclobutil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

El compuesto del título (200 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 1, Paso 1, usando 3-({[(1S,3R)-3-acetamida-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (298 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 2-metil-2-(piridin-4-il)propan-1-amina.

Ejemplo de referencia 244: 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Paso 1 Preparación de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en metanol, 2 mL) a 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (100 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 197, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron THF (2 mL), bicarbonato de sodio (61 mg) y cloruro de 2-nitrobencensulfonilo (80 mg) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó

a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (98 mg).

Paso 2 Preparación de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometilo)benzoato de metilo

Se agregaron yodometano (13 mg) y carbonato de cesio (97 mg) a una solución de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (30 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 244, Paso 1 en DMF (0.3 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (31 mg).

Paso 3 Preparación de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadieron ácido 4-mercaptobenzoico (19 mg) y carbonato de potasio (33 mg) a una solución de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[metil(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-

(trifluorometil)benzoato de metilo (31 mg) obtenido en el Paso 2 en DMF (0.12 mL) y la mezcla se agitó a 90°C. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con agua, se añadió Boc_2O (66 mg) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (15 mg).

Ejemplo de referencia 249: 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 2 mL) a una solución de 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexilo }etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 161 en metanol (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron THF (3 mL), TEA (0.36 mL) y trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (274 mg) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido

se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (160 mg).

Ejemplo de referencia 253: 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1 mL) a una solución de 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (100 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 161 en metanol (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron THF (2 mL), TEA (0.16 mL) y 2-yodoetanol (39 mg) al residuo obtenido y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Luego, se añadió Boc_2O (491 mg) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (70 mg).

Ejemplo de referencia 255: ácido 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

Paso 1 Preparación de N-[(1R, 3s)-3-{(1S)-1-[5-

bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]-2-nitrobenceno-1-sulfonamida

El compuesto del título (1.08 g) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 244, Paso 1, usando [(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]carbamato de terc-butilo (767 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 217 en lugar de 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutilo }etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo.

Paso 2 Preparación de [(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]metilcarbamato de terc-butilo

Se añadieron yodometano (236 mg) y carbonato de potasio (921 mg) a una solución de N-[(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]-2-nitrobenceno-1-sulfonamida (600 mg) obtenida en el Paso 1 en DMF (11 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, se añadió ácido 4-mercaptobenzoico (428 mg) a la solución de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 80°C. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con agua, se añadió Boc_2O (1.21 g) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, se añadió acetato de etilo a la solución de reacción, la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (396 mg).

Paso 3 Preparación de [(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]metilcarbamato de terc-butilo

El compuesto del título (352 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 130, Paso 2, usando [(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}ciclobutil]metilcarbamato de terc-butilo (396 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etilo}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de ácido 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 130, Paso 3, usando [(1R,3s)-3-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino

]etil}ciclobutil]metilcarbamato de terc-butilo (352 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de 4-{(1S)-1-[5-ciano-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. MS (m/z): 435.6 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 257: 4-[{[2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil]metil}(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se disolvió 3-(bromometil)-4-clorobenzoato de metilo (400 mg) en 2-propanol (7 mL), se añadieron 4-(metilamino) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (423 mg) y DIPEA (0.39 mL) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (447 mg).

Ejemplo de referencia 264: 4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Paso 1 Preparación de 3-bromo-4-(difluorometoxi)-5-fluorobenzoato de metilo

Se añadieron clorodifluoroacetato de sodio (612 mg) y carbonato de potasio (416 mg) a una solución de 3-bromo-5-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (500 mg) en DMF (4 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La solución de

reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (500 mg).

Paso 2 Preparación de 4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (200 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 3-bromo-4-(difluorometoxi)-5-fluorobenzoato de metilo (200 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 277, Paso 1 y 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo de referencia 280: 3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)sulfanil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Una mezcla de 3-bromo-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (58 mg), [(1r,4r)-4-(sulfanilmetil)ciclohexil]carbamato de terc-butilo (50 mg), Xantphos (5.9 mg), DIPEA (0.07 mL), $Pd_2(dba)_3$ (4.7 mg) y 1,4-dioxano (1.2 mL) se desgasificó y luego se agitaron a 90°C en atmósfera de argón durante 2 horas. La solución de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada) y se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica se lavó con agua. El solvente se eliminó a presión

reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (33 mg).

Ejemplo de referencia 290: 1-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo

Se añadieron trifluorometansulfonato de {(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metilo (491 mg) y carbonato de potasio (188 mg) a una solución de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo (130 mg) en DMF (1 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante 5 horas. Se añadieron trifluorometansulfonato de {(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metilo (491 mg) y carbonato de potasio (188 mg) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 22 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (55 mg).

Ejemplo de referencia 291: 4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Paso 1 Preparación de 4-(benciloxi)-3-{[(1S)-1-

{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino} benzoato de metilo

El compuesto del título (375 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 59, usando 4-(benciloxi)-3-bromobenzoato de metilo (729 mg) y {(1S,4r)-4-[(1S)-1-aminoetil]ciclohexil}carbamato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-hidroxibenzoato de metilo

El compuesto del título (300 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando 4-(benciloxi)-3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}benzoato de metilo (375 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo. MS (m/z): 393.7 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de 4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Se agregaron 1,2-dibromoetano (48 mg) y carbonato de potasio (53 mg) a una solución de 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-hidroxibenzoato de metilo (50 mg) obtenido en el Paso 2 en DMF (0.64 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica

se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida y luego el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (4 mg). MS (m/z): 419.6 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 292: 4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Paso 1 Preparación de 4-{(1S)-1-[{2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]etil}(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato

El compuesto del título (72 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 78, Paso 3, usando 4-{(1S)-1-[(2-hidroxietil)(2-nitrobenceno-1-sulfonil)amino]etilo }piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 55, Paso 2 en lugar de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-({2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil) fenoxi]etil}amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió carbonato de potasio (43 mg) a una solución de 4-{(1S)-1-[{2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]etil}(2-nitrobenceno)-1-sulfonil)amino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (72

mg) obtenido en el Paso 1 en acetonitrilo (0.52 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (41 mg).

Paso 3 Preparación de 4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Una mezcla de 4-[(1S)-1-({2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]etil}amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (41 mg) obtenido en el Paso 2, Xantphos (4.7 mg), carbonato de cesio (53 mg), Pd2 (dba) 3 (3.7 mg) y tolueno (0.81 mL) se desgasificó y luego se agitaron a 110°C bajo atmósfera de argón durante la noche. La solución de reacción se dejó enfriar y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (30 mg).

Ejemplo de referencia 294: (2R)-4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Paso 1 Preparación de 4-[(1S)-1-({(2R)-2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Un producto crudo que contenía 4-[(1S)-1-({(2R)-2-

[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 78, Paso 3, usando 4-[(1S)-1-{(2-hidroxipropil)[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (77 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 57, Paso 4 en lugar de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (98 mg) y 4-[(1S)-1-({(2S)-2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg). La estereoquímica se asignó opcionalmente por bioactividad y se estableció una similitud estructural.

Paso 2 Preparación de 4-[(1S)-1-({(2R)-2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (74 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 5, Paso 3, usando 4-[(1S)-1-({(2R)-2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}[(S)-2-metilpropano-2-sulfinil]amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (98 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de (1S)-1-{[(S)-2-

metilpropano-2-sulfinil]amino}-7-azaespiro[3,5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (2R)-4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

El compuesto del título (50 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 292, Paso 3, usando 4-[(1S)-1-({(2R)-2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]propil}amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (74 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-[(1S)-1-({2-[2-bromo-6-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenoxi]etil}amino)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Ejemplo 1: clorhidrato de 5-{3-[(4-aminobutil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo

Se añadió hidrazina monohidrato (3.5 mL) a una solución de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (138 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 59 en etanol (7.5 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de

sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (130 mg). MS (m/z): 391.6 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (60 mg) a una solución de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo (97 mg) obtenido en el Paso 1 en THF (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (100 mg). MS (m/z): 417.5 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-{3-[(4-aminobutil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 2 mL) a {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo (130 mg) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter

dietílico y luego se secó para producir el compuesto del título (84 mg).

Ejemplo 7: clorhidrato de 5-{3-[(4-aminobutil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de 4-[2-cloro-5-(hidrazinacarbonil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (81 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 4-[2-cloro-5-(etoxicarbonil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (89 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 65 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo. MS (m/z): 355.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de 4-[2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (75 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando 4-[2-cloro-5-(hidrazinacarbonil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (81 mg) obtenido en el Paso 1 en su lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 8: clorhidrato de 5-[4-cloro-3-(piperazin-1-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (55 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando 4-[2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (71 mg) obtenido en el Ejemplo 7, Paso 2 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 28: clorhidrato de 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-amino-1,3-dioxan-2-il]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de [2-{(E)-2-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 3-[(E)-2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}etenil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (71 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 84 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de [2-{(E)-2-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (25 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando [2-{(E)-2-[5-

(hidrazinacarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de [2-{2-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (10 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando [2-{(E)-2-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1.3. 4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo (15 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de clorhidrato de 5-[3-{2-[5-amino-1,3-dioxan-2-il]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (5 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando [2-{2-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]etil}-1,3-dioxan-5-il]carbamato de terc-butilo (10 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 35: clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-

aminociclohexil]amino}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de {(1r,4r)-4-[2-bromo-5-(hidrazincarbonil)anilino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

Se añadieron HBTU (108 mg) y DIPEA (0.054 mL) a una mezcla de ácido 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)benzoico (107 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 90, Paso 2 y THF (5.2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se añadió hidrazina monohidratada (0.024 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y luego la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Luego, se eliminó el solvente a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (68 mg). MS (m/z): 427.2 $[M+H]^+$

Paso 2 Preparación de {(1r,4r)-4-[2-bromo-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo

El compuesto del título (38 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando {(1r,4r)-4-[2-bromo-5-(hidrazinacarbonil)anilino]ciclohexil}carbamato de terc-butilo (68 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato

de terc-butilo. MS (m/z): 453.2 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (32 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando {(1r,4r)-4-[2-bromo-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilino]ciclohexil}carbamato (38 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 37: clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de ({(1r,4r)-4-[5-(hidrazinacarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}metil)carbamato de bencilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 3-{[(1r,4r)-4-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de referencia 92 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de ({(1r,4r)-4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-

(trifluorometil)anilino]ciclohexil}metil)carbamato de bencilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando ({(1r,4r)-4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}metil)carbamato de bencilo obtenido en el Paso 1 en su lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

A una solución de ({(1r,4r)-4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}metil)carbamato de bencilo (75 mg) obtenido en el Paso 2 en metanol (5 mL), después de desgasificar, se añadió Pd-C al 10% (50 mg) con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. en atmósfera de hidrógeno de presión media (0.3 MPa) durante 2 horas. Los insolubles se retiraron por filtración, luego el solvente se eliminó a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en metanol (2 mL), se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 0.5 mL) a la solución y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y luego se

secó para producir el compuesto del título (45 mg).

Ejemplo 44: clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(2-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de (2-{(1r,4r)-4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 3-{[(1r,4r)-4-(2-{[(benciloxi)carbonil]amino}etil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metiloo obtenido en el Ejemplo de referencia 99 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de (2-{(1r,4r)-4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando (2-{(1r,4r)-4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo. MS (m/z): 505.7 $[M+H]^+$

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-[3-

{[(1r,4r)-4-(2-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 12 mL) a (2-{(1r,4r)-4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]ciclohexil}etil)carbamato de bencilo (32 mg) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a 50°C durante 4 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se suspendió en éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico y luego se secó para producir el compuesto del título (12 mg).

Ejemplo 119: clorhidrato de ácido (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxílico

Se añadió TFA (1 mL) a una solución de (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg) obtenido en el Ejemplo 118 en diclorometano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (240 mg).

Ejemplo 120: 5-[3-({[(1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió BH_3-THF (0.9 M en THF, 0.29 mL) a una solución de ácido (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxílico (50 mg) obtenido en el Ejemplo 119 en THF (1 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua a la solución de reacción y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (30 mg).

Ejemplo 121: (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxamida

Se añadieron HATU (59 mg), cloruro de amonio (56 mg) y DIPEA (0.18 mL) a una mezcla de ácido (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxílico (40 mg) obtenido en el Ejemplo 119 en DMF (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina saturada, y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en

columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (5 mg).

Ejemplo 149: trifluoroacetato de 5-[3-{[(1S)-1-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de 6-{(1S)-1-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (118 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 6-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (119 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 214 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de 6-{(1S)-1-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (113 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando 6-{(1S)-1-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (118 mg) obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de trifluoroacetato de 5-[3-{[(1S)-1-(2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió TFA (1 mL) a una solución de 6-{(1S)-1-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (90 mg) obtenido en el Paso 2 en diclorometano (2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo obtenido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título (240 mg).

