

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 386**

51 Int. Cl.:

C07D 295/192 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/US2014/023388**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.10.2014 WO14164749**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14779048 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2968316**

54 Título: **Derivados de 2-hidroxi-1-{4-[(4-fenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il}etano-1-ona y compuestos relacionados como inhibidores de sintasa de ácido graso (FASN) para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

13.03.2013 US 201361779962 P
13.03.2013 US 201361779908 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2020

73 Titular/es:

FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
500 Arsenal St., Suite 100
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

BAIR, KENNETH, W.;
LANCIA, DAVID R., JR.;
LI, HONGBIN;
LOCH, JAMES;
LU, WEI;
MARTIN, MATTHEW, W.;
MILLAN, DAVID, S.;
SCHILLER, SHAWN, E.R. y
TEBBE, MARK, J.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 753 386 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2-hidroxi-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]etano-1-ona y compuestos relacionados como inhibidores de sintasa de ácido graso (FASN) para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

[0001] La presente invención se refiere a compuestos y composición para la inhibición de la sintasa de ácido graso ("FASN"), su síntesis, aplicaciones y antídoto. Esta aplicación no reclama la prioridad de cualquier otra aplicación.

Antecedentes de la invención

[0002] La sintasa de ácido graso (en adelante "FASN;" también conocido como "FAS") desempeña papeles fundamentales tanto en el metabolismo celular como en la señalización celular. FASN cataliza la formación de ácidos grasos de cadena larga a partir de acetil-CoA, malonil-CoA y nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH), por lo tanto participar en la producción de energía y el almacenamiento, estructura celular y formación de intermediarios en la biosíntesis de las hormonas y otras moléculas biológicamente importantes.

[0003] Una amplia investigación se ha llevado a cabo para estudiar la expresión, función y regulación de ambos genes de codificación de FASN y las diversas formas de proteínas Fasn. Varios estudios indican que FASN está implicado en la oncogénesis and tumor progresión de varios tipos de cáncer. Por ejemplo, FASN amplificación de genes y la sobreexpresión de proteínas se líneas celulares de cáncer de mama humano observado. (Hunt DA, el carril HM, Zygmunt ME, Dervan PA, Hennigar RA (2007), la estabilidad y la sobreexpresión de ARNm de la sintasa de ácido graso en líneas celulares de cáncer de mama humano Anticancer Res 27 (1A): 27-34; Kuhaja FP, (2006) sintasa de ácido graso y el cáncer: Nueva aplicación de una vía antigua Cancer Research, 66 (12) 5977-5980; Menéndez JA, Lupu R sintasa (2007) Ácidos grasos y el fenotipo lipogénico en la patogénesis del cáncer. Nature Review Cancer, 7, 763-777.) Además, un estudio centrado en los tumores de ovario reveló que los niveles elevados de FASN sirven un indicador de menor supervivencia del sujeto. (Gansler TS, Hardman W, Hunt DA, Schaffel S, Hennigar RA (junio de 1997) El aumento de expresión de la sintasa de ácido graso (OA-519) en tumores de ovario predice una supervivencia más corta Hum Pathol, 28 (6): 686-92). En resumen, la correlación de la expresión de FASN o actividad elevada con alto grado tumoral y etapa avanzada en mama primario, próstata, y cánceres colorrectales ha llamado la atención a la enzima como un posible marcador diana y fármaco de mal pronóstico. 28 (6): 686-92). En resumen, la correlación de la expresión de FASN o actividad elevada con alto grado tumoral y etapa avanzada en mama primario, próstata, y cánceres colorrectales ha llamado la atención a la enzima como un posible marcador diana y fármaco de mal pronóstico. 28 (6): 686-92). En resumen, la correlación de la expresión de FASN o actividad elevada con alto grado tumoral y etapa avanzada en mama primario, próstata, y cánceres colorrectales ha llamado la atención a la enzima como un posible marcador diana y fármaco de mal pronóstico.

[0004] Además de la participación en la oncogénesis, FASN también se ha identificado como un factor que puede influenciar la progresión de enfermedades como la diabetes y los leiomiomas uterinos. En particular, un estudio encontró que un inhibidor de FASN, platasimicina, la reducción de los niveles de glucosa ambientales en modelos de ratón de diabetes. Además, inhibidores de FASN han demostrado ser potencialmente eficaces en la inducción de la pérdida de peso (por ejemplo, EP0869784-A). Del mismo modo, un estudio de todo el genoma sugiere que FASN puede contribuir a la predisposición a leiomiomas uterinos.

[0005] Además, FASN ha sido identificado como una diana para el tratamiento de infecciones microbianas. En particular, síntesis de ácido graso o el nivel de ácido graso se ha reportado ser crítico en la patogénesis viral. Además, FASN ha sido implicado en pathogeneiss de virus humano citomegalovirus (HCMV), los virus de la gripe A y la hepatitis C (Véase, por ejemplo, Munger et al, Nature Biotechnology, 26: 1179-1186 (2008)). También se ha informado de que la expresión de FASN ha aumentado las células infectadas por virus coxsackie B3 (CVB3), un picornavirus, y la replicación del CVB3 está bloqueada por inhibidores FASN. (Ver Rassmann y otros, Antiviral Research, 76: 150-158 (2007)). Además, FASN se ha informado a ser importante en la replicación viral lítica del virus de Epstein-Barr (EBV). (Li et al, Journal of Virology, 78 (8): 4197 a 4,206 (2004)). FASN también se ha implicado a tener un papel en la replicación del virus del dengue (véase, por ejemplo, Heaton et al, Proc Natl.Acad Sci, 107 (40): 17345-17350 (2010); y Samsa et al., PLoS Pathogens, 5 (10): e1000632 (2009)). Por otra parte, FASN juega un papel importante en la infección por VHC mediante el control de la entrada y la producción viral (Yang W, Capucha BL, Chadwick SL, Watkins, Luo G, Conrads TP, Wang T (2008), sintasa de ácido graso se regula al alza durante la infección de virus de hepatitis C y regula la entrada del virus de la hepatitis C y la producción. Hepatology, 48, 13,967 a 1403)

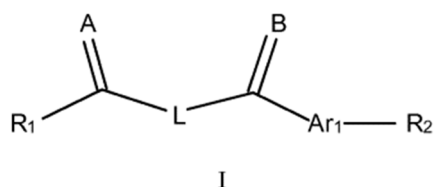
[0006] Importantes esfuerzos se han centrado en la generación de inhibidores de FASN que pueden ayudar a proporcionar un tratamiento de cáncer y otras enfermedades relacionadas. Un número de inhibidor de familias se han identificado y publicado, como la serie de azabencimidazoles (WO 2011/066211 y las publicaciones relacionadas) y la serie de derivados de sulfonamida (WO2008/075070 y las publicaciones relacionadas) de AstraZeneca UK Ltd. Sin embargo, debido a la importancia de FASN y las deficiencias en los compuestos publicados, todavía hay una necesidad insatisfecha de inhibidores de FASN potentes y altamente específicos.

[0007] La presente invención introduce un nuevo conjunto de compuestos que inhibe selectivamente actividades FASN y modula el crecimiento y la proliferación de líneas celulares de cáncer. También se incluyen los procesos de síntesis de los nuevos compuestos. Estos compuestos pueden tener implicaciones significativas farmacéuticas en el tratamiento del cáncer, así como otras enfermedades como infecciones virales, obesidad y diabetes.

[0008] WO2013/028495 describe el tratamiento de mieloma múltiple con inhibidores de poli-(ADP-ribosa)polimerasa. CN102627610 describe derivados de bencimidazol para el uso en la supresión de la actividad de poli-(ADP-ribosa)polimerasa y la prevención y tratamiento de tumores, enfermedades isquémicas, diabetes y enfermedades inflamatorias. WO2010/017055 y US2009/197863 divulga inhibidores de actividad poli-(ADP-ribosa) de la polimerasa y el uso de tales compuestos para tratar enfermedades, trastornos y afecciones que mejoran mediante la inhibición de la actividad PARP. WO2005/046685 da a conocer compuestos para uso en la inhibición de la 11betaHSD1, útil en el tratamiento del síndrome metabólico, diabetes y obesity. WO99/16751 describe inhibidores del factor de coagulación Xa, que pueden ser utilizados para prevenir o tratar trastornos tromboembólicos. US2005/043300 describe compuestos que pueden inhibir la interacción de gp120 con CD4, que son de uso en el tratamiento de VIH, una infección retroviral genéticamente relacionada con el VIH, o SIDA. WO2013/028445 da a conocer carboxamidas y carboxamidas inversas y el uso de tales carboxamidas y carboxamidas inversas para la modulación, notablemente la inhibición de la actividad o función de la sintasa de ácido graso (FAS), por ejemplo en el tratamiento de cáncer.

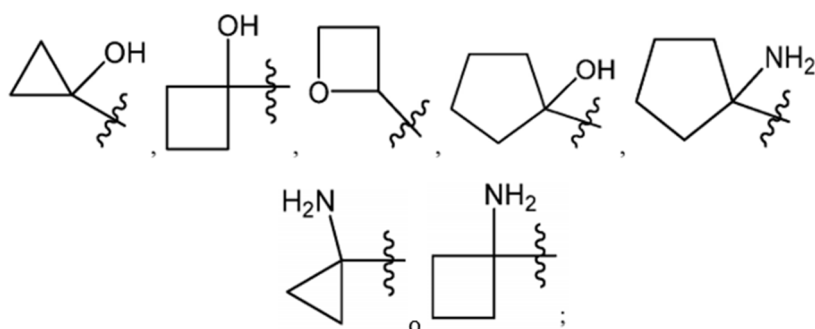
Sumario de la invención

[0009] Un aspecto de esta invención es la provisión de compuestos, composiciones, y kits para inhibición de FASN que comprende un compuesto de fórmula I:



en donde

R¹ es



L es un anillo monocíclico de 5-10 miembros o alquilo bicíclico o heteroalquilo en donde (i) los miembros del anillo heteroátomo del heteroalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros se seleccionan independientemente de O, S, o N, y (ii) cada uno de los 5-10 miembros monocíclico o bicíclico alquilo o heteroalquilo está o bien sustituido u opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio y -R_b;

A y B son independientemente O o S;

Ar₁ es

un anillo monocíclico de 4-10 miembros o arilo bicíclico, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde (i) dichos 4-10 miembros monocíclicos o heteroarilo bicíclico o heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que son independientemente seleccionados de N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros es o bien sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F₃₋₂, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F₃₋₂, -alquilo, -alquenoilo, alquinoilo, alcoxi o (alcoxialquilo)amino-, -N(R_c)(O)alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y - heteroarilo, con la condición de

que no hay dos heteroátomos de anillo adyacentes son ambos S o ambos O;

R^2 es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, arilo, (alcoxi)alquilo-amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (Aрил)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH-(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo- R_d , -NH-C(O)- R_d -(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O)₂NH₂, -SO₂ NH(alquilo), -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_b es H, halo, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ hidroxilo-alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

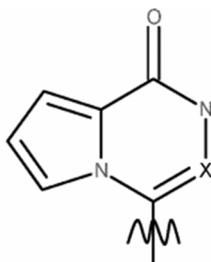
R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

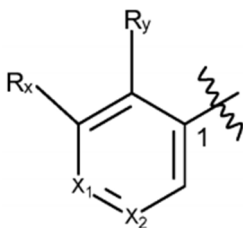
y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; además en donde:

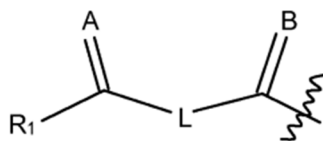
R_2 no es una forma sustituida o sin sustituir de



en donde X es N o CH; cuando Ar_1 es



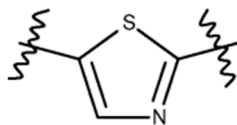
conectado a



en la posición 1, y X_1 y X_2 son independientemente N o C- R_z y R_y y R_z son cualquier sustituyente, entonces R_x no incluye alquino, alqueno, arilo, heterocíclico de 5-14 miembros, heteroaromático de 5-14 miembros o carbocíclico de 4-9 miembros;

cuando Ar_1 es una forma sustituida o no sustituida de un heteroarilo de 5 miembros, Ar_n es una forma sustituida o no sustituida de

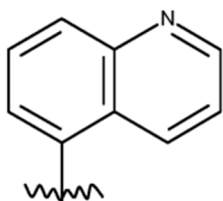
5



;

cuando R² es

10



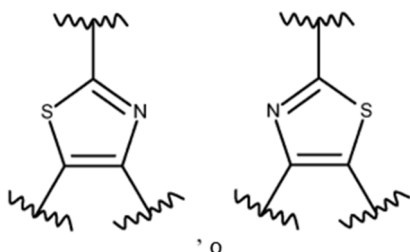
,

15

20

Ar₁ no es una forma sustituida o no sustituida de

25

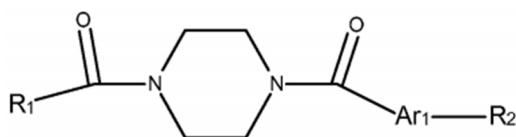


30

,

[0010] Otro aspecto de esta invención es la provisión de compuestos, composiciones, y kits para inhibición de FASN que comprende un compuesto de fórmula I-A:

35



40

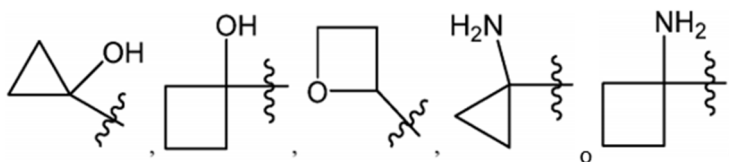
(I-A)

45

en donde:

R₁ es

50



55

Ar₁ es un anillo monocíclico de 4-10 miembros o arilo bicíclico, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde (i) dicho heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que son independientemente seleccionados de N, S u O, y (ii) cada uno de dicho arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros es o bien sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alqueno, alquino, alcoxi o (alcoxialquilo)amino-, -N(R_c)-(O)alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y - heteroarilo, con la condición de que no hay dos heteroátomos de anillo adyacentes adyacentes son ambos S o ambos O; R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2,

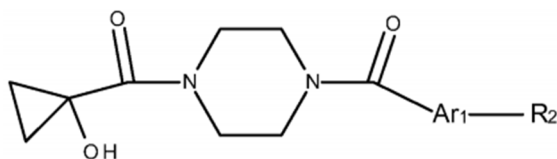
65

3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (Aрил)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;
R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0011] Otro aspecto de esta invención es la provisión de compuestos, composiciones, y kits para inhibición de FASN que comprende un compuesto de fórmula I-B:



(I-B)

en donde:

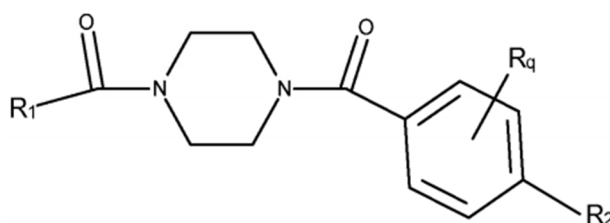
Ar₁ es un anillo monocíclico de 4-10 miembros o arilo bicíclico, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde (i) dicho heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros es o bien no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alquenoilo, alquinilo, alcoxi o (alcoxialquilo)amino-, -N(R_c)-(O)alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y -heteroarilo, con la condición de que no hay dos heteroátomos de anillo adyacentes son ambos S o ambos O; R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se selecciona independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (Aрил)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OC₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

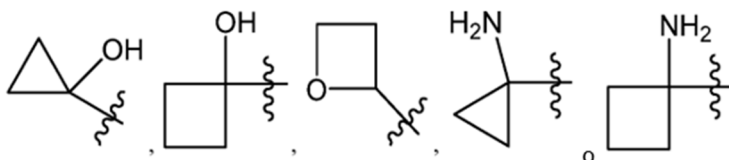
[0012] Otro aspecto de esta invención es la provisión de compuestos, composiciones, y kits para inhibición de FASN que comprende un compuesto de fórmula I-C:



(I-C)

en donde:

R¹ es



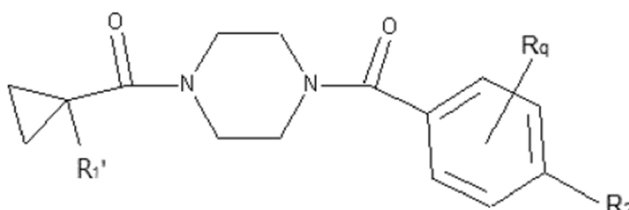
R₂ es H o un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo de 4-15 miembros, (i) heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros o tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquil, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril-, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CHzF_{3-z}, -OCHzF_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, ariloxi, (alcoxi)alquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CHzF_{3-z}, -OCHzF_{3-z}, y alcoxi;

R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_q es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

55 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Otro aspecto de esta invención es la provisión de compuestos, composiciones y kits para la inhibición FASN que comprende un compuesto de fórmula I-D:



(I-D)

en donde:

- 5
 10
 15
 20
 25
- R₁' es OH o NH₂;
 R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F₃₋₂, -OCH₂F₃₋₂, -alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno, arilo, (alcoxi)alquilo-amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O)₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F₃₋₂, -OCH₂F₃₋₂, y alcoxi;
 R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 o 2;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 **[0013]** Otro aspecto de esta invención es la provisión de un compuesto o composición farmacéutica para uso en métodos de tratamiento de una enfermedad a través de la inhibición de FASN en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo administrando al sujeto una cantidad eficaz del compuesto o de la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 35 **[0014]** Otra realización preferida es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención, que proporciona, tras la administración a un ser humano, una disminución de la carga tumoral y/o metástasis. La formulación farmacéutica se puede administrar por vía oral u otros medios adecuados, por ejemplo, por vía intravenosa o por inyección.
- 40 **[0015]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de cáncer de ovario en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 45 **[0016]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de cáncer de colon en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 50 **[0017]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de cáncer de mama en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 55 **[0018]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de la leucemia en un sujeto (por ejemplo, un humano) en en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 60 **[0019]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de cáncer de colon, antes o después de la resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.
- 65 **[0020]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento del cáncer, antes o después de la resección quirúrgica y/o terapia de radiación, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo terapia coadyuvante para tratar las náuseas, con o sin dexametasona.
- [0021]** Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento del cáncer, antes o después de

la resección quirúrgica y/o radioterapia, en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención, incluyendo la terapia adyuvante con uno o más agentes terapéuticos adicionales, o sus sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ejemplos no limitantes de tales agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes citotóxicos (tales como por ejemplo, pero no limitados a, agentes interactivos de ADN (tales como cisplatino o doxorubicina)); taxanos (por ejemplo, taxotere, taxol); inhibidores de la topoisomerasa II (tales como etopósido); inhibidores topoisomerasel (tales como irinotecan (o CPT-11), camptostar, o topotecan); agentes de interacción de tubulina (tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas); agentes hormonales (tales como tamoxifeno); inhibidores de sintasa de timidilato (tales como 5-fluorouracil o 5-FU); antimetabolitos (tales como metotrexato); agentes alquilantes (tales como temozolomida, ciclofosfamida); inhibidores de transferasa de proteína de farnesil (tales como, SARASAR™ (4-[2-[4-[(11R)-3,10-dibromo-8-cloro-6,11-dihidro-5H-benzo[5,-6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il]-1-piperidinil]-2-oxoetil]-1-piperidina-carboxamida, o SCH 66336), tipifarnib (Zarnestra® o R115777 de Janssen Pharmaceuticals), L778, 123 (un inhibidor de la transferasa de proteína de farnesil de Merck & Company, Whitehouse Station, NJ), BMS 214662 (a la transferasa de proteína de farnesil de Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals, Princeton, NJ); inhibidores de transducción de señal (tales como, Iressa® (desde productos farmacéuticos Astra Zeneca, Inglaterra), Tarceva® (inhibidores de cinasa de EGFR), anticuerpos contra EGFR (por ejemplo, C225), GLEEVEC® (inhibidor de quinasa C-abl de Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ); interferones tales como, por ejemplo, INTRON® (de Merck & Company), Peg-Intron® (de Merck & Company); combinaciones de terapia hormonal; combinaciones de aromatasa; ara-C, adriamicina, citoxano, y gemcitabina.