Ejemplo 215: clorhidrato de 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadieron TEA (0.088 mL) y cloruro de acetilo (11 mg) a una mezcla de diclorhidrato de 5-(4-cloro-3-{[metil(piperidin-4-il)amino]metil} fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (50 mg) obtenido en el Ejemplo 205 en THF (1.5 mL) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (26 mg).

Paso 2 Preparación de clorhidrato de 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 0.071 mL) a una solución de 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (26 mg) obtenida en el Paso 1 en etanol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (17 mg).

Ejemplo 223: clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de (3S,4R)-4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (173 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 130, Paso 1, usando (3S,4R)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 51 en lugar de 4-[(1S)-1-aminoetil]piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo.

Paso 2 Preparación de (3S,4R)-3-fluoro-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(hidrazinacarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió por goteo una solución de formiato de 2,4,6-triclorofenilo (240 mg) en tolueno (3.6 mL) a una mezcla de terc-butil (3S,4R)-4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (173 mg) obtenido en el Paso 1, Xantphos (21 mg), tripropilamina (153 mg), $Pd(OAc)_2$ (4 mg) y tolueno (3.6 mL) a 100°C en atmósfera de argón durante 3 horas, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió por goteo una solución de hidrazina monohidratada (130 mg) en THF (1.8 mL) a una solución del residuo obtenido en THF (1.8 mL) enfriando con hielo, y la mezcla se agitado a la misma temperatura. Después de controlar el consumo del material de partida en TLC, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título.

Paso 3 Preparación de (3S,4R)-3-fluoro-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-

butilo

El compuesto del título (151 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando (3S,4R)-3-fluoro-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(hidrazinacarbonilo)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar del {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (110 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando (3S,4R)-3-fluoro-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (151 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 231: clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[2-etil-3-fluoro-5-(hidrazinacarbonil)anilino]etil}ciclohexil] carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió

en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-etenil-5-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de referencia 278 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[2-etil-3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[2-etil-3-fluoro-5-(hidrazincarbonil)anilino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (27 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[2-etil-3-fluoro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)anilino]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 233: clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (15 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 2, Paso 5, usando clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (15 mg) obtenido en el Ejemplo 232 en lugar de 4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Ejemplo 245: clorhidrato de 5-fluoro-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona

Paso 1 Preparación de (3S,4S)-4-[(1S)-1-(7-bromo-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de (3S,4S)-4-[(1S)-1-aminoetil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (118 mg) obtenida en el Ejemplo de referencia 47, 1-(4-bromo-2,6-difluorofenil)prop-2-en-1-ona (100 mg) y bicarbonato de sodio (68 mg) se agitó en NMP (2 mL) a 70°C durante 3 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, luego la capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para

producir el compuesto del título (104 mg).

Paso 2 Preparación de (3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-fluoro-7-(hidrazincarbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo de referencia 224, Paso 2, usando (3S,4S)-4-[(1S)-1-(7-bromo-5-fluoro-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)etil]-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de (3S,4R)-4-{(1S)-1-[5-bromo-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de (3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-fluoro-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (17 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando (3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-fluoro-7-(hidrazincarbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 2 en lugar de {4-[5-(hidrazinacarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 4 Preparación de clorhidrato de 5-fluoro-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroquinolina-4 (1H)-ona

El compuesto del título (9 mg) se obtuvo como se

describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando (3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-fluoro-4-oxo-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (17 mg) obtenido en el Paso 3 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 246: clorhidrato de 5-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de (3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-fluoro-7-(hidrazinacarbonil)-4-(metoxiimino)-3,4-dihidroquinolino-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de (3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-fluoro-7-(hidrazincarbonil)-4-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg) obtenido en el Ejemplo 245, Paso 2, clorhidrato de O-metilhidroxilamina (7 mg), piridina (11 mg) y etanol (1 mL) se agitó a 70°C durante 2 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución salina saturada. El solvente se eliminó a presión reducida para producir el compuesto del título.

Paso 2 Preparación de (3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título (7 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando (3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-fluoro-7-(hidrazinacarbonilo)-4-(metoxiimino)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazinacarbonilo)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

El compuesto del título (4 mg) se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 3, usando (3S,4S)-4-{(1S)-1-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7 mg) obtenido en el Paso 2 en lugar de {4-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo.

Ejemplo 252: clorhidrato de 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Paso 1 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[8-fluoro-6-(hidrazincarbonil)-2-metil-2,3-dihidro-4H-1,4-

benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 1, usando 4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo (30 mg) obtenido en el Ejemplo de referencia 296 en lugar de 3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo.

Paso 2 Preparación de [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2S)-8-fluoro-2-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo

Un producto crudo que contiene [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2S)-8-fluoro-2-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo se obtuvo como se describió en el Ejemplo 1, Paso 2, usando [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[8-fluoro-6-(hidrazincarbonil)-2-metil-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo obtenido en el Paso 1 en lugar de {4-[5-(hidrazincarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]butil}carbamato de terc-butilo. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para producir el compuesto del título (12 mg) y [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2R)-8-fluoro-2-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-

benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (8 mg). La estereoquímica se asignó (opcionalmente) por bioactividad y se estableció una similitud estructural.

Paso 3 Preparación de clorhidrato de 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 5 mL) a [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2S)-8-fluoro-2-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (12 mg) obtenido en el Paso 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (16 mg).

Ejemplo 253: clorhidrato de 5-[(2R)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Se añadió cloruro de hidrógeno (2 M en etanol, 2 mL) a [(1S,4r)-4-{(1S)-1-[(2R)-8-fluoro-2-metil-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il]etil}ciclohexil]carbamato de terc-butilo (8 mg) obtenido en el Ejemplo 252, Paso 2, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (16 mg).

Los compuestos de los ejemplos de referencia y los

ejemplos se proporcionan adicionalmente a continuación en las tablas 2 a 55. En las tablas, PREj No. significa el número de Ejemplo de referencia en donde el compuesto se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de referencia usando un material de partida correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del siguiente ejemplo de referencia con la indicación de PREj No. como 1 se preparó usando el método descrito en el ejemplo de referencia 1. Además, en las tablas, PEj significa el No. de Ejemplo en donde el compuesto se preparó de acuerdo con el método como se describe en el Ejemplo usando un material de partida correspondiente. Por ejemplo, el compuesto del siguiente Ejemplo con la indicación de PEj No. como 1 se preparó usando el método descrito en el Ejemplo 1. Además, en las tablas, Nombre químico se refiere al nombre del Ejemplo de referencia (REj) o el Ejemplo (Ej). Además, Datos significa los datos analíticos instrumentales, tal como los datos de espectrometría de masas (valores m/z), los datos de RMN ^{1}H (δ (ppm) de picos) y los datos analíticos elementales (composición (%) de C, H y N).

Tabla 2

REj	PREj	Nombre químico
59	59	3-({4-[(terc-butoxicarbonil)amino]butil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
60	59	3-({3-[(terc-butoxicarbonil)amino]propil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
61	59	3-({5-[(terc-butoxicarbonil)amino]pentil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
62	59	3-({6-[(terc-butoxicarbonil)amino]hexil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
63	59	3-({6-[(terc-butoxicarbonil)amino]hexan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
64	59	3-(4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}piperidin-1-il)-4-clorobenzoato de etilo
65	59	4-[2-cloro-5-(etoxicarbonil)fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
66	59	3-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

67	59	3-(4-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
68	59	3-(3-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
69	69	4-(4-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}piperidin-1-il)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo
70	59	3-(4-{1-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2-metilpropan-2-il}piperidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
71	59	3-[4-(2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecan-5-il)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
72	59	9-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]-3,9-diazaspiro[5.5]undecano-3-carboxilato de terc-butilo
73	59	7-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo

74	74	3’-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-6-cloro[1,1’-bifenil]-3-carboxilato de etilo

Tabla 3

REj	PREj	Nombre químico
75	74	4’-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-6-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-3-carboxilato de etilo
76	74	3’-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}-6-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-3-carboxilato de etilo
77	74	4’-{2-[(terc-butoxicarbonil)amino]etil}-6-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-3-carboxilato de metilo
78	78	4-({[5’-(metoxicarbonil)-2’-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-4-il]oxi}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
79	79	4’-({(2S)-1-[(terc-butoxicarbonil)amino]propan-2-il}oxi)-6-(trifluorometil)[1,1’-bifenil]-3-carboxilato de metilo
80	74	4-{5-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]piridin-3-il}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
81	81	4-{2-[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
83	83	3-(2-{(1r,4s)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)-4-

		(trifluorometil)benzoato de metilo
84	84	3-[(E)-2-{5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}etenil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
82	82	4-{[5-(metoxicarbonil-2-(trifluorometil)fenil]etinil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
85	85	4-{(E)-2-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil]etenil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
86	59	4-[2-cloro-5-(etoxicarbonil)anilino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
87	59	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-clorobenzoato de etilo
88	59	3-({(1s,4s)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-clorobenzoato de etilo

Tabla 4

REj	PREj	Nombre químico
89	59	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
90	90	ácido 4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)benzoico
91	91	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-5-

		fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
92	59	3-{[(1r,4r)-4-({[(benciloxi)carbonil]amino}metil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
93	59	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
94	59	3-{[(1r,4r)-4-(1-{[(benciloxi)carbonil]amino}etil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
95	59	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}amino)-4-cloro-5-fluorobenzoato de metilo
96	59	3-(4-{[(terc-butoxicarbonil)amino]metil}anilino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
97	59	1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo
98	59	3-({6-[(terc-butoxicarbonil)amino]spiro[3.3]heptan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
99	59	3-{[(1r,4r)-4-(2-

		{[(benciloxi)carbonil]amino}etil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
100	59	(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
101	59	(1R)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
102	59	4-{[2-cloro-5-(etoxicarbonil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
103	59	4-{[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 5

REj	PREj	Nombre químico
104	59	(3S)-3-{[2-cloro-5-(etoxicarbonil)anilino]metil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
105	90	ácido 4-bromo-3-({[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-

		il]metil}amino)benzoico
106	59	4-({[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenil](metil)amino}metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
107	59	4-{1-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
108	59	(3R)-3-{[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
109	59	(3S)-3-{[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
110	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
111	59	4-{1-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
112	59	4-{[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
113	59	4-{(1S)-1-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-

		carboxilato de terc-butilo
114	59	4-{(1R)-1-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
115	59	3-{2-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
116	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-clorobenzoato de etilo
117	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]benzoato de etilo
118	59	3-[(1-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Tabla 6

REj	PREj	Nombre químico
119	59	4-{2-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
120	59	4-{2-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

121	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
122	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-metilbenzoato de etilo
123	90	ácido 4-bromo-3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]benzoico
124	91	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
125	59	4-{2-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
126	126	2-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino][1,1'-bifenil]-4-carboxilato de etilo
127	59	3-[(2-{(3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}etil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
128	59	3-[(2-{(3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-il}etil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

129	59	3-[({(1s,4s)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
130	130	ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico
131	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
132	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(etoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
133	90	ácido 4-bromo-3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)benzoico

Tabla 7

REj	PREj	Nombre químico
134	59	4-{(1S)-1-[2,3-dicloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
135	59	4-{(1S)-1-[2-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

136	59	4-{2-[5-(etoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
137	137	4-{(1S)-1-[2-metoxi-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
138	59	4-{(1S)-1-[2-bromo-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
139	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(metoxicarbonil)-3-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
140	59	4-{(1S)-1-[2-ciano-5-(etoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
141	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-cloro-5-fluorobenzoato de metilo
142	142	4-{(1S)-1-[2,3-dicloro-6-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
143	142	4-{(1S)-1-[2-cloro-3,6-difluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

144	59	4-{(1S)-1-[2,3-difluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
145	59	4-{(1S)-1-[2-(difluorometil)-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
146	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(metoxicarbonil)-3-nitroanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
147	147	4-{(1S)-1-[3-amino-2-cloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 8

REj	PREj	Nombre químico
148	142	4-{(1S)-1-[2,3-dicloro-5-(metoxicarbonil)-6-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
149	142	4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(metoxicarbonil)-4-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
150	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-4-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

151	59	4-{(1S)-1-[2,4-dicloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
152	90	ácido 3-bromo-5-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-4-clorobenzoico
153	59	4-{(1S)-1-[3-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
154	59	4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
155	59	4-({[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo
156	142	4-{(1S)-1-[2-cloro-5-(metoxicarbonil)-3-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
157	126	4-{(1S)-1-[2-cloro-3-ciclopropil-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
158	158	4-[(1S)-1-{3-cloro-5-(metoxicarbonil)-2-[(propan-2-il)oxi]anilino}etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

159	59	4-{(1S)-1-[3-cloro-2-metoxi-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
160	59	4-{(1S)-1-[3-cloro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
161	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Tabla 9

REj	PREj	Nombre químico
162	59	4-{(1S)-1-[3-(metoxicarbonil)-5-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
163	59	4-fluoro-4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
164	59	3-fluoro-3-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
165	165	4-{(1S)-1-[2-cloro-3-ciano-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

166	59	3-{[(1R)-1-{(1r,4R)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
167	59	2-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)piridin-4-carboxilato de metilo
168	59	4-{(1R)-2,2-difluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de bencilo
169	59	6-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo
170	59	4-{1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
171	59	4-({[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]metil}amino)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo
172	59	3-[(2-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
173	59	3-({[(1r,4r)-4-(terc-butoxicarbonil)ciclohexil]metil}amino)-4-

		(trifluorometil)benzoato de metilo
174	59	4-etil-4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
175	59	4-{[2-cloro-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]metil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 10

REj	PREj	Nombre químico
176	176	4-bromo-1-{[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]metil}-1H-indazol-6-carboxilato de metilo
177	59	4-fluoro-4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
178	59	cis-3-fluoro-4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
179	59	trans-3-fluoro-4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
180	59	4-{(1S)-1-[2-(metansulfonil)-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

181	181	4-{[5-(etoxicarbonil)-3-fluoro-2-(trifluorometil)anilino]metil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
182	182	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
183	59	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
184	184	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}metil)(metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
185	59	8-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo
186	59	(3S)-3-{2-[5-(mebutoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]propil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
187	59	(1R,3s,5S)-3-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}-8-azabiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de terc-butilo

188	59	(3R)-3-{2-[5-(mebutoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]propil}pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo
189	59	3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Tabla 11

REj	PREj	Nombre químico
190	59	4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
191	59	4-{(1S)-1-[2-cloro-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]propil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
192	59	4-{(1R)-2,2-difluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
193	59	4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo
194	59	2-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-7-

		azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo
195	59	4-{[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]metil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de bencilo
196	59	4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
197	59	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
198	59	4-{(1R)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
199	59	4-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
200	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-clorobenzoato de metilo
201	59	6-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-2-azaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo

202	91	3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
203	91	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo

Tabla 12

REj	PREj	Nombre químico
204	59	4-{(1R)-2-fluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
205	59	3-{[(1S)-1-{(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
206	90	ácido 4-bromo-3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}benzoico
207	207	(1R,5S,8r)-8-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo

208	207	(1R,5S,8s)-8-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-azabiciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de terc-butilo
209	59	4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}azepano-1-carboxilato de terc-butilo
210	59	3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-4-clorobenzoato de metilo
211	211	ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico
212	211	ácido 3-({(1R)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]-2-fluoroetil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico
213	213	3-(2-{(2r,5r)-5-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,3-dioxan-2-il}ciclopropil}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
214	59	5-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}azocano-1-carboxilato de terc-butilo

215	215	4-{(1R)-2,2-difluoro-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 13

REj	PREj	Nombre químico
216	59	3-{[(1S)-1-{(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
217	130	ácido 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico
218	59	3-[({(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
219	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-metoxibenzoato de metilo
220	59	3-{[(1S)-1-{(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}etil]amino}-4-clorobenzoato de metilo
221	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-

		butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-cloro-2,5-difluorobenzoato de metilo
222	130	ácido 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico
223	90	ácido 3-bromo-5-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-clorobenzoico
224	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-metilbenzoato de metilo
225	158	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-etoxi-5-fluorobenzoato de metilo
226	90	ácido 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4,5-diclorobenzoico
227	158	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-[(propan-2-il)oxi]benzoato de metilo
228	228	3-[({(1S,3R)-3-[acetil(terc-butoxicarbonil)amino]-2,2-dimetilciclobutil}metil)amino]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Tabla 14

REj	PREj	Nombre químico
229	90	ácido 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-cloro-5-fluorobenzoico
230	59	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-cloro-5-fluorobenzoato de metilo
231	59	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4,5-diclorobenzoato de metilo
232	130	ácido 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico
233	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}propil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
234	90	ácido 3-bromo-5-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-clorobenzoico
235	90	ácido 3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-cloro-5-(trifluorometil)benzoico
236	59	3-({[(1R,3S)-3-acetamide-2,2-

		dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
237	59	3-{[(1S)-1-{3-[(terc-butoxicarbonil)amino]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
238	59	3-{[(1S)-1-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]cuban-1-il}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
239	59	3-{[(1S)-1-{4-[(terc-butoxicarbonil)amino]biciclo[2.2.1]heptan-1-il}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
240	59	3,7-Anhidro-6-[(terc-butoxicarbonil)amino]-1,2,4,5,6-pentadeoxi-2-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]-L-arabino-heptitol
241	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo

Tabla 15

REj	PREj	Nombre químico
242	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato de etilo
243	59	3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
244	244	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
245	59	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
246	59	3-{[(1S)-1-{(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
247	244	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(etil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
248	244	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(ciclopropilmetil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de

		metilo
249	249	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
250	130	ácido 3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}propil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoico
251	59	3-{[(1S)-1-{(1S,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
252	59	3-{[(1S)-1-{(1R,3S)-3-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopentil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
253	253	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
254	130	ácido 3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico

Tabla 16

REj	PREj	Nombre químico
255	255	3-{[(1S)-1-{(1r,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato
256	130	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometoxi) benzoato
257	257	4-[{[2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenil]metil}(metil)amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
258	130	3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato
259	130	3-({(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoato
260	255	3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(terc-butoxicarbonil)(metil)amino]ciclobutil}etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometoxi) benzoato
261	59	4-fluoro-4-{(1S)-2-fluoro-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

262	130	3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoate
263	130	3-({(1S)-1-[(3R,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)benzoato
264	264	4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
265	264	4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}-4-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
266	264	(3S,4S)-4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
267	264	4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}-2-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
268	59	(3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)anilino]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 17

REj	PREj	Nombre químico
269	59	(3S,4S)-4-{(1S)-1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometoxi)anilino]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
270	130	ácido 3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico
271	59	(3S,4S)-4-{(1S)-1-[2-(difluorometoxi)-5-(metoxicarbonil)anilino]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo
272	90	ácido 3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-clorobenzoico
273	90	ácido 3-({(1S)-1-[(3S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-cloro-5-fluorobenzoico
274	59	(3S,4R)-3-fluoro-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
275	59	(3S,4S)-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-metilanilino]etil}-3-metilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

276	59	(3S,4S)-3-etil-4-{(1S)-1-[3-fluoro-5-(metoxicarbonil)-2-metilanilino]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
277	126	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-ciclopropil-5-fluorobenzoato de metilo
278	126	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-etenil-5-fluorobenzoato de metilo
279	126	3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]amino}-5-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)benzoato de metilo
280	280	3-[({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)sulfanil]-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
281	79	4-{[2-bromo-5-(metoxicarbonil)fenoxi]metil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
282	79	4-{1-[2-bromo-5-(metoxicarbonil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Tabla 18

REj	PREj	Nombre químico
283	79	4-bromo-3-(1-{(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etoxi)benzoato de metilo
284	79	4-bromo-3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metoxi)benzoato de metilo
285	79	4-{1-[5-(metoxicarbonil)-2-(trifluorometil)fenoxi]etil}piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
286	79	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo
287	79	3-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metoxi)-4-clorobenzoato de metilo
288	79	4-[(1s,3s)-3-{[2-cloro-5-(metoxicarbonil)fenoxi]metil}ciclobutil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
289	79	3-({(1s,4s)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metoxi)-4-clorobenzoato de metilo

290	290	1-({(1r,4r)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}metil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo
291	291	4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo
292	292	4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo
293	292	4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo
294	294	(2R)-4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo
295	294	(2S)-4-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo

Tabla 19

REj	PREj	Nombre químico
296	292	4-[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}etil]-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-carboxilato de metilo
297	294	5-{(1S)-1-[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]etil}-9-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-carboxilato de metilo

Tabla 20

Ej	REj	Nombre químico
1	1	clorhidrato de 5-{3-[(4-aminobutil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
2	1	clorhidrato de 5-{3-[(3-aminopuropil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
3	1	clorhidrato de 5-{3-[(5-aminopentil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
4	1	clorhidrato de 5-{3-[(6-aminohexil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

5	1	clorhidrato de 5-{3-[(6-aminohexan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
6	1	clorhidrato de 5-{3-[(4-aminometil)piperidin-1-il]-4-clorofenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
7	7	4-[2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]piperadin-1-carboxilato de terc-butilo
8	8	clorhidrato de 5-[4-cloro-3-(piperadin-1-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
9	1	clorhidrato de 5-[3-(4-aminopiperidin-1-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
10	1	clorhidrato de 5-{3-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 21

Ej	PEj	Nombre químico
11	1	clorhidrato de 5-{3-[3-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
12	1	diclorhidrato de 5-{4-[4-(2-aminoetil)piperidin-1-il]-1H-indazol-6-il}-

		1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
13	1	clorhidrato de 5-{3-[4-(1-amino-2-metilpropan-2-il)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
14	1	clorhidrato de 5-{3-[4-(2-amino-1-hidroxietil)piperidin-1-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
15	1	clorhidrato de 5-[3-(3,9-diazaspiro[5.5]undecan-3-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
16	1	clorhidrato de 5-[3-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
17	7	{[2'-cloro-5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)[1,1'-bifenil]-3-il]metil}carbamato de terc-butilo
18	8	clorhidrato de 5-[3'-(aminometil)-6-cloro[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
19	7	{[5'-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-4-il]metil}carbamato de terc-butilo

20	8	clorhidrato de 5-[4'-(aminometil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
21	1	clorhidrato de 5-[3'-(aminometil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
22	1	clorhidrato de 5-[4'-(2-aminoetil)-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
23	1	clorhidrato de 5-{4'-[(piperidin-4-il)metoxi]-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 22

Ej	PEj	Nombre químico
24	1	clorhidrato de 5-[4'-{[(2S)-1-aminopropan-2-il]oxi}-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
25	1	diclorhidrato de 5-{3-[5-(piperazin-1-il)piridin-3-il]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
26	1	clorhidrato de 5-{3-[2-(piperidin-4-il)etil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

27	1	clorhidrato de 5-[3-{2-[(1r,4s)-4-aminociclohexil]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
28	28	clorhidrato de 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-amino-1,3-dioxan-2-il]etil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
29	1	clorhidrato de 5-{3-[(piperidin-4-il)etinil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
30	1	clorhidrato de 5-{3-[(E)-2-(piperidin-4-il)etenil]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
31	1	clorhidrato de 5-{4-cloro-3-[(piperidin-4-il)amino]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
32	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
33	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1s,4s)-4-aminociclohexil]amino}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
34	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-

		ona
35	35	clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
36	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
37	37	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(aminometil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 23

Ej	PEj	Nombre químico
38	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
39	37	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(1-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
40	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-

		aminociclohexil]amino}-4-cloro-5-fluorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
41	1	clorhidrato de 5-{3-[4-(aminometil)anilino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
42	1	clorhidrato de 5-{3-[(6-azaspiro[2.5]octan-1-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
43	1	clorhidrato de 5-{3-[(6-aminospiro[3.3]heptan-2-il)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
44	44	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-(2-aminoetil)ciclohexil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
45	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-7-azaspiro[3.5]nonan-1-il]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
46	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-7-azaspiro[3.5]nonan-1-il]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
47	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-{[(piperidin-4-

		il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
48	1	clorhidrato de 5-[3-{[(piperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
49	1	clorhidrato de 5-[4-cloro-3-({[(3R)-pirrolidin-3-il]metil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
50	35	clorhidrato de 5-(4-bromo-3-{[(piperidin-4-il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
51	1	clorhidrato de 5-[3-{metil[(piperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 24

Ej	PEj	Nombre químico
52	1	clorhidrato de 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
53	1	clorhidrato de 5-[3-({[(3S)-piperidin-3-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
54	1	clorhidrato de 5-[3-({[(3R)-piperidin-3-

		il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
55	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
56	1	clorhidrato de 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)propil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
57	1	clorhidrato de 5-[3-{[(4-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
58	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
59	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
60	1	clorhidrato de 5-[3-{[2-(piperidin-3-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
61	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

62	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
63	1	clorhidrato de 5-[3-({1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
64	1	clorhidrato de 5-[3-{[2-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
65	1	clorhidrato de 5-[3-{[2-(piperazin-1-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 25