[0022] Otros agentes anti-cáncer (también conocido como anti-neoplásicos) incluyen, pero no se limitan a mostaza de uracilo, clorometina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilfosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, oxaliplatino, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN® de Sanofi-Synthelabo Pharmaceuticals, Francia), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, mitramicina, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -Ethinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, cisplatino, carboplatino, hidroxiourea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, Navelbino, anastrozol, Letrazol, capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, Trisenox, Xeloda, vinorelbina, Porfimer, Erbitux, liposomal, tiotepa, alretamina, melfalán, Trastuzumab, Lerazole, fulvestrant, exemestano, ifosfamida, Rituximab, C225 y Campath, 5-fluorouracilo y leucovorina, con o sin un inhibidor del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, dolansetron, granisetron, ondansetron) con o sin dexametasona.

[0023] Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de la diabetes en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

[0024] Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de la obesidad o sobrepeso en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

[0025] Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de leiomiomas uterinos en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

[0026] Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de infecciones microbianas en un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

[0027] Sin embargo, otra realización de la descripción es un método de tratamiento de infecciones virales, incluyendo pero no limitado a infecciones causadas por HCMV, virus de influenza A, Hepatitis de virus C, CVB3, virus de picorna, EBC y el virus dengue en un sujeto (por ejemplo, un ser humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz del compuesto o la formulación farmacéutica de la presente invención.

[0028] Si se formula como una dosis fija, tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosis descrito en el presente documento (o como es conocido por los expertos en la técnica) y el otro agente farmacéuticamente activo o tratamiento dentro de su intervalo de dosificación. Por ejemplo, se ha encontrado el inhibidor de olomucina de CDC2 actúa sinérgicamente con agentes citotóxicos conocidos en la inducción de apoptosis (J. Cell Sci., (1995) 108, 2897). Los compuestos de la divulgación también pueden ser administrados secuencialmente con agentes anticáncer conocidos o citotóxicos cuando una formulación de combinación es inapropiada. En cualquier tratamiento de combinación, la invención no está limitada en la secuencia de administración; compuestos de las Fórmulas pueden administrarse ya sea antes o después de la administración

del agente anticanceroso o citotóxico conocido. Por ejemplo, la actividad citotóxica de el inhibidor de quinasa dependiente de ciclina flavopiridol se ve afectado por la secuencia de administración con agentes anticancerosos. Cancer Research, (1997) 57, 3375. Tales técnicas están dentro de las habilidades de personas con habilidad en la técnica, así como los médicos tratantes.

5 [0029] Cualquiera de los métodos antes mencionados puede ser aumentado por la administración de fluidos (tales como agua), diuréticos de bucle, uno o más de un agente quimioterapéutico o antineoplásico, como leucovorina y fluorouracilo, y un agente quimioterapéutico adjuntivo (tales como filgrastim y eritropoyetina), o cualquier combinación de los anteriores.

10 [0030] También se describe aquí un método para administrar un compuesto de la presente invención a un sujeto (por ejemplo, un humano) en necesidad del mismo mediante la administración al sujeto la formulación farmacéutica de la presente invención.

15 [0031] Aún otra realización es un método de preparación de una formulación farmacéutica de la presente invención al mezclar al menos un compuesto farmacéuticamente aceptable de la presente invención, y, opcionalmente, aditivos o uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 [0032] Para preparar composiciones farmacéuticas de los compuestos descritos por esta invención, los vehículos aceptables farmacéuticamente inertes, pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Los polvos y comprimidos pueden comprender ingrediente activo de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento. Los vehículos sólidos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, carbonil de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Los comprimidos, polvos, sellos y cápsulas pueden usarse como formas de dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), Remington Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

25 [0033] Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Como ejemplo se puede mencionar agua o soluciones de glicol de agua-propileno para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacificantes para soluciones orales, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

30 [0034] Las preparaciones en aerosol adecuadas para la inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo nitrógeno.

35 [0035] También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco antes del uso, a preparaciones de forma líquida para administración oral o parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

40 [0036] Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía transdérmica. Las composiciones transdérmicas pueden tomar la forma de cremas, lociones, aerosoles y/o emulsiones y pueden incluirse en un parche transdérmico del tipo matriz o de depósito como son convencionales en la técnica para este propósito.

45 [0037] Los compuestos de esta invención también se pueden administrar por vía subcutánea.

[0038] Preferiblemente, el compuesto se administra por vía oral o por vía intravenosa.

50 [0039] Preferiblemente, la preparación farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

55 [0040] La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, aún más preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, según la aplicación particular.

60 [0041] La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requerimientos del paciente y la severidad de la afección a tratar. La determinación del régimen de dosificación apropiado para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día según se requiera.

65 [0042] La cantidad y frecuencia de administración de los compuestos de la invención y/o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se regularán de acuerdo al juicio del asistente clínico considerando tales factores como edad, condición y tamaño del paciente así como la gravedad de los síntomas que están siendo

tratados. Un régimen de dosificación diaria típica recomendada para la administración oral puede variar de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, preferiblemente 1 mg/día a 200 mg/día, en dos a cuatro dosis divididas.

5 Definiciones

[0043] Tal como se usa anteriormente, y en toda esta descripción, los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, se entenderá que tienen los siguientes significados. Si una definición no se encuentra, controla definición de la convención como es conocido para un experto en la técnica.

[0044] "Paciente" incluye tanto seres humanos como animales.

[0045] "Mamífero" significa seres humanos y otros animales mamíferos.

[0046] El término "FASN" se refiere todas las clases, tipos, subtipos, isotipos, segmentos, variantes y formas mutantes de la sintasa de ácido graso.

[0047] El término "inhibidor" se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o una hormona que bloquea o de otro modo interfiere con una actividad biológica particular.

[0048] Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a una cantidad suficiente del agente para proporcionar el resultado biológico deseado. Ese resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causa de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para uso terapéutico es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria requerida para proporcionar una disminución significativa clínicamente en una enfermedad. Una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada por alguien de habilidad normal en la técnica usando experimentación de rutina. Por lo tanto, la "cantidad eficaz" de expresión generalmente se refiere a la cantidad para la que la sustancia activa tiene efectos terapéuticos.

[0049] Tal como se utiliza aquí, los términos "tratar" o "tratamiento" son sinónimos con el término "prevenir" y se entiende para indicar un aplazamiento del desarrollo de las enfermedades, la prevención del desarrollo de las enfermedades, y/o reducir la severidad de tales síntomas que se desarrollarán o que se espera que se desarrollarán. Por lo tanto, estos términos incluyen mejorar los síntomas de la enfermedad existentes, prevenir los síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, la inhibición del trastorno o enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo del trastorno o enfermedad, aliviar el trastorno o enfermedad, causar regresión del trastorno o enfermedad, el alivio de una condición causada por la enfermedad o trastorno, o la detención o aliviar los síntomas de la enfermedad o trastorno.

[0050] Por "farmacéuticamente aceptable" o "farmacológicamente aceptable" se entiende un material que no es indeseable biológicamente o de otra manera - el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en el que está contenido.

[0051] "Materiales de portador" o lo que también se hace referencia como "excipientes" incluyen cualquiera de los excipientes utilizados habitualmente en farmacia y deberían ser seleccionados sobre la base de la compatibilidad y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Materiales de soporte de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, agentes tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. "Materiales portadores farmacéuticamente compatibles" pueden comprender, por ejemplo, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro sódico, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, y similares. Ver, p.ej. Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1975.

[0052] Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" incluye mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado vacuno, caballos, ovejas, Cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares. En una realización de la presente invención, el mamífero es un humano.

[0053] Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa una cadena lineal o cadena saturada ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Grupos alquilo saturados representativos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-