Ej	PEj	Nombre químico
66	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
67	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
68	35	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-

		aminociclohexil]metil}amino)-4-bromofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
69	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
70	1	clorhidrato de 5-[3-{[2-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
71	1	clorhidrato de 5-[2-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)[1,1'-bifenil]-4-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
72	1	diclorhidrato de 5-[3-({2-[(3R)-3-aminopiperidin-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
73	1	diclorhidrato de 5-[3-({2-[(3S)-3-aminopiperidin-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
74	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1s,4s)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

75	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
76	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
77	1	diclorhidrato de 5-(4-cloro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
78	35	diclorhidrato de 5-(4-bromo-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
79	1	diclorhidrato de 5-(3,4-dicloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 26

Ej	PEj	Nombre químico
80	1	clorhidrato de 5-(4-fluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
81	1	clorhidrato de 5-[3-{[1-(piperidin-4-il)propan-2-il]amino}-4-

		(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
82	1	diclorhidrato de 5-(4-metoxi-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
83	1	clorhidrato de 5-(4-bromo-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
84	1	diclorhidrato de 5-(4-cloro-3-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
85	1	clorhidrato de 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}benzonitrile
86	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
87	1	clorhidrato de 5-(4,5-dicloro-2-fluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
88	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-2,5-difluoro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
89	1	clorhidrato de 5-(3,4-difluoro-5-{[(1S)-1-

		(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
90	1	5-[4-(difluorometil)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
91	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-nitro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
92	1	diclorhidrato de 5-(3-amino-4-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
93	1	clorhidrato de 5-(4,5-dicloro-2-metil-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 27

Ej	PEj	Nombre químico
94	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-2-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
95	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-2-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
96	1	clorhidrato de 5-(2,4-dicloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-

		oxadiazol-2(3H)-ona
97	35	diclorhidrato de 5-(3-bromo-4-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
98	1	diclorhidrato de 5-(3-cloro-4-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
99	1	diclorhidrato de 5-(3-fluoro-4-metil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
100	1	diclorhidrato de 5-(4-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-1H-indazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
101	1	diclorhidrato de 5-[4-cloro-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
102	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-ciclopropil-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
103	1	clorhidrato de 5-(3-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-[(propan-2-il)oxi]fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
104	1	clorhidrato de 5-(3-cloro-4-metoxi-5-{[(1S)-1-

		(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
105	1	diclorhidrato de 5-(3-cloro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
106	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
107	1	clorhidrato de 5-[3-(pentafluoro-λ^6-sulfanil)-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 28

Ej	PEj	Nombre químico
108	1	clorhidrato de 5-[3-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
109	1	clorhidrato de 5-[3-{[(3-fluoropiperidin-3-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
110	1	clorhidrato de 2-cloro-5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}benzonitrile

111	1	clorhidrato de 5-[3-({(1R)-1-[(1r,4R)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
112	1	diclorhidrato de 5-(2-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}piridin-4-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
113	44	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
114	1	clorhidrato de clorhidrato de 5-[6-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
115	1	clorhidrato de 5-[3-{[1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
116	1	clorhidrato de 5-(4-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-1H-indazol-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
117	1	clorhidrato de 5-[3-({2-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

118	7	(1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxilato de terc-butilo
119	119	ácido (1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxílico
120	120	5-[3-({[(1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 29

Ej	PEj	Nombre químico
121	121	(1r,4r)-4-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclohexano-1-carboxamida
122	1	clorhidrato de 5-[3-{[(4-etilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
123	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

124	1	clorhidrato de 5-{4-bromo-1-[(piperidin-4-il)metil]-1H-indazol-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
125	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
126	1	clorhidrato de 5-[3-({[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
127	1	clorhidrato de 5-[3-({[(3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
128	1	clorhidrato de 5-[4-(metansulfonil)-3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
129	1	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(4-fluoropiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
130	1	clorhidrato de 5-{3-[{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}(metil)amino]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

131	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
132	1	clorhidrato de 5-[3-(metil{[(1r,4r)-4-(metilamino)ciclohexil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
133	1	clorhidrato de 5-[3-{[(3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 30

Ej	PEj	Nombre químico
134	1	clorhidrato de 5-[3-({1-[(3S)-pirrolidin-3-il]propan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
135	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1R,3s,5S)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
136	1	clorhidrato de 5-[3-({1-[(3R)-pirrolidin-3-

		il]propan-2-il}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
137	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
138	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)propil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
139	1	clorhidrato de 5-(4-cloro-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)propil]amino}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
140	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
141	44	clorhidrato de 5-[3-({[(3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
142	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

143	44	clorhidrato de 5-[3-{[(2-metilpiperidin-4-il)metil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
144	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
145	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
146	1	clorhidrato de 5-[4-(trifluorometil)-3-{[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 31

Ej	PEj	Nombre químico
147	1	clorhidrato de 5-[4-(trifluorometil)-3-{[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
148	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
149	149	trifluoroacetato de 5-[3-{[(1S)-1-(2-

		azaspiro[3.3]heptan-6-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
150	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
151	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
152	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-2-fluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
153	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
154	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-bromofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
155	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8r)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

156	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,5S,8s)-3-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
157	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(azepan-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
158	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 32

Ej	PEj	Nombre químico
159	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
160	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1R)-2-fluoro-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
161	1	clorhidrato de 5-[3-{2-[(2r,5r)-5-amino-1,3-dioxan-2-il]ciclopropil}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

162	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(azocan-5-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
163	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1R)-2,2-difluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
164	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
165	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
166	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1R,3S)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
167	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-metoxifenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
168	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]etil}amino)-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

169	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-cloro-2,5-difluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
170	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 33

Ej	PEj	Nombre químico
171	35	diclorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-bromo-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
172	1	diclorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
173	1	diclorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etoxi-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
174	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4,5-diclorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
175	1	diclorhidrato de 5-{3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-

		[(propan-2-il)oxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
176	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1S,3R)-3-amino-2,2-dimetilciclobutil]metil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
177	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
178	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-cloro-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
179	1	diclorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4,5-diclorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
180	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
181	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]propil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
182	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-

		aminociclobutil]etil}amino)-5-bromo-4-clorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
183	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 34

Ej	PEj	Nombre químico
184	7	N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-{[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]metil}ciclobutil]acetamida
185	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-aminociclobutil]etil}amino)-4-cloro-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
186	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(2S,3R)-4-aminocuban-1-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
187	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-(4-aminobiciclo[2.2.1]heptan-1-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
188	1	clorhidrato de clorhidrato de 6-amino-3,7-anhidro-1,2,4,5,6-pentadeoxi-2-[5-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(trifluorometil)anilino]-

		L-arabino-heptitol
189	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
190	1	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
191	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
192	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
193	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(etilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
194	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-aminociclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 35

Ej	PEj	Nombre químico
195	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(etilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
196	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-{(1s,3R)-3-[(ciclopropilmetil)amino]ciclobutil}etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
197	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
198	35	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]propil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
199	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1S,3R)-3-aminociclopentil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
200	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1R,3S)-3-aminociclopentil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
201	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-1-{(1r,4S)-4-[(2-hidroxietil)amino]ciclohexil}etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

202	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
203	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
204	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-(metilamino)ciclohexil]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
205	1	diclorhidrato de 5-(4-cloro-3-{[metil(piperidin-4-il)amino]metil}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 36

Ej	PEj	Nombre químico
206	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
207	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-

		ona
208	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(1s,3R)-3-(metilamino)ciclobutil]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
209	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1S)-2-fluoro-1-(4-fluoropiperidin-4-il)etil]amino}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
210	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
211	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
212	1	clorhidrato de 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
213	1	clorhidrato de 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-{[(1S)-1-(4-metilpiperidin-4-il)etil]amino}fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
214	1	clorhidrato de 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-

		5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
215	215	clorhidrato de 5-(3-{[(1-acetilpiperidin-4-il)(metil)amino]metil}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
216	1	clorhidrato de 5-[4-(difluorometoxi)-3-fluoro-5-({(1S)-1-[(2R,4R)-2-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 37

Ej	PEj	Nombre químico
217	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
218	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
219	35	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
220	1	clorhidrato de 5-[4-(difluorometoxi)-3-({(1S)-

		1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
221	35	clorhidrato de 5-[4-cloro-3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
222	35	clorhidrato de 5-[4-cloro-3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
223	223	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
224	223	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-(trifluorometoxi)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
225	223	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
226	223	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(3R,4R)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

227	1	clorhidrato de 5-[3-fluoro-5-({(1S)-1-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]etil}amino)-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 38

Ej	PEj	Nombre químico
228	1	clorhidrato de 5-[3-fluoro-4-metil-5-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}amino)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
229	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(3S,4S)-3-etilpiperidin-4-il]etil}amino)-5-fluoro-4-metilfenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
230	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-ciclopropil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
231	231	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-4-etil-5-fluorofenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
232	1	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(prop-1-en-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
233	233	clorhidrato de 5-[3-({(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}amino)-5-fluoro-4-(propan-2-il)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

234	1	clorhidrato de 5-[3-({[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}sulfanil)-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
235	1	clorhidrato de 5-{4-bromo-3-[(piperidin-4-il)metoxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
236	1	clorhidrato de 5-{4-bromo-3-[1-(piperidin-4-il)etoxi]fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
237	1	clorhidrato de 5-(3-{1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]etoxi}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
238	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-bromofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
239	1	clorhidrato de 5-{3-[1-(piperidin-4-il)etoxi]-4-(trifluorometil)fenil}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
240	1	clorhidrato de 5-[3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-(trifluorometil)fenil]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 39

Ej	PEj	Nombre químico
241	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
242	1	diclorhidrato de 5-(4-cloro-3-{[(1s,3s)-3-(piperazin-1-il)ciclobutil]metoxi}fenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
243	1	clorhidrato de 5-(3-{[(1s,4s)-4-aminociclohexil]metoxi}-4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
244	1	diclorhidrato de 5-(1-{[(1r,4r)-4-aminociclohexil]metil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
245	245	clorhidrato de 5-fluoro-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-7-(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2,3-dihidroquinolin-4(1H)-ona
246	246	clorhidrato de 5-[(4E)-5-fluoro-4-(metoxiimino)-1-{(1S)-1-[(3S,4S)-3-metilpiperidin-4-il]etil}-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

247	1	clorhidrato de 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
248	1	clorhidrato de 5-{8-fluoro-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
249	1	clorhidrato de 5-(4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
250	1	clorhidrato de 5-{(2R)-8-fluoro-2-metil-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
251	1	clorhidrato de 5-{(2S)-8-fluoro-2-metil-4-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 40

Ej	PEj	Nombre químico
252	252	clorhidrato de 5-[(2S)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
253	253	clorhidrato de 5-[(2R)-4-{(1S)-1-[(1r,4S)-4-aminociclohexil]etil}-8-fluoro-2-metil-3,4-

		dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il]-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona
254	1	clorhidrato de 5-{9-fluoro-5-[(1S)-1-(piperidin-4-il)etil]-2,3,4,5-tetrahidro-1,5-benzoxazepin-7-il}-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona

Tabla 41

Ejemplo No.	Datos
1	MS (ESI+) m/z: 317.3 $(M+H)^+$
2	MS (ESI+) m/z: 303.3 $(M+H)^+$
3	MS (ESI+) m/z: 331.2 $(M+H)^+$
4	MS (ESI+) m/z: 345.1 $(M+H)^+$
5	MS (ESI+) m/z: 345.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 47.31 H: 5.29 N: 14.71 Encontrado (%) C: 47.17 H: 5.20 N: 14.58
6	MS (ESI+) m/z: 309.2 $(M+H)^+$
7	MS (ESI+) m/z: 381.2 $(M+H)^+$
8	MS (ESI+) m/z: 281.2 $(M+H)^+$
9	MS (ESI+) m/z: 329.3 $(M+H)^+$
10	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
11	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
12	MS (ESI+) m/z: 329.7 $(M+H)^+$

13	MS (ESI+) m/z: 385.2 $(M+H)^+$
14	MS (ESI+) m/z: 373.3 $(M+H)^+$
15	MS (ESI+) m/z: 383.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 51.62 H: 5.29 N: 13.38 Encontrado (%) C: 51.47 H: 5.13 N: 13.27

Tabla 42

Ejemplo No.	Datos
16	MS (ESI+) m/z: 355.2 $(M+H)^+$
17	MS (ESI+) m/z: 400.4 $(M-H)^-$
18	MS (ESI+) m/z: 302.2 (M+H)+
19	MS (ESI+) m/z: 436.2 $(M+H)^+$
20	MS (ESI+) m/z: 336.2 $(M+H)^+$
21	MS (ESI+) m/z: 336.2 $(M+H)^+$
22	MS (ESI+) m/z: 350.2 $(M+H)^+$
23	MS (ESI+) m/z: 420.1 $(M+H)^+$
24	MS (ESI+) m/z: 380.1 $(M+H)^+$
25	MS (ESI+) m/z: 392.3 $(M+H)^+$
26	MS (ESI+) m/z: 342.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_3N_3O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 50.87 H: 5.07 N: 11.12 Encontrado (%) C: 50.93 H: 5.18 N: 11.04

27	MS (ESI+) m/z: 356.2 $(M+H)^+$
28	MS (ESI+) m/z: 360.1 $(M+H)^+$
29	MS (ESI+) m/z: 338.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2 \cdot HCl + 0.7H_2O$ Calculado (%) C: 49.74 H: 4.28 N: 10.88 Encontrado (%) C: 49.70 H: 3.92 N: 10.94
30	MS (ESI+) m/z: 340.5 $(M+H)^+$
31	MS (ESI+) m/z: 295.2 $(M+H)^+$
32	MS (ESI+) m/z: 309.2 $(M+H)^+$
33	MS (ESI+) m/z: 309.2 $(M+H)^+$
34	MS (ESI+) m/z: 343.3 $(M+H)^+$
35	MS (ESI+) m/z: 353.1 $(M+H)^+$
36	MS (ESI+) m/z: 361.3 $(M+H)^+$
37	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
38	MS (ESI+) m/z: 359.3 $(M+H)^+$
39	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
40	MS (ESI+) m/z: 327.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{14}H_{16}ClFN_4O_2 \cdot HCl + 1.7H_2O$ Calculado (%) C: 42.70 H: 5.22 N: 14.23 Encontrado (%) C: 42.92 H: 5.00 N: 14.31

Tabla 43

Ejemplo No.	Datos
41	MS (ESI+) m/z: 349.5 $(M-H)^-$
42	MS (ESI+) m/z: 355.1 $(M+H)^+$
43	MS (ESI+) m/z: 355.6 $(M+H)^+$
44	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$
45	MS (ESI+) m/z: 369.2 $(M+H)^+$
46	MS (ESI+) m/z: 369.2 $(M+H)^+$
47	MS (ESI+) m/z: 309.2 $(M+H)^+$
48	MS (ESI+) m/z: 343.2 $(M+H)^+$
49	MS (ESI+) m/z: 295.2 $(M+H)^+$
50	MS (ESI+) m/z: 353.2 $(M+H)^+$
51	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
52	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
53	MS (ESI+) m/z: 343.3 $(M+H)^+$
54	MS (ESI+) m/z: 343.3 $(M+H)^+$
55	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.4H_2O$ Calculado (%) C: 48.04 H: 5.24 N: 14.01 Encontrado (%) C: 48.05 H: 5.26 N: 14.39
56	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
57	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$

58	MS (ESI+) m/z: 357.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2$•HCl + 0.3H_2O Calculado (%) C: 48.26 H: 5.21 N: 14.07 Encontrado (%) C: 48.02 H: 5.00 N: 14.07
59	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
60	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
61	MS (ESI+) m/z: 323.3 $(M+H)^+$
62	MS (ESI+) m/z: 289.3 $(M+H)^+$
63	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
64	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$
65	MS (ESI+) m/z: 358.3 $(M+H)^+$
66	MS (ESI+) m/z: 373.3 $(M+H)^+$

Tabla 44

Ejemplo No.	Datos
67	MS (ESI+) m/z: 303.3 $(M+H)^+$
68	MS (ESI+) m/z: 367.2 $(M+H)^+$
69	MS (ESI+) m/z: 375.3 $(M+H)^+$
70	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
71	MS (ESI+) m/z: 365.3 $(M+H)^+$
72	MS (ESI+) m/z: 372.3 $(M+H)^+$
73	MS (ESI+) m/z: 372.3 $(M+H)^+$
74	MS (ESI+) m/z: 357.3 $(M+H)^+$

75	MS (ESI+) m/z: 375.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_4N_4O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 46.78 H: 4.66 N: 13.64 Encontrado (%) C: 46.53 H: 4.85 N: 13.58
76	MS (ESI+) m/z: 341.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}ClFN_4O_2 \cdot HCl + 2.5H_2O$ Calculado (%) C: 42.66 H: 5.73 N: 13.27 Encontrado (%) C: 42.86 H: 5.54 N: 13.39
77	MS (ESI+) m/z: 323.1 $(M+H)^+$
78	MS (ESI+) m/z: 367.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{19}BrN_4O_2 \cdot 2HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 39.32 H: 5.06 N: 12.23 Encontrado (%) C: 39.04 H: 4.86 N: 12.11
79	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$
80	MS (ESI+) m/z: 307.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{19}FN_4O_2 \cdot HCl + 2.8H_2O$ Calculado (%) C: 45.81 H: 6.56 N: 14.25 Encontrado (%) C: 45.89 H: 6.28 N: 13.92
81	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.8H_2O$ Calculado (%) C: 48.47 H: 5.65 N: 13.30

	Encontrado (%) C: 48.27 H: 5.26 N: 13.26
82	MS (ESI+) m/z: 319.3 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{22}N_4O_3 \cdot 2HCl + 0.9H_2O$ Calculado (%) C: 47.16 H: 6.38 N: 13.75 Encontrado (%) C: 47.30 H: 6.66 N: 13.94
83	MS (ESI+) m/z: 385.2 $(M+H)^+$
84	MS (ESI+) m/z: 337.2 $(M+H)^+$
85	MS (ESI+) m/z: 314.2 $(M+H)^+$
86	MS (ESI+) m/z: 341.6 $(M+H)^+$

Tabla 45

Ejemplo No.	Datos
87	MS (ESI+) m/z: 375.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}ClFN_4O_2 \cdot HCl + 0.3H_2O$ Calculado (%) C: 43.19 H: 4.49 N: 13.43 Encontrado (%) C: 42.82 H: 4.09 N: 13.31
88	MS (ESI+) m/z: 359.6 $(M+H)^+$
89	MS (ESI+) m/z: 325.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}F_2N_4O_2 \cdot HCl + 1.5H_2O$ Calculado (%) C: 46.46 H: 5.72 N: 14.45

	Encontrado (%) C: 46.18 H: 5.64 N: 14.12
90	MS (ESI+) m/z: 339.6 $(M+H)^+$
91	MS (ESI+) m/z: 368.2 $(M+H)^+$
92	MS (ESI+) m/z: 338.7 $(M+H)^+$
93	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{20}Cl_2N_4O_2 \cdot HCl + 1.2H_2O$ Calculado (%) C: 44.76 H: 5.49 N: 13.05 Encontrado (%) C: 44.82 H: 5.70 N: 13.08
94	MS (ESI+) m/z: 337.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}ClN_4O_2 \cdot HCl + 1.8H_2O$ Calculado (%) C: 47.37 H: 6.36 N: 13.81 Encontrado (%) C: 47.55 H: 6.64 N: 13.89
95	MS (ESI+) m/z: 341.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}ClFN_4O_2 \cdot HCl + 0.5H_2O$ Calculado (%) C: 46.64 H: 5.22 N: 14.51 Encontrado (%) C: 46.47 H: 5.07 N: 14.37
96	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}Cl_2N_4O_2 \cdot HCl + 1.7H_2O$ Calculado (%) C: 42.46 H: 5.32 N: 13.20 Encontrado (%) C: 42.61 H: 5.50 N: 13.05

97	MS (ESI+) m/z: 401.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{18}BrClN_4O_2 \cdot 2HCl + 0.3H_2O$ Calculado (%) C: 37.53 H: 4.33 N: 11.67 Encontrado (%) C: 37.56 H: 4.46 N: 11.65
98	MS (ESI+) m/z: 337.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 2HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 44.93 H: 5.89 N: 13.10 Encontrado (%) C: 45.15 H: 5.59 N: 13.10
99	MS (ESI+) m/z: 321.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}FN_4O_2 \cdot 2HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 46.72 H: 6.13 N: 13.62 Encontrado (%) C: 46.45 H: 5.84 N: 13.50
100	MS (ESI+) m/z: 329.7 $(M+H)^+$

Tabla 46

Ejemplo No.	Datos
101	MS (ESI+) m/z: 391.0 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}ClF_3N_4O_2 \cdot 2HCl$ Calculado (%) C: 41.44 H: 4.35 N: 12.08 Encontrado (%) C: 41.80 H: 4.48 N: 12.19

102	MS (ESI+) m/z: 363.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{23}ClN_4O_2 \cdot HCl + 1.6H_2O$ Calculado (%) C: 50.50 H: 6.40 N: 13.09 Encontrado (%) C: 50.53 H: 6.50 N: 13.08
103	MS (ESI+) m/z: 381.7 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{25}ClN_4O_3 \cdot HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 49.66 H: 6.48 N: 12.87 Encontrado (%) C: 49.86 H: 6.62 N: 12.74
104	MS (ESI+) m/z: 353.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}ClN_4O_3 \cdot HCl + 1.5H_2O$ Calculado (%) C: 46.16 H: 6.05 N: 13.46 Encontrado (%) C: 46.06 H: 6.39 N: 13.13
105	MS (ESI+) m/z: 323.6 $(M+H)^+$
106	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
107	MS (ESI+) m/z: 415.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{19}F_5N_4O_2S \cdot HCl + 1.3H_2O$ Calculado (%) C: 37.99 H: 4.80 N: 11.81 Encontrado (%) C: 38.18 H: 4.75 N: 11.60
108	MS (ESI+) m/z: 361.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}F_4N_4O_2 \cdot HCl + 0.2H_2O$

	Calculado (%) C: 45.00 H: 4.38 N: 13.99 Encontrado (%) C: 44.86 H: 4.06 N: 13.84
109	MS (ESI+) m/z: 361.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}F_4N_4O_2$•HCl + 2.4H_2O Calculado (%) C: 40.95 H: 4.99 N: 12.73 Encontrado (%) C: 41.09 H: 4.89 N: 12.53
110	MS (ESI+) m/z: 348.2 $(M+H)^+$
111	MS (ESI+) m/z: 371.3 $(M+H)^+$
112	MS (ESI+) m/z: 290.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{14}H_{19}N_5O_2$•2HCl + H_2O Calculado (%) C: 44.32 H: 6.10 N: 18.42 Encontrado (%) C: 44.40 H: 6.28 N: 18.38
113	MS (ESI+) m/z: 393.3 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{17}F_5N_4O_2$•HCl + 0.7H_2O Calculado (%) C: 43.54 H: 4.43 N: 12.69 Encontrado (%) C: 43.57 H: 4.20 N: 12.87

Tabla 47

Ejemplo No.	Datos
114	MS (ESI+) m/z: 358.1 $(M+H)^+$
115	MS (ESI+) m/z: 371.7 $(M+H)^+$

	Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.7H_2O$ Calculado (%) C: 48.68 H: 5.62 N: 13.36 Encontrado (%) C: 48.90 H: 6.01 N: 13.33
116	MS (ESI+) m/z: 333.1 $(M+H)^+$
117	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$
118	MS (ESI+) m/z: 442.7 $(M+H)^+$
119	MS (ESI+) m/z: 386.6 $(M+H)^+$
120	MS (ESI+) m/z: 372.6 $(M+H)^+$
121	MS (ESI+) m/z: 385.6 $(M+H)^+$
122	MS (ESI+) m/z: 371.1 $(M+H)^+$
123	MS (ESI+) m/z: 345.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{14}H_{15}ClF_2N_4O_2 \cdot HCl + 0.4H_2O$ Calculado (%) C: 43.29 H: 4.36 N: 14.42 Encontrado (%) C: 43.55 H: 4.25 N: 14.50
124	MS (ESI+) m/z: 378.5 $(M+H)^+$
125	MS (ESI+) m/z: 375.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_4N_4O_2 \cdot HCl + 0.1H_2O$ Calculado (%) C: 46.58 H: 4.69 N: 13.58 Encontrado (%) C: 46.43 H: 4.71 N: 13.64
126	MS (ESI+) m/z: 361.6 $(M+H)^+$
127	MS (ESI+) m/z: 361.6 $(M+H)^+$

	Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}F_4N_4O_2$•HCl + 0.9H_2O Calculado (%) C: 43.62 H: 4.59 N: 13.57 Encontrado (%) C: 43.91 H: 4.52 N: 13.31
128	MS (ESI+) m/z: 367.1 $(M+H)^+$
129	MS (ESI+) m/z: 379.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{15}F_5N_4O_2$•HCl + 0.2H_2O Calculado (%) C: 43.06 H: 3.95 N: 13.39 Encontrado (%) C: 43.02 H: 3.78 N: 13.43
130	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$
131	MS (ESI+) m/z: 371.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2$•HCl Calculado (%) C: 50.19 H: 5.45 N: 13.77 Encontrado (%) C: 50.22 H: 5.27 N: 13.59

Tabla 48

Ejemplo No.	Datos
132	MS (ESI+) m/z: 385.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{23}F_3N_4O_2$•HCl Calculado (%) C: 51.37 H: 5.75 N: 13.31 Encontrado (%) C: 51.09 H: 5.39 N: 13.22
133	MS (ESI+) m/z: 369.6 $(M+H)^+$