- 2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3, 3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo y similares, y grupos alquilo más largos, tales como heptilo, y octilo y similares. Un grupo alquilo puede estar insustituido o sustituido. Los grupos alquilo que contienen tres o más átomos de carbono pueden ser lineales, ramificados o ciclados. Como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.
- [0054]** Como se usa en este documento, un "alqueno" incluye una cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que tiene uno o más dobles enlaces en el mismo. El doble enlace de un grupo alqueno puede ser conjugado o sin conjugar a otro grupo. Grupos alqueno ilustrativos insaturados incluyen, pero no se limitan a grupos alqueno (C_2-C_8), tales como etileno, vinilo, alilo, buteno, penteno, hexeno, butadieno, pentadieno, hexadieno, 2-etilhexeno, 2-propil-2-butenilo, 4-(2-metil-3-butenilo) penteno y similares. Un grupo alqueno puede estar no sustituido o sustituido.
- [0055]** Como se usa en el presente documento, "alquino" incluye una cadena de hidrocarburo no ramificada o ramificada que tiene uno o más triple bonds en el mismo. El enlace triple de un grupo alquino puede ser conjugado o sin conjugar a otro grupo. Grupos alquino adecuados insaturados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquino (C_2-C_6), tales como etino, propino, butino, pentino, hexino, metilopropino, 4-metil-1-butino, 4-propil-2-pentino, 4-butil-2-hexino y similares. Un grupo alquino puede ser no sustituido o sustituido.
- [0056]** Los términos "trifluorometilo", "sulfonilo", y "carboxilo" incluyen CF_3 , SO_2 , y CO_2H , respectivamente.
- [0057]** El término "hidroxilo" significa un grupo OH;
- [0058]** El término hidroxilo alquilo o hidroxialquilo significa un grupo alquilo como se define anteriormente, en donde el grupo alquilo tiene un grupo OH dispuesto sobre el mismo.
- [0059]** El término "alcoxi" como se usa en este documento incluye -O-(alquilo), donde alquilo se define anteriormente.
- [0060]** El término "aminoalquilo", como se usa en este documento significa un grupo que tiene uno o más átomos de nitrógeno y uno o más grupos alquilo como se definió anteriormente en el nitrógeno.
- [0061]** "Aralquilo" o "arilalquilo" significa un grupo arilalquilo en donde se describen como anteriormente el arilo y alquilo. Alquilos preferidos comprenden un grupo alquilo inferior. Los ejemplos no limitantes de grupos aralquilo adecuados incluyen bencilo, 2-fenilo y naftalenilmetilo. El enlace con el resto parental es a través del alquilo.
- [0062]** "Heteroarilalquilo" significa un resto heteroarilo como se define aquí unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos adecuados incluyen 2-piridinilmetil, quinolinilmetilo y similares.
- [0063]** "Heterociclalquilo" significa un resto heterociclilo, ya definido antes unido a través de un resto alquilo (definido anteriormente) a un núcleo parenteral. Los ejemplos no limitantes de heterociclalquilos adecuados incluyen piperidinilmetilo, piperazinilmetilo y similares.
- [0064]** También debe observarse que cualquier carbono así como heteroátomo con valencias no satisfechas en el texto, esquemas, ejemplos y Tablas en este documento se asume que tiene el número suficiente de átomo(s) de hidrógeno para satisfacer las valencias.
- [0065]** Cuando cualquier variable (por ejemplo, arilo, heterociclo, R^2 , etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en las Fórmulas, su definición en cada ocasión es independiente de su definición en cualquier otra aparición.
- [0066]** Tal como se utiliza aquí, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados sin las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.
- [0067]** El término "deuterio" como se usa en este documento significa un isótopo estable del hidrógeno con un número impar de protones y neutrones.
- [0068]** El término "halo" como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene al menos un halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo, y yodo.
- [0069]** El término "ciano", como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace.
- [0070]** El término "amino" como se usa en este documento significa un sustituyente que contiene al menos un átomo

de nitrógeno.

[0071] El término "(amino)alcoxi" como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene al menos un grupo amino y al menos un grupo alcoxi.

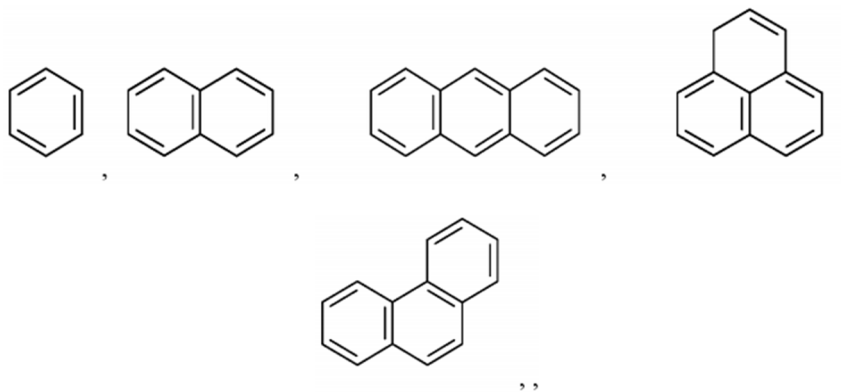
[0072] El término "ariloxi" como se usa en este documento significa un sustituyente de la forma Ar-O- en donde Ar es un grupo arilo como se ha definido aquí.

[0073] El término "metilendioxi", como se usa en este documento significa un grupo funcional con la fórmula estructural -O-CH₂-O- que está conectado a la molécula mediante dos enlaces químicos a través de los oxígenos.

[0074] Como se usa en este documento, "alcoxialquilo" se refiere a -(alquil)-O-(alquilo), en donde cada "alquilo" es independientemente un grupo alquilo definido anteriormente.

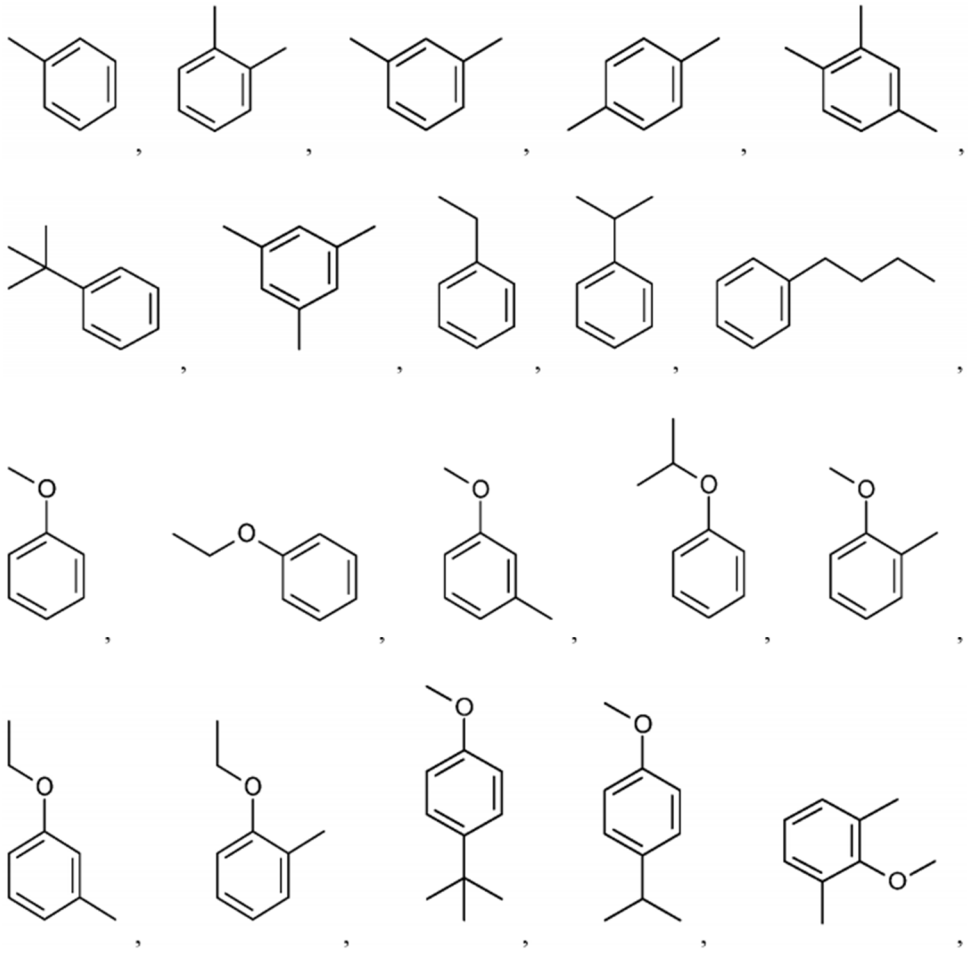
[0075] El término "(alcoxialquilo)amino" como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene al menos un grupo alcoxialquilo tal como se define anteriormente y al menos un grupo amino como se define anteriormente.

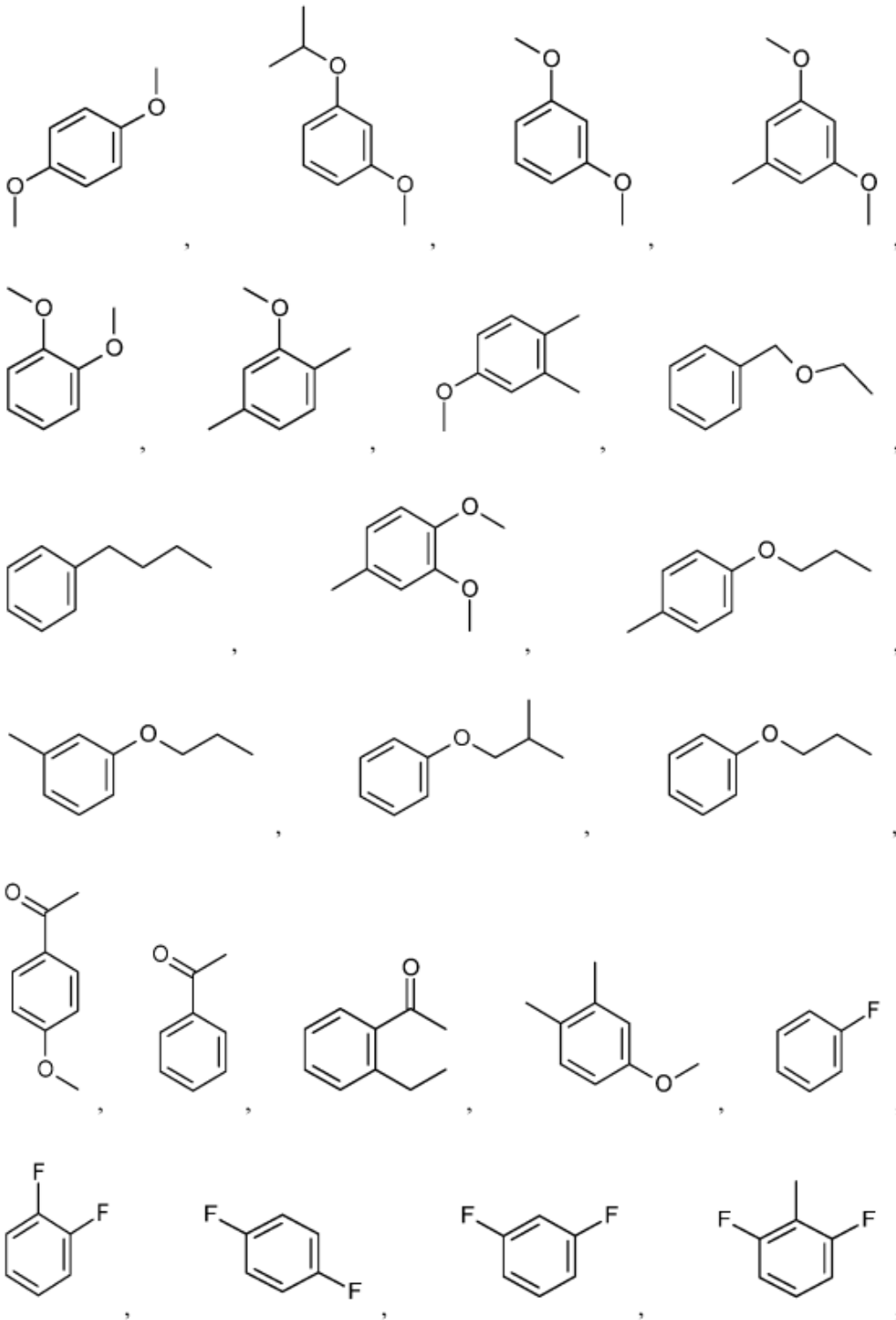
[0076] Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico condensado, carbociclo aromático (estructura de anillo que tiene átomos en el anillo que son todos de carbono) que tiene de 3 a 24 átomos de anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:

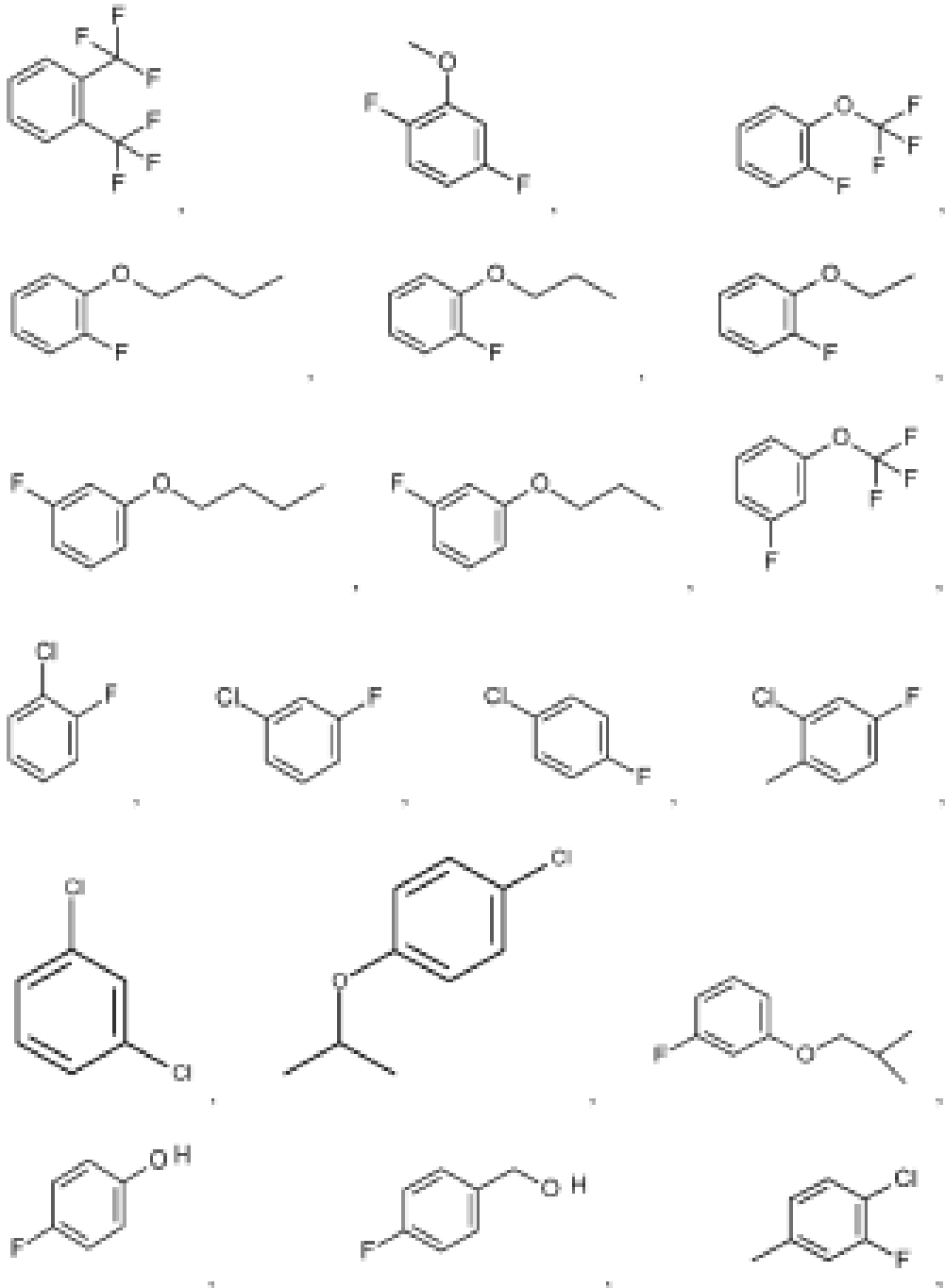


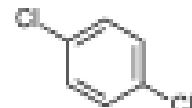
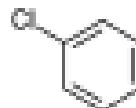
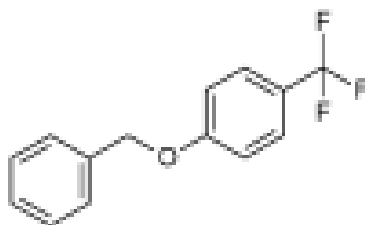
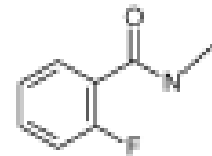
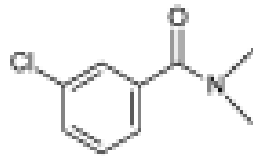
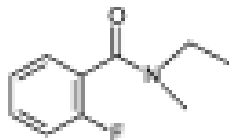
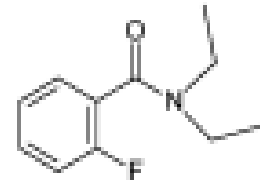
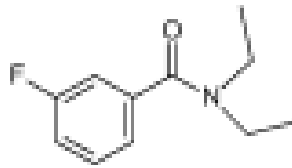
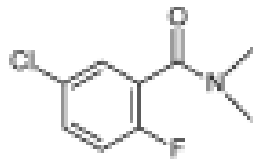
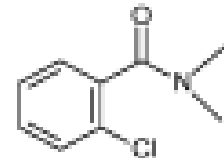
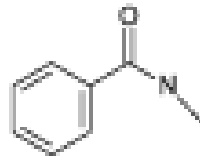
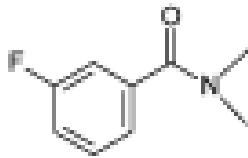
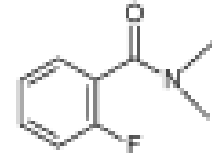
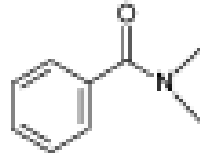
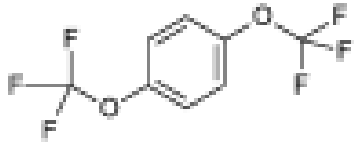
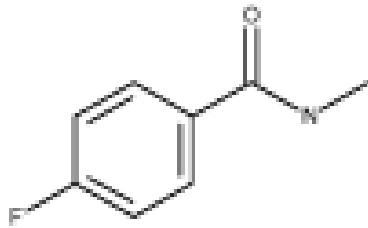
y similares.