134	MS (ESI+) m/z: 357.1 $(M+H)^+$
135	MS (ESI+) m/z: 369.6 $(M+H)^+$
136	MS (ESI+) m/z: 357.1 $(M+H)^+$
137	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.7H_2O$ Calculado (%) C: 48.68 H: 5.62 N: 13.36 Encontrado (%) C: 48.93 H: 5.62 N: 12.98
138	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.5H_2O$ Calculado (%) C: 49.10 H: 5.57 N: 13.47 Encontrado (%) C: 49.40 H: 5.62 N: 13.07
139	MS (ESI+) m/z: 355.6 $(M+H)^+$
140	MS (ESI+) m/z: 411.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{16}F_6N_4O_2 \cdot HCl + 0.3H_2O$ Calculado (%) C: 42.50 H: 3.92 N: 12.39 Encontrado (%) C: 42.59 H: 4.20 N: 12.30
141	MS (ESI+) m/z: 357.2 $(M+H)^+$
142	MS (ESI+) m/z: 397.6 $(M+H)^+$
143	MS (ESI+) m/z: 357.2 $(M+H)^+$
144	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$
145	MS (ESI+) m/z: 343.6 $(M+H)^+$

	Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{17}F_3N_4O_2$•HCl + 0.4H_2O Calculado (%) C: 46.68 H: 4.91 N: 14.52 Encontrado (%) C: 46.78 H: 5.17 N: 14.25
146	MS (ESI+) m/z: 411.6 $(M+H)^+$
147	MS (ESI+) m/z: 411.6 $(M+H)^+$
148	MS (ESI+) m/z: 337.3 $(M+H)^+$
149	MS (ESI+) m/z: 369.6 $(M+H)^+$
150	MS (ESI+) m/z: 389.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_2$•HCl + 1.16H_2O Calculado (%) C: 45.81 H: 5.27 N: 12.57 Encontrado (%) C: 46.12 H: 5.55 N: 12.17

Tabla 49

Ejemplo No.	Datos
151	MS (ESI+) m/z: 389.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_2$•HCl + 0.2H_2O Calculado (%) C: 47.66 H: 5.03 N: 13.08 Encontrado (%) C: 47.67 H: 4.84 N: 12.78
152	MS (ESI+) m/z: 375.3 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_4N_4O_2$•HCl Calculado (%) C: 46.78 H: 4.66 N: 13.64

	Encontrado (%) C: 46.91 H: 4.68 N: 13.67
153	MS (ESI+) m/z: 371.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 48.06 H: 5.69 N: 13.19 Encontrado (%) C: 48.22 H: 5.88 N: 13.09
154	MS (ESI+) m/z: 381.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}BrN_4O_2 \cdot 2HCl + 0.1H_2O$ Calculado (%) C: 42.14 H: 5.13 N: 12.29 Encontrado (%) C: 42.35 H: 5.22 N: 12.02
155	MS (ESI+) m/z: 383.6 $(M+H)^+$
156	MS (ESI+) m/z: 383.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.9H_2O$ Calculado (%) C: 49.69 H: 5.51 N: 12.88 Encontrado (%) C: 49.95 H: 5.78 N: 12.55
157	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.7H_2O$ Calculado (%) C: 48.68 H: 5.62 N: 13.36 Encontrado (%) C: 48.72 H: 5.55 N: 13.09
158	MS (ESI+) m/z: 337.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{21}ClN_4O_2 \cdot HCl + 2H_2O$

	Calculado (%) C: 46.95 H: 6.40 N: 13.69 Encontrado (%) C: 46.74 H: 6.33 N: 13.40
159	MS (ESI+) m/z: 393.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{17}F_5N_4O_2$•HCl + 0.5H_2O Calculado (%) C: 43.90 H: 4.37 N: 12.80 Encontrado (%) C: 43.95 H: 4.73 N: 12.70
160	MS (ESI+) m/z: 393.6 $(M+H)^+$
161	MS (ESI+) m/z: 372.7 $(M+H)^+$
162	MS (ESI+) m/z: 385.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{23}F_3N_4O_2$•HCl + 0.6H_2O Calculado (%) C: 50.08 H: 5.88 N: 12.98 Encontrado (%) C: 50.06 H: 6.01 N: 12.94
163	MS (ESI+) m/z: 429.2 $(M+H)^+$

Tabla 50

Ejemplo No.	Datos
164	MS (ESI+) m/z: 389.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_2$•HCl + 0.7H_2O Calculado (%) C: 46.68 H: 5.16 N: 12.81 Encontrado (%) C: 46.85 H: 5.46 N: 12.69

165	MS (ESI+) m/z: 361.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}F_4N_4O_2$•HCl Calculado (%) C: 45.41 H: 4.32 N: 14.12 Encontrado (%) C: 45.52 H: 4.40 N: 13.90
166	MS (ESI+) m/z: 357.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2$•HCl + H_2O Calculado (%) C: 46.78 H: 5.49 N: 13.64 Encontrado (%) C: 46.70 H: 5.73 N: 13.76
167	MS (ESI+) m/z: 351.6 $(M+H)^+$
168	MS (ESI+) m/z: 337.5 $(M+H)^+$
169	MS (ESI+) m/z: 373.5 $(M+H)^+$
170	MS (ESI+) m/z: 405.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_3$•HCl + $0.6H_2O$ Calculado (%) C: 45.21 H: 4.95 N: 12.41 Encontrado (%) C: 45.38 H: 4.87 N: 12.15
171	MS (ESI+) m/z: 415.5 $(M+H)^+$
172	MS (ESI+) m/z: 335.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{23}FN_4O_2$•2HCl Calculado (%) C: 50.13 H: 6.19 N: 13.76 Encontrado (%) C: 50.41 H: 6.59 N: 13.49
173	MS (ESI+) m/z: 365.6 $(M+H)^+$
174	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$

	Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{20}Cl_2N_4O_2$•HCl + 0.4H_2O Calculado (%) C: 46.31 H: 5.30 N: 13.50 Encontrado (%) C: 46.15 H: 5.28 N: 13.46
175	MS (ESI+) m/z: 379.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{19}H_{27}FN_4O_3$•2HCl Calculado (%) C: 50.56 H: 6.48 N: 12.41 Encontrado (%) C: 50.67 H: 6.55 N: 12.34
176	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{19}F_3N_4O_2$•HCl + 1.2H_2O Calculado (%) C: 46.37 H: 5.45 N: 13.52 Encontrado (%) C: 46.61 H: 5.66 N: 13.75
177	MS (ESI+) m/z: 355.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{20}ClFN_4O_2$•HCl + 0.8H_2O Calculado (%) C: 47.37 H: 5.62 N: 13.81 Encontrado (%) C: 47.40 H: 5.54 N: 13.56

Tabla 51

Ejemplo No.	Datos
178	MS (ESI+) m/z: 327.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{14}H_{16}ClFN_4O_2$•HCl + 1.4H_2O

	Calculado (%) C: 43.29 H: 5.14 N: 14.42 Encontrado (%) C: 43.32 H: 4.87 N: 14.39
179	MS (ESI+) m/z: 343.5 $(M+H)^+$
180	MS (ESI+) m/z: 377.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}F_4N_4O_3 \cdot HCl + 0.8H_2O$ Calculado (%) C: 42.17 H: 4.39 N: 13.12 Encontrado (%) C: 42.32 H: 4.37 N: 12.83
181	MS (ESI+) m/z: 385.7 $(M+H)^+$
182	MS (ESI+) m/z: 387.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{14}H_{16}BrClN_4O_2 \cdot HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 38.03 H: 4.33 N: 12.67 Encontrado (%) C: 38.07 H: 4.38 N: 12.61
183	MS (ESI+) m/z: 377.1 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{15}H_{16}ClF_3N_4O_2 \cdot HCl + H_2O$ Calculado (%) C: 41.78 H: 4.44 N: 12.99 Encontrado (%) C: 41.98 H: 4.24 N: 13.01
184	MS (ESI+) m/z: 399.3 $(M+H)^+$
185	MS (ESI+) m/z: 355.6 $(M+H)^+$
186	MS (ESI+) m/z: 391.7 $(M+H)^+$
187	MS (ESI+) m/z: 383.6 $(M+H)^+$
188	MS (ESI+) m/z: 373.5 $(M+H)^+$

189	MS (ESI+) m/z: 385.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{23}F_3N_4O_2$•HCl + 0.15H_2O Calculado (%) C: 51.04 H: 5.78 N: 13.23 Encontrado (%) C: 51.08 H: 5.86 N: 12.96
190	MS (ESI+) m/z: 403.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{22}F_4N_4O_2$•HCl Calculado (%) C: 49.26 H: 5.28 N: 12.77 Encontrado (%) C: 49.13 H: 5.28 N: 12.62
191	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2$•HCl + 1.5H_2O Calculado (%) C: 47.06 H: 5.81 N: 12.91 Encontrado (%) C: 46.96 H: 5.67 N: 12.80
192	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$•HCl + 0.7H_2O Calculado (%) C: 49.74 H: 4.28 N: 10.88 Encontrado (%) C: 49.70 H: 3.92 N: 10.262

Tabla 52

Ejemplo No.	Datos
193	MS (ESI+) m/z: 399.8 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{19}H_{25}F_3N_4O_2 \cdot HCl + 0.8H_2O$ Calculado (%) C: 50.79 H: 6.19 N: 12.47 Encontrado (%) C: 50.97 H: 6.18 N: 12.43
194	MS (ESI+) m/z: 371.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 50.19 H: 5.45 N: 13.77 Encontrado (%) C: 50.24 H: 5.37 N: 13.65
195	MS (ESI+) m/z: 371.6 $(M+H)^+$
196	MS (ESI+) m/z: 397.6 $(M+H)^+$
197	MS (ESI+) m/z: 453.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{19}H_{22}F_6N_4O_2 \cdot HCl$ Calculado (%) C: 46.68 H: 4.74 N: 11.46 Encontrado (%) C: 46.59 H: 4.72 N: 11.28
198	MS (ESI+) m/z: 403.6 $(M+H)^+$
199	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$
200	MS (ESI+) m/z: 357.6 $(M+H)^+$
201	MS (ESI+) m/z: 415.6 $(M+H)^+$
202	MS (ESI+) m/z: 391.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_4N_4O_3 \cdot HCl +$

	0.6H_2O Calculado (%) C: 43.91 H: 4.65 N: 12.80 Encontrado (%) C: 44.07 H: 4.68 N: 12.77
203	MS (ESI+) m/z: 375.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{18}F_4N_4O_2$•HCl + 0.8H_2O Calculado (%) C: 45.20 H: 4.88 N: 13.18 Encontrado (%) C: 45.19 H: 4.73 N: 13.08
204	MS (ESI+) m/z: 419.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{22}F_4N_4O_3$•HCl + 0.4H_2O Calculado (%) C: 46.79 H: 5.19 N: 12.13 Encontrado (%) C: 46.84 H: 5.25 N: 12.02
205	MS (ESI+) m/z: 323.3 $(M+H)^+$
206	MS (ESI+) m/z: 389.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_2$•HCl + 0.1H_2O Calculado (%) C: 47.86 H: 5.01 N: 13.13 Encontrado (%) C: 47.91 H: 5.20 N: 12.87
207	MS (ESI+) m/z: 405.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_3$•HCl Calculado (%) C: 46.32 H: 4.80 N: 12.71 Encontrado (%) C: 46.30 H: 4.87 N: 12.48
208	MS (ESI+) m/z: 391.5 $(M+H)^+$

Tabla 53

Ejemplo No.	Datos
209	MS (ESI+) m/z: 393.5 $(M+H)^+$
210	MS (ESI+) m/z: 389.5 $(M+H)^+$
211	MS (ESI+) m/z: 389.5 $(M+H)^+$
212	MS (ESI+) m/z: 373.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{19}F_3N_4O_3$•HCl + $0.5H_2O$ Calculado (%) C: 45.99 H: 5.07 N: 13.41 Encontrado (%) C: 46.00 H: 5.09 N: 13.22
213	MS (ESI+) m/z: 387.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_3$•HCl + $0.5H_2O$ Calculado (%) C: 47.28 H: 5.37 N: 12.97 Encontrado (%) C: 47.27 H: 5.57 N: 12.77
214	MS (ESI+) m/z: 387.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_3$•HCl + $0.4H_2O$ Calculado (%) C: 47.48 H: 5.34 N: 13.03 Encontrado (%) C: 47.67 H: 5.72 N: 12.78
215	MS (ESI+) m/z: 365.3 $(M+H)^+$
216	MS (ESI+) m/z: 387.5 $(M+H)^+$
217	MS (ESI+) m/z: 371.5 $(M+H)^+$

	Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_2$•HCl + 0.7H_2O Calculado (%) C: 48.68 H: 5.62 N: 13.36 Encontrado (%) C: 48.76 H: 5.60 N: 13.49
218	MS (ESI+) m/z: 387.2 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{21}F_3N_4O_3$•HCl + 0.9H_2O Calculado (%) C: 46.51 H: 5.46 N: 12.76 Encontrado (%) C: 46.65 H: 5.33 N: 12.74
219	MS (ESI+) m/z: 405.4 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{17}H_{20}F_4N_4O_3$•HCl + H_2O Calculado (%) C: 44.50 H: 5.05 N: 12.21 Encontrado (%) C: 44.71 H: 5.00 N: 12.24
220	MS (ESI+) m/z: 369.5 $(M+H)^+$
221	MS (ESI+) m/z: 337.5 $(M+H)^+$
222	MS (ESI+) m/z: 355.5 $(M+H)^+$
223	MS (ESI+) m/z: 393.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{17}F_5N_4O_2$•HCl + 0.7H_2O Calculado (%) C: 43.54 H: 4.43 N: 12.69 Encontrado (%) C: 43.57 H: 4.72 N: 12.57
224	MS (ESI+) m/z: 409.5 $(M+H)^+$

Tabla 54

Ejemplo No.	Datos
225	MS (ESI+) m/z: 403.6 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{22}F_4N_4O_2$•HCl + 0.3H_2O Calculado (%) C: 48.66 H: 5.35 N: 12.61 Encontrado (%) C: 48.67 H: 5.27 N: 12.61
226	MS (ESI+) m/z: 403.4 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{22}F_4N_4O_2$•HCl + 0.4H_2O Calculado (%) C: 48.47 H: 5.38 N: 12.56 Encontrado (%) C: 48.37 H: 5.23 N: 12.50
227	MS (ESI+) m/z: 339.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{16}H_{20}F_2N_4O_2$•2HCl + H_2O Calculado (%) C: 44.76 H: 5.64 N: 13.05 Encontrado (%) C: 44.94 H: 5.87 N: 12.99
228	MS (ESI+) m/z: 335.5 $(M+H)^+$
229	MS (ESI+) m/z: 349.5 $(M+H)^+$ Valor de análisis elemental como $C_{18}H_{25}FN_4O_2$•HCl + 1.4H_2O Calculado (%) C: 52.72 H: 7.08 N: 13.66 Encontrado (%) C: 53.02 H: 7.15 N: 13.31
230	MS (ESI+) m/z: 361.5 $(M+H)^+$

231	MS (ESI+) m/z: 349.5 $(M+H)^+$
232	MS (ESI+) m/z: 361.5 $(M+H)^+$
233	MS (ESI+) m/z: 363.5 $(M+H)^+$
234	MS (ESI+) m/z: 374.2 $(M+H)^+$
235	MS (ESI+) m/z: 354.0 $(M+H)^+$
236	MS (ESI+) m/z: 368.2 $(M+H)^+$
237	MS (ESI+) m/z: 382.2 $(M+H)^+$
238	MS (ESI+) m/z: 368.5 $(M+H)^+$
239	MS (ESI+) m/z: 358.5 $(M+H)^+$
240	MS (ESI+) m/z: 304.5 $(M+H)^+$
241	MS (ESI+) m/z: 324.5 $(M+H)^+$
242	MS (ESI+) m/z: 365.1 $(M+H)^+$
243	MS (ESI+) m/z: 324.1 $(M+H)^+$
244	MS (ESI+) m/z: 329.5 $(M+H)^+$
245	MS (ESI+) m/z: 375.4 $(M+H)^+$
246	MS (ESI+) m/z: 404.3 $(M+H)^+$
247	MS (ESI+) m/z: 345.6 $(M+H)^+$

Tabla 55

Ejemplo No.	Datos
248	MS (ESI+) m/z: 349.5 $(M+H)^+$
249	MS (ESI+) m/z: 363.5 $(M+H)^+$
250	MS (ESI+) m/z: 363.5 $(M+H)^+$
251	MS (ESI+) m/z: 363.5 $(M+H)^+$

252	MS (ESI+) m/z: 377.5 $(M+H)^+$
253	MS (ESI+) m/z: 377.5 $(M+H)^+$
254	MS (ESI+) m/z: 363.5 $(M+H)^+$

A continuación se describen ejemplos de ensayos biológicos de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo de prueba 1: Efectos inhibidores de serina/treonina cinasa PIM1, 2, 3

1. Preparación de sustancias de prueba

Cada sustancia de prueba se preparó a 10 mM con sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se diluyó adicionalmente con DMSO para tener concentraciones de 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01 y 0.001 µM. Además, cada dilución se diluyó adicionalmente 33.3 veces con un amortiguador de ensayo para preparar una solución de sustancia de ensayo. La composición del amortiguador de ensayo era HEPES 50 mM (pH 7.0), NaN_3 al 0.02%, Albúmina de suero bovino al 0.01%, Ortovanadato 0.1 mM, Ditiotreitol 1 mM y MgCl2 5 mM.

2. Medición de los efectos inhibidores de serina/treonina cinasa PIM1, 2, 3

Se añadieron 5 µL de cada solución de sustancia de ensayo a placas de 384 pocillos (n = 2) y luego 2.5 µL de una solución de sustrato (sustrato 3-biotina (Cisbio Bioassays SAS), concentración final en la solución de reacción: 0.5 µM) y se agregaron 2.5 µL de una solución de ATP (en los casos de PIM,. 2, 3, las concentraciones finales en las soluciones de

reacción fueron 40, 2 y 10 µL, respectivamente), finalmente se añadieron soluciones de 5 µL de cada una de serina/treonina cinasa PIM1, 2, 3 (Carna Bioscience, Inc., las concentraciones finales en las soluciones de reacción fueron 0.15. 1.6 y 0.25 µg/mL, respectivamente) y la mezcla se hizo reaccionar a 30°C durante 30 minutos. Las concentraciones de la sustancia de ensayo en las soluciones de reacción son 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 y 0.01 nM.

A partir de entonces, 15 µL de cada solución de detección (Estreptavidin-XL665 62.5 nM (Cisbio Bioassays SAS), Criptato de anticuerpo STK 0.0038test (Cisbio Bioassays SAS), HEPES 50 mM (pH 7.0), KF 0.8 M, Albúmina de suero bovino al 0.1%, ácido etilendiaminotetraacético 20 mM) se añadieron a cada pocillo. Después de agitar, la mezcla se hizo reaccionar a 30°C durante 1 hora. Se midió la absorbancia (OD_{620}, OD_{665}) a 620 y 665 nm con un lector de microplacas (SpectraMax M5e, Molecular Devices, LLC).

3. Análisis de los resultados de la medición

El análisis de regresión no lineal se llevó a cabo mediante un sistema SAS (SAS Institute Inc.) usando la relación (OD_{665}/OD_{620}) de la absorbancia medida para calcular una concentración de sustancia de prueba (IC50) que inhibe la actividad de serina/treonina cinasa PIM1 en un 50%. Los resultados se muestran en las Tablas 56 a 58 a continuación.

Tabla 56

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
1	15	31	70	61	1.0
2	27	32	5.7	62	140
3	11	33	6.2	63	0.7
4	50	34	4.0	64	9.0
5	11	35	4.9	65	14
6	59	36	3.1	66	4.7
7	4100	37	2.0	67	26
8	810	38	20	68	1.4
9	45	39	2.2	69	1.1
10	6.6	40	6.2	70	4.2
11	13	41	40	71	140
12	13	42	10	72	8.4
13	30	43	9.2	73	21
14	12	44	4.2	74	2.2
15	15	45	20	75	1.4
16	53	46	290	76	1.9
17	1300	47	7.6	77	5.8
18	64	48	4.4	78	3.3
19	1500	49	18	79	0.8
20	33	50	3.7	80	56

21	160	51	14	81	4.3
22	27	52	4.2	82	71
23	110	53	15	83	1.0
24	39	54	13	84	1.1
25	180	55	0.7	85	4.7
26	12	56	7.0	86	0.6
27	4.1	57	6.0	87	1.2
28	38	58	2.0	88	2.4
29	18	59	16	89	5.4
30	24	60	13	90	21

Tabla 57

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
91	1.5	121	120	151	1.8
92	2.6	122	6.5	152	3.3
93	36	123	8.2	153	3.1
94	8.4	124	26	154	2.4
95	11	125	2.9	155	5.8
96	6.2	126	11	156	14
97	1.2	127	21	157	3.3
98	2.0	128	82	158	3.3
99	3.9	129	8.2	159	2.8

100	1.9	130	19	160	1.2
101	2.1	131	3.0	161	29
102	36	132	17	162	8.7
103	5.0	133	8.0	163	2.0
104	4.0	134	14	164	1.7
105	12	135	29	165	2.2
106	1.5	136	16	166	2.3
107	25	137	2.2	167	3.1
108	19	138	4.0	168	10
109	28	139	2.6	169	6.5
110	3.5	140	4.1	170	1.8
111	6.4	141	7.1	171	2.0
112	600	142	11	172	2.5
113	3.6	143	14	173	10
114	8.4	144	2.9	174	1.6
115	12	145	4.0	175	17
116	4.3	146	12	176	9.6
117	31	147	23	177	0.8
118	7300	148	3.7	178	3.2
119	1800	149	9.1	179	2.0
120	590	150	2.0	180	2.2

Tabla 58

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
181	3.5	206	1.7	231	3.4
182	1.7	207	2.6	232	2.0
183	1.8	208	8.5	233	5.5
184	65	209	5.7	234	2.6
185	5.5	210	1.3	235	7.7
186	11	211	4.9	236	8.7
187	8.7	212	2.1	237	5.3
188	2.9	213	2.0	238	2.5
189	2.2	214	1.8	239	10
190	1.9	215	8800	240	1.9
191	11	216	3.5	241	3.7
192	2.6	217	2.8	242	10
193	6.1	218	2.9	243	4.1
194	12	219	1.8	244	11
195	8.1	220	6.1	245	4.2
196	9.2	221	7.2	246	1.9
197	140	222	2.4	247	2.8
198	3.5	223	1.6	248	10
199	3.9	224	0.8	249	4.2
200	8.5	225	1.1	250	5.7

201	8.7	226	5.4	251	12
202	1.5	227	7.7	252	6.6
203	3.6	228	4.7	253	3.0
204	3.5	229	5.1	254	15
205	290	230	3.3		

Para los compuestos con los siguientes números de ejemplo, además de la actividad de serina/treonina cinasa PIM1 anterior (IC50), se calcularon las concentraciones de sustancia de prueba (IC_{50}) que inhiben la actividad de serina/treonina cinasa PIM2 y la actividad de serina/treonina cinasa PIM3 en un 50%. Los resultados se muestran en la Tabla 59 a continuación.

Tabla 59

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	PIM2 IC_{50} (nM)	PIM3 IC_{50} (nM)
18	64	220	340
25	180	770	740
34	4.0	25	16
37	2.0	11	10
52	4.2	19	12
55	0.7	14	5.0
58	2.0	18	16
59	16	98	85

61	1.0	19	5.0
63	0.7	13	5.0
66	4.7	90	18
68	1.4	18	5.0
69	1.1	7.0	4.0
75	1.4	2.3	10

Ejemplo de prueba 2: Efectos inhibidores de la proliferación en células transgénicas PIM1, 2, 3

1. Preparación de células transgénicas PIM1

Se insertaron genes PIM1, 2 y 3 humanos en los sitios de clonación múltiple de los vectores de expresión de retrovirus pMYs-IRES-GFP, respectivamente, para preparar vectores de transferencia génica. Luego, cada vector de transferencia génica se introdujo en células de empaquetamiento PLAT-E derivadas de una línea celular de riñón fetal humano en la fase de crecimiento logarítmico, usando un reactivo de transfección (FuGENE6, Promega Corporation). Dado que el sobrenadante del cultivo de PLAT-E después de la transferencia génica contenía partículas de virus para la transferencia génica, se recolectó el sobrenadante del cultivo y se usó como medio para la transferencia génica. El medio para la transferencia de genes se añadió a una placa recubierta con RetroNectin y la placa se incubó para unir las partículas de virus a la placa. Luego, se sembró en la placa una línea de células pro-B de ratón Ba/F3 en la fase de

crecimiento logarítmico y se infectó con el virus para preparar células transgénicas PIM1, 2 o 3 que proliferan de una manera dependiente de PIM 1, 2 o 3. La expresión de la proteína PIM1, 2 o 3 en cada célula se confirmó mediante transferencia Western.