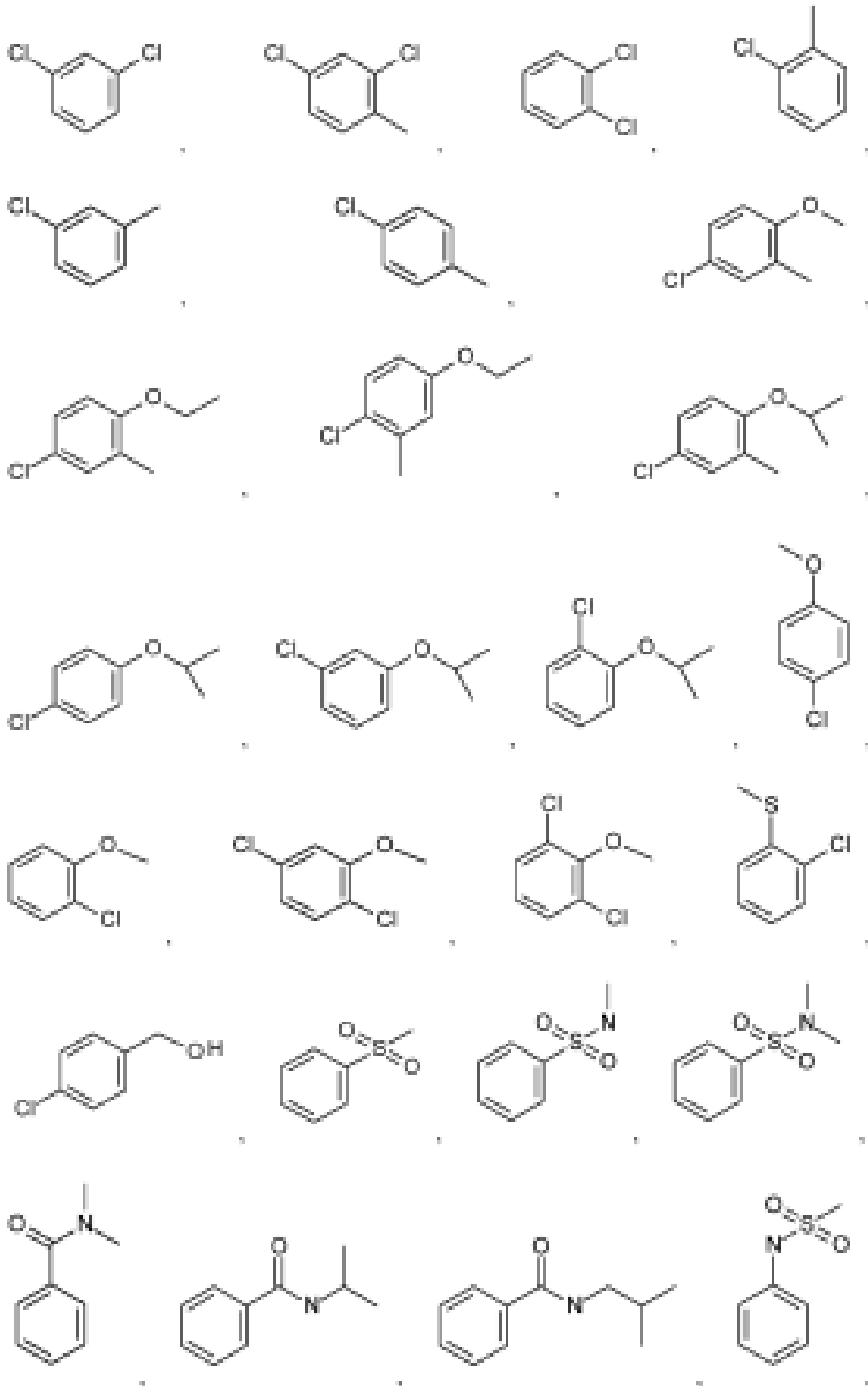
[0077] Arilos sustituidos ilustrativos incluyen:

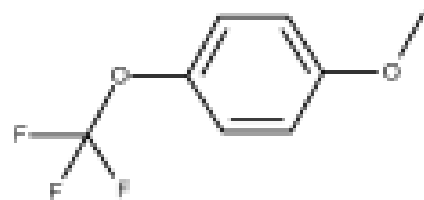
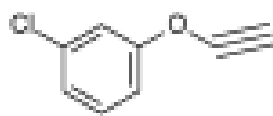
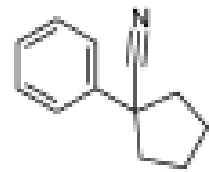
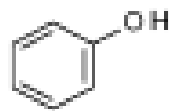
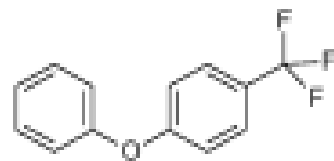
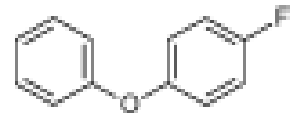
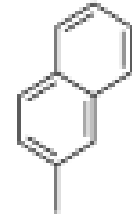
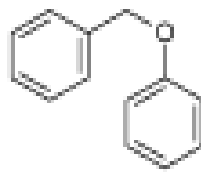
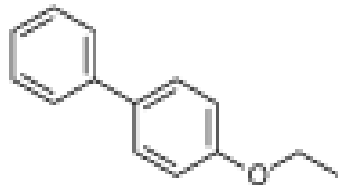
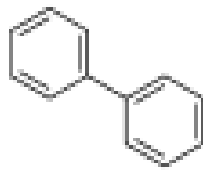
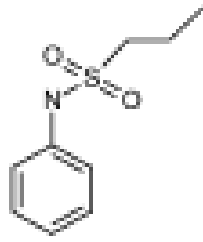


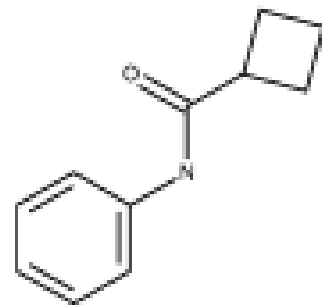
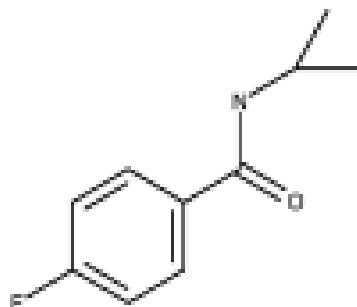
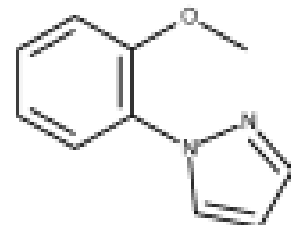
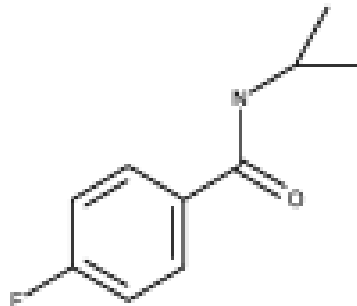
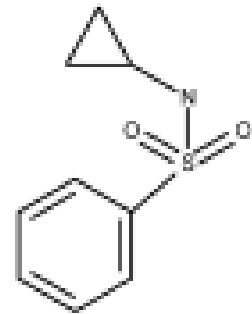
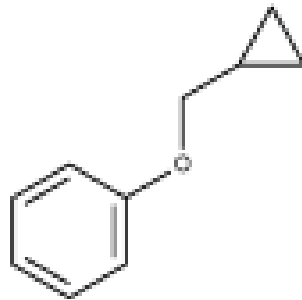
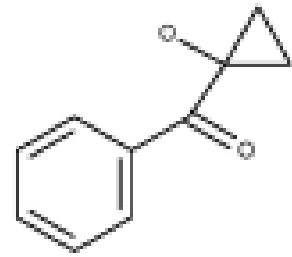
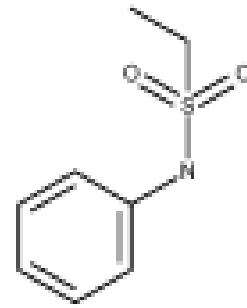
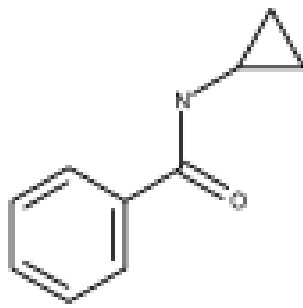


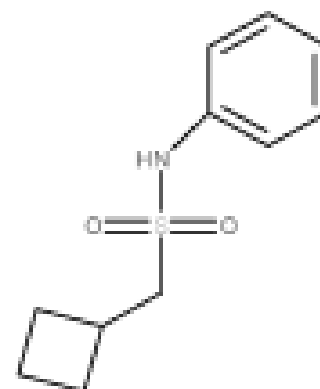
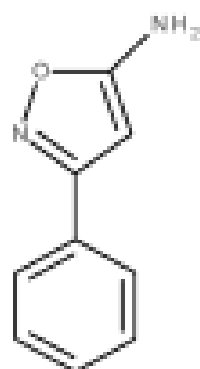
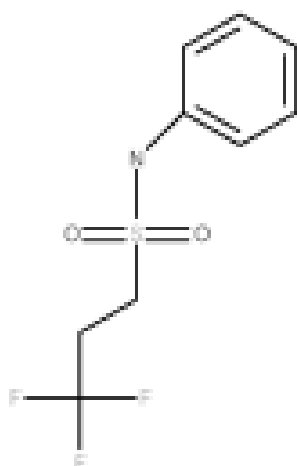
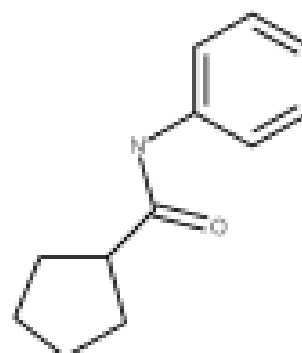
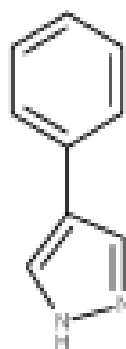
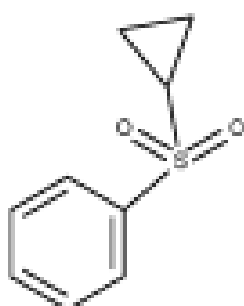
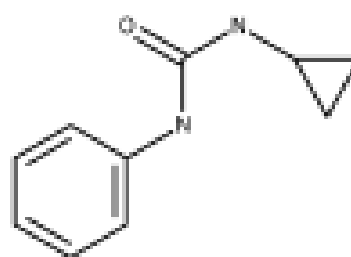
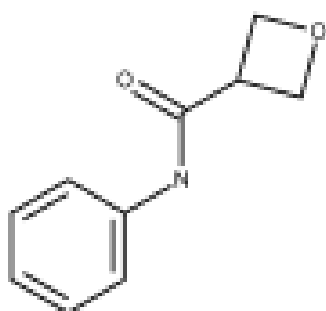