2. Preparación de sustancias de prueba

Cada sustancia de prueba se preparó a 10 mM con sulfóxido de dimetilo (DMSO) y se diluyó con DMSO para tener concentraciones de 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 y 1 µM. Además, cada dilución se diluyó 10 veces más con agua destilada para preparar una solución de sustancia de prueba.

3. Medición de los efectos inhibidores de la proliferación celular de expresión de PIM1, 2, 3

Se sembraron células que expresaban PIM1, 2, 3 en una placa de 96 pocillos, y cada solución de sustancia de prueba preparada al día siguiente se añadió de manera que las concentraciones finales fueran 10000, 3000, 1000, 300, 100, 30, 10, 3 y 1 nM. Setenta y dos horas después de la adición, se añadieron a cada pocillo 10 µL de Cell Counting Kit-8 (LABORATORIOS DOJINDO). Después de la incubación durante 1 a 4 horas, se midió la absorbancia OD_{450} a 450 nm. Además, se midió la OD_{650} de absorción a 650 nm como longitud de onda de referencia.

4. Análisis de los resultados de la medición

Se calculó la OD_{450} - OD_{650} para cada condición, y luego se calcularon las tasas de inhibición cuando la OD_{450} -

OD_{650} del control negativo (solo DMSO) y la OD_{450} - OD_{650} del blanco (sin células) se establecieron en 0% y 100%, respectivamente. Luego, se llevó a cabo un análisis de regresión no lineal para la dosis logarítmica y la tasa de inhibición usando un modelo logístico de dos parámetros para estimar los valores IC_{50}. Los resultados del efecto inhibidor de la proliferación en células transgénicas PIM1 se muestran en las Tablas 60 a 62 a continuación.

Tabla 60

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
1	1900	42	270	73	570
3	7900	43	190	74	150
4	3000	44	330	75	24
5	500	45	390	76	31
6	3600	46	2600	77	180
10	630	47	820	78	170
11	330	48	1200	79	53
12	5100	49	7600	81	600
13	540	50	1800	83	75
14	1300	51	3100	84	36
15	600	52	59	85	610
16	2400	53	1600	86	61

20	4500	54	1200	87	64
22	2200	55	34	88	110
24	870	56	200	89	250
26	910	57	370	90	3800
27	200	58	33	91	210
28	3500	59	320	92	280
29	1100	60	3100	94	140
30	970	61	44	95	590
31	3300	63	28	96	380
32	410	64	1300	97	55
33	730	65	1000	98	79
34	910	66	190	99	97
35	510	67	610	100	260
36	570	68	61	101	61
37	280	69	37	103	120
38	550	70	1700	104	110
39	100	71	4200	105	550
40	440	72	920	106	19

Tabla 61

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)		PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
107	6500	145	61	176	88
108	270	146	89	177	26
109	480	148	45	178	34
110	2100	149	380	179	23
111	140	150	9.2	180	30
113	81	151	17	181	68
114	300	152	57	182	45
115	100	153	40	183	45
116	4200	154	35	184	880
117	1300	155	92	185	87
122	220	156	160	186	2300
123	340	157	65	187	110
124	4100	158	37	188	56
125	40	159	30	189	44
126	600	160	40	190	41
127	440	161	1000	191	160
129	360	162	140	192	47
130	280	163	24	193	160
131	71	164	25	194	280
132	440	165	25	195	140

133	200	166	26	196	250
135	3500	167	94	197	1900
137	27	168	110	198	100
138	73	169	310	199	110
139	80	170	17	200	100
140	57	171	28	201	560
141	250	172	49	202	26
142	220	173	250	203	54
143	610	174	18	204	57
144	64	175	320	206	32

Tabla 62

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)
207	50	224	7.1	240	87
208	130	225	7.6	241	79
209	100	226	83	242	2600
210	15	227	24	243	150
211	110	228	15	244	140
212	73	229	19	245	3200
213	85	230	22	246	4900
214	34	231	37	247	120

216	45	232	28	248	250
217	26	233	44	249	110
218	27	234	120	250	190
219	11	235	650	251	260
220	110	236	180	252	210
221	46	237	90	253	81
222	19	238	87	254	680
223	11	239	250		

Para los compuestos con los siguientes números de Ejemplo, además del efecto inhibidor de la proliferación anterior en células transgénicas PIM1, el efecto inhibidor de la proliferación en células transgénicas PIM2 y el efecto inhibidor de la proliferación en células transgénicas PIM3 se calcularon como IC_{50}. Los resultados se muestran en la Tabla 63.

Tabla 63

Ejemplo No.	PIM1 IC_{50} (nM)	PIM2 IC_{50} (nM)	PIM3 IC_{50} (nM)
58	33	3600	570
75	24	620	120
202	26	790	78
219	11	1100	40
223	11	290	59
224	7.1	510	35
225	7.6	390	51

Ejemplo de prueba 3: Examen del efecto inhibidor de la proliferación de linfocitos usando animales modelo de enfermedad de injerto contra hospedero

1. Preparación de modelos animales

Se sacrificaron ratones BALB/c (hembras de 8 semanas de edad) y luego se extrajo el bazo de cada ratón. Luego, se llevó a cabo un tratamiento de hemólisis para aislar las células del bazo. Las células del bazo obtenidas se trasplantaron por vía intravenosa a ratones CB6F1 (hembras de 8 semanas de edad), que son ratones C57BL/6 y BALB/c F1, para preparar un modelo, y se indujo la esplenomegalia. Para el trasplante, se usaron células de bazo para 1.2 ratones BALB/c para un ratón CB6F1.

2. Preparación de sustancias de prueba

Cada sustancia de prueba que se muestra en la Tabla 64 se pesó y se disolvió en una solución de metilcelulosa al 0.5%, preparando así soluciones de sustancia de prueba de 0.3 a 10 mg/mL.

3. Administración de fármacos y medición del peso del bazo

Se administró por vía oral un vehículo (solución de metilcelulosa al 0.5%) o sustancia de ensayo a cada ratón CB6F1 después del trasplante a una dosis de 3 a 50 mg/kg en términos de peso corporal dos veces al día durante 10 días a partir del día posterior al trasplante. El ratón se sacrificó el día 11

desde el inicio de la administración, luego se extrajo el bazo del mismo y se midió el peso húmedo del bazo. Para cada uno de los ratones CB6F1 que no se habían sometido a un trasplante como grupo de control, también se midió el peso húmedo del bazo. Las sustancias de ensayo y las dosis administradas se muestran en la Tabla 64.

4. Análisis de los resultados de la medición

Se calculó la tasa de inhibición de la formación de esplenomegalia cuando los pesos del bazo de los ratones a los que se administró el vehículo después del trasplante y los ratones en los que no se había hecho el trasplante fueron 0% y 100%, respectivamente. Los resultados experimentales se muestran en la Tabla 64.

Tabla 64

Ejemplo No.	Dosis (dosis única mg/kg)	Tasa de inhibición (%)
58	25	19
	50	41.6
	100	39.8
75	6	21.7
	20	27.1
97	50	33
106	30	39.8
125	30	45.1
137	30	47.5
145	10	27.3
	20	35.6
151	10	33.8
	20	40.3
172	20	19.3
177	10	23.7
	20	39.2
202	10	28.4
	20	33.5
210	10	44.9
	20	48.4

Ejemplo No.	Dosis (dosis única mg/kg)	Tasa de inhibición (%)
214	10	23.3
	20	25.3
217	10	36.3
	20	41.7
219	3	27.7
	10	33.8
223	3	34.1
	10	36.8
224	3	22.8
	10	39.1
225	3	18.9
	10	32.3
227	6	16.7
	20	32.7
228	6	36.7
	20	33.3
229	6	14.4
	20	35.1

Como se muestra en la Tabla 64, se encontró que todos los compuestos de los Ejemplos inhiben la formación de esplenomegalia en el modelo de GVHD. Se sabe que la esplenomegalia en el modelo GVHD es causada por la proliferación de linfocitos como resultado de la activación inmunitaria. Se demostró que los compuestos de los Ejemplos tienen un efecto inmunosupresor y un efecto inhibidor de la proliferación de linfocitos en el modelo animal.

Ejemplo de prueba 4: Efecto inhibidor en animales modelo de lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica

1. Preparación de animales de experimentación

Para la evaluación de las sustancias de ensayo, se usaron ratones NZB/W F1 (hembras de 29. 30 semanas de edad), que son ratones modelo con lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica. Estos ratones son un modelo animal espontáneo, y se observa en los ratones un aumento de autoanticuerpos como el anticuerpo anti-ADN bicatenario, que se considera una causa de lupus eritematoso sistémico, y la proteinuria, que es una característica de la nefritis lúpica, y se sabe que los ratones mueren de nefritis.

La orina se recolectó antes del inicio de la prueba y se excluyeron los individuos con una concentración de albúmina en orina ÷ concentración de creatinina en orina (UACR) de 5 o más. Además, el título de anticuerpos anti-ADN bicatenario en sangre y el peso corporal se midieron antes del

inicio de la prueba, y se agruparon 53 ratones en 5 grupos de 10 o 13 ratones de acuerdo con el título de anticuerpos anti-ADN bicatenario en sangre, edad y peso corporal. Dado que se esperaba una muerte temprana para el grupo al que se administró el vehículo, la prueba se llevó a cabo con 13 ratones como este grupo.

2. Preparación de sustancias de prueba

Se usaron el Ejemplo 75 y el Ejemplo 202 como sustancias de ensayo, y como control se usó una solución de metilcelulosa al 0.5% que es un vehículo. El Ejemplo 75 y el Ejemplo 202 se prepararon en soluciones de 1.5 y 3.0 mg/mL disolviéndolos en una solución de metilcelulosa al 0.5%.

3. Administración de sustancias de prueba y medición del número de individuos muertos/sacrificados

Después de agrupar, se administró la solución de metilcelulosa al 0.5% o la solución de 1.5 o 3.0 mg/mL del Ejemplo 75 o del Ejemplo 202 a cada uno de los ratones de los 7 grupos. La dosis única se fijó en 10 mL por 1 kg de peso corporal y la dosis se administró dos veces al día. En estas condiciones, la dosis por tiempo es de 15, 30 mg por 1 kg de peso corporal. La administración se inició en ratones de 29 o 30 semanas de edad y se llevó a cabo diariamente durante 15 semanas hasta la edad de 44 o 45 semanas. El número de casos de muerte y eutanasia hasta el último día de administración se muestra en la Tabla 65.

4. Medición y análisis del título de anticuerpos anti-ADN bicatenario

Se recogió sangre de la vena de la cola de cada uno de los individuos supervivientes el último día de administración. Luego, se centrifugó la sangre y se separó y extrajo el plasma. El plasma se diluyó 3000 veces y el título de anticuerpo anti-ADN bicatenario se midió mediante el método ELISA (kit de ELISA anti-dsDNA de ratón Levis, FUJIFILM Wako Shibayagi Corporation). La medición y el análisis se realizaron de acuerdo con el protocolo del Kit. La mediana de los títulos de anticuerpos anti-ADN bicatenario para cada grupo se muestra en la Tabla 65.

5. Medición y análisis de la concentración de albúmina en orina y la concentración de creatinina en orina.

Todos los individuos supervivientes en el último día de administración se criaron en una jaula de metabolismo de ratón (CLEA Japan, Inc.) durante 16 horas, y se recolectó la orina de cada individuo. Los sólidos se eliminaron centrifugando la orina y recolectando el sobrenadante. Se usó un analizador automático (JCA-BM6050 BioMajesty, JEOL Ltd.) para medir la concentración de albúmina y la concentración de creatinina en la orina después de la centrifugación. Se calculó una relación albúmina/creatinina en orina (UACR) dividiendo la concentración de albúmina entre la concentración de creatinina, y los individuos con UACR >20 se definieron como

individuos con proteinuria positivo. Además, para casi todos los individuos que murieron antes del último día de administración, el UACR >20 se confirmó en el análisis de orina inmediatamente antes de la muerte y, por lo tanto, estos individuos fueron tratados como individuos positivos a proteinuria. El número de individuos con proteinuria positivo se muestra en la Tabla 65.

Tabla 65

Sustancia de prueba	Dosis (dosis única mg/kg)	Título de anticuerpos anti-ADN bicatenario (U/mL)	Número de individuos positivos a proteinuria	Número de individuos muertos/sacrificados
Vehículo	–	1571	9/13	9/13
Ejemplo 75	15	423	2/10	0/10
	30	306	0/10	0/10
Ejemplo 202	15	568	1/10	1/10
	30	112	1/10	1/10

Como se desprende de la Tabla 65. el Ejemplo 75 y el Ejemplo 202 exhiben efectos de suprimir un aumento en el título de anticuerpos anti-ADN bicatenario, disminuir la tasa de aparición de proteinuria y mejorar la tasa de supervivencia, y por tanto tienen efectos notables sobre el lupus eritematoso sistémico y nefritis lúpica.