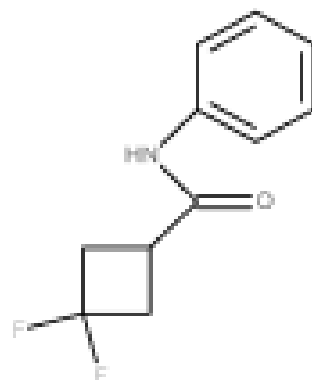
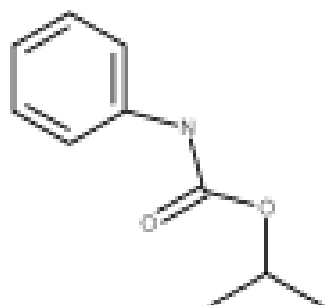
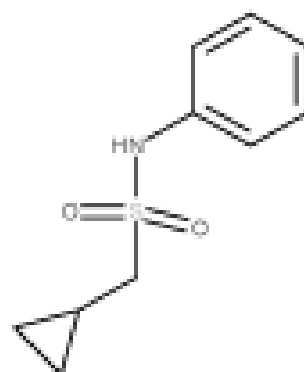
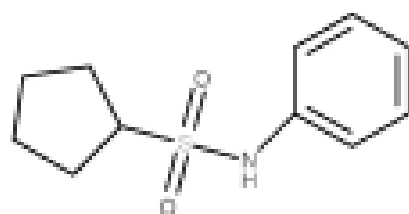
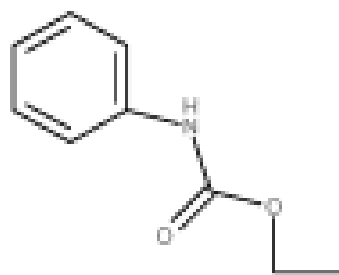


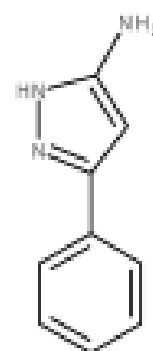
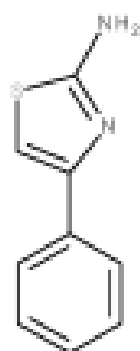
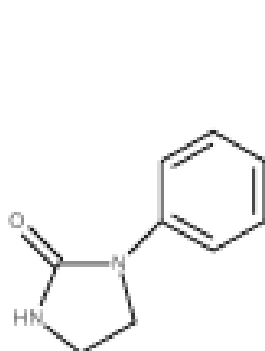
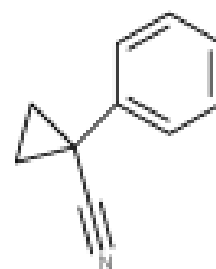
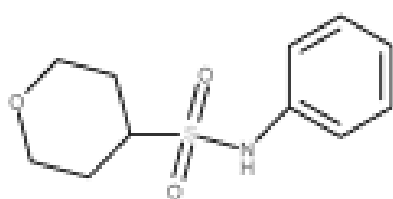
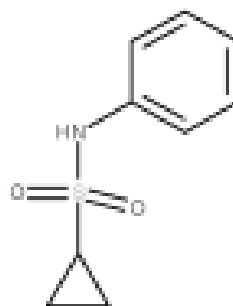
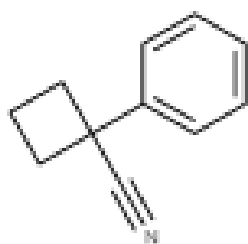


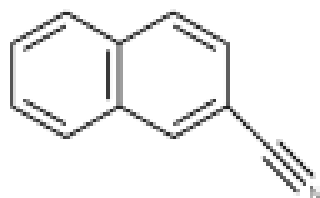
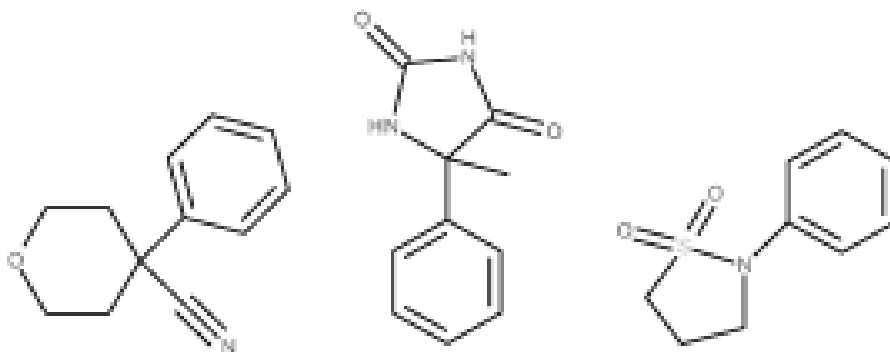
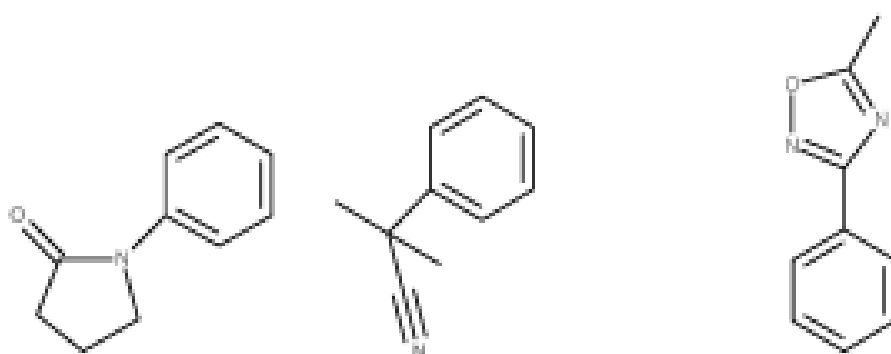
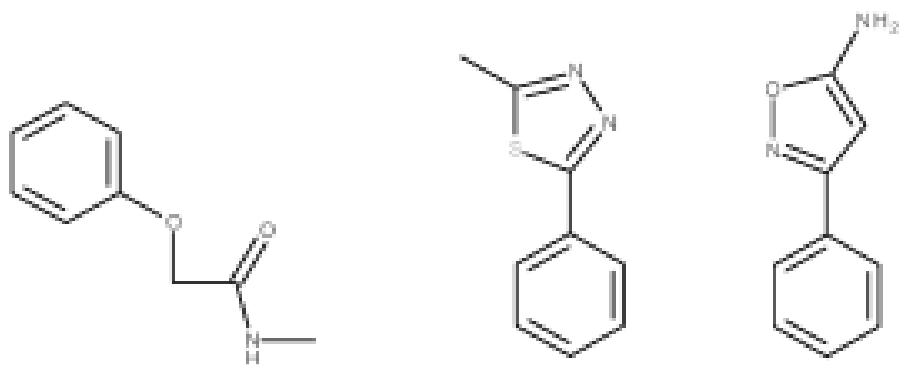












y similares.

[0078] Tal como se utiliza aquí, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico o policíclico condensado, heterociclo aromático (estructura de anillo que tiene átomos de anillo seleccionados entre átomos de carbono, así como nitrógeno, oxígeno y azufre) heteroátomos que tienen de 3 a 24 átomos de anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo y heteroarilo sustituidos incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:

10



15



20



25



30



35



40



45

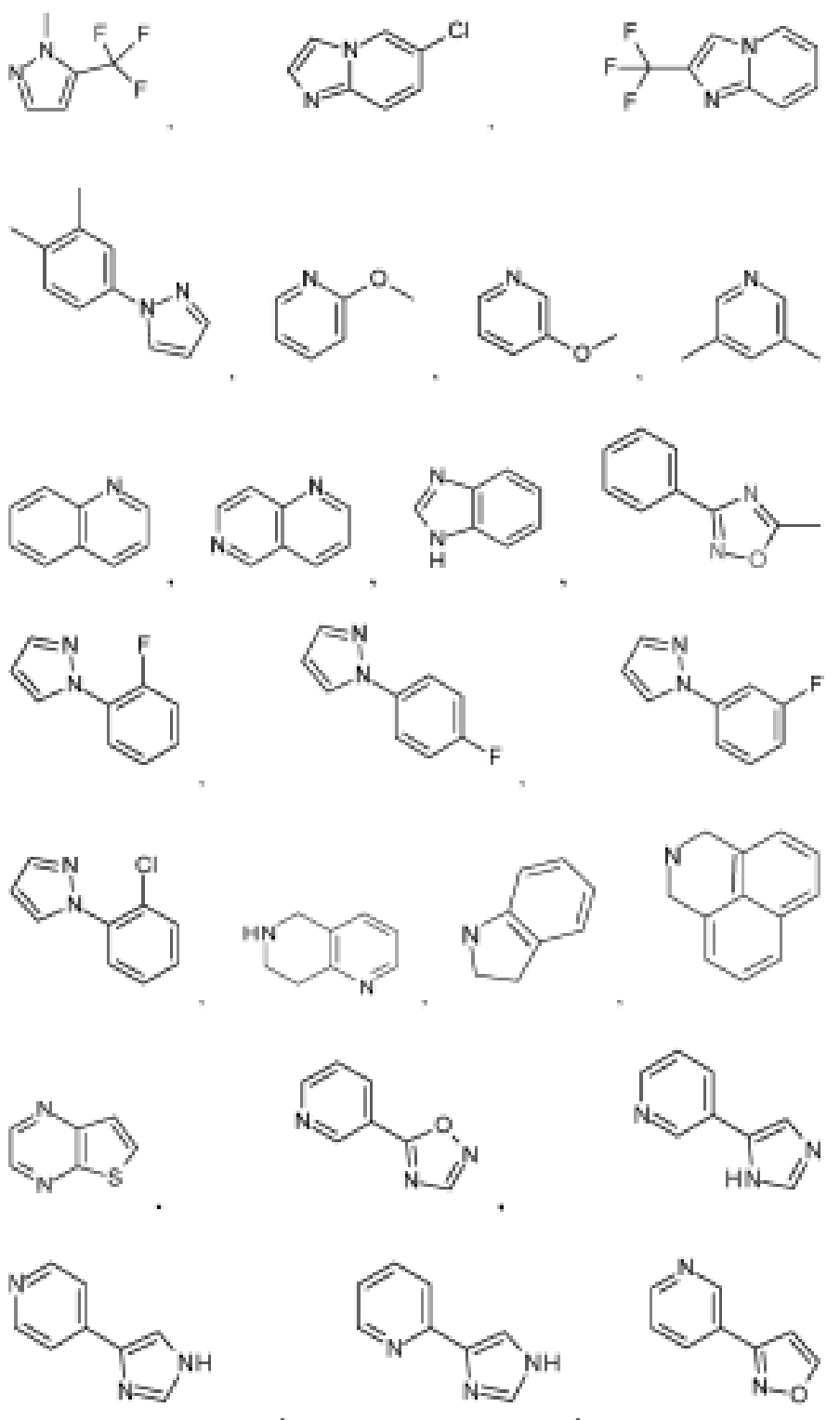
50

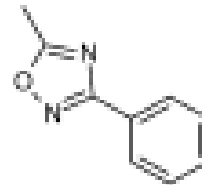
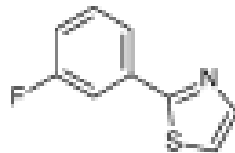
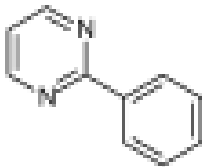
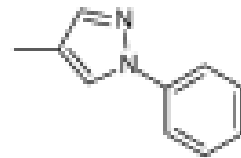
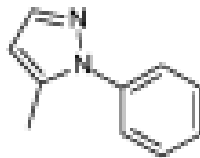
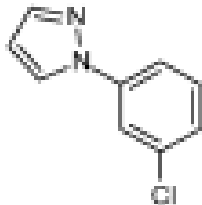
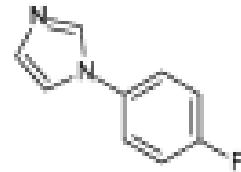
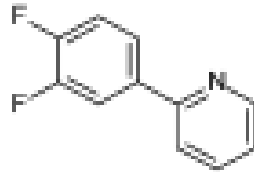
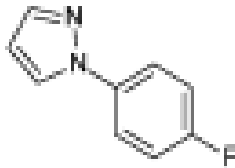
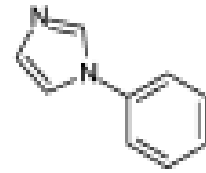
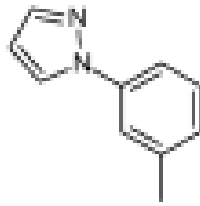
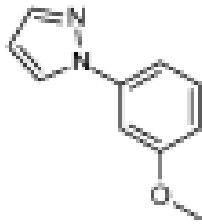


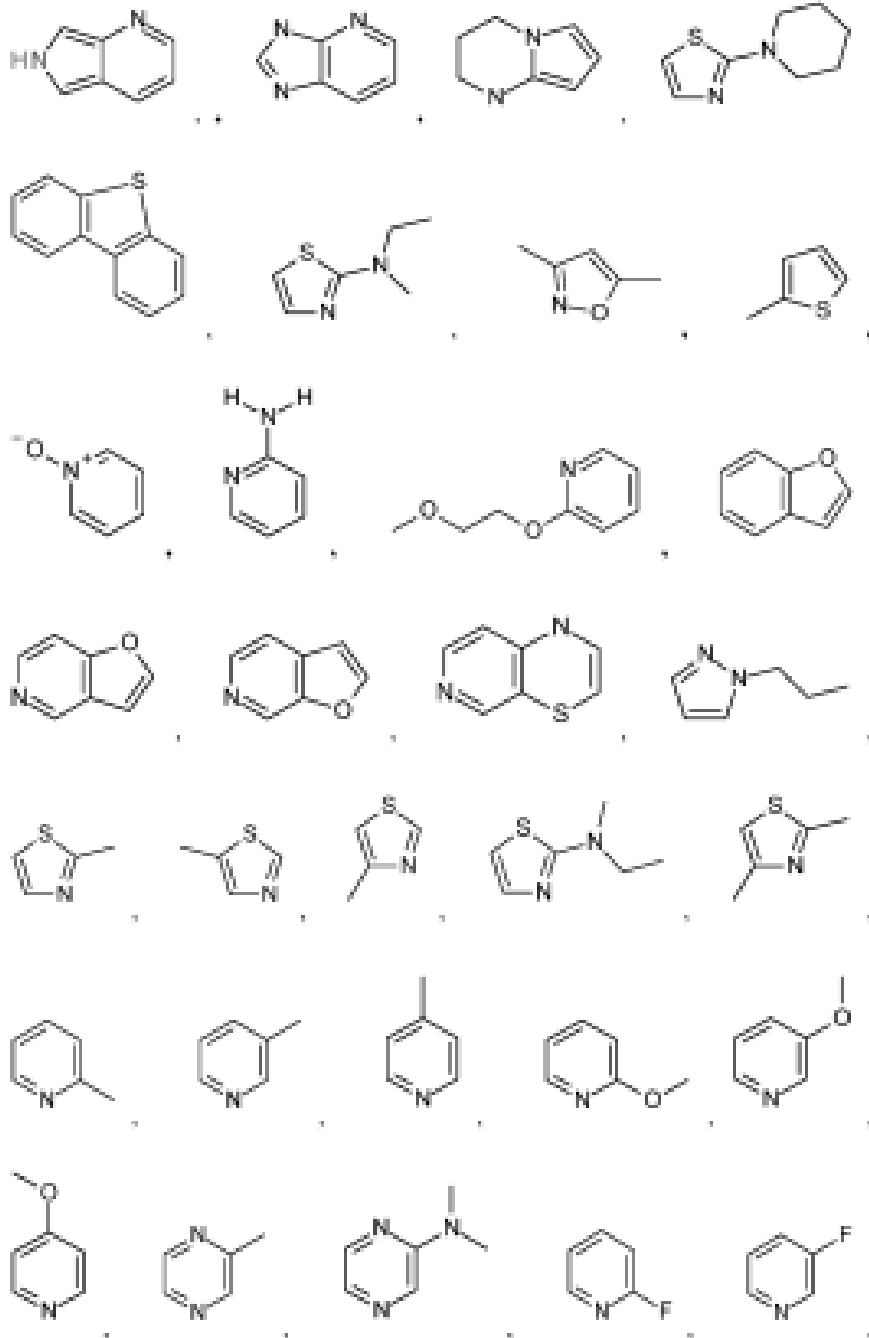
55

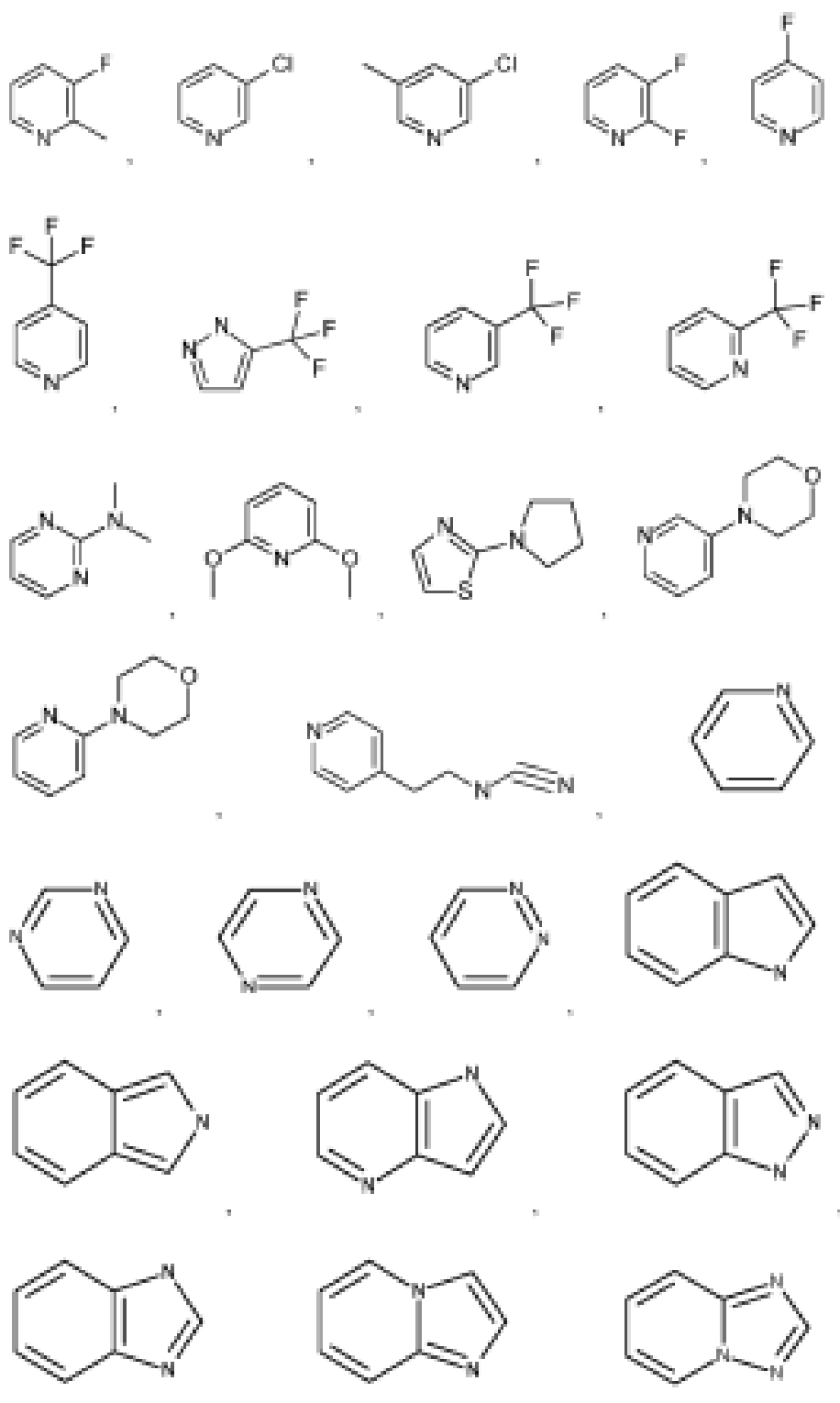
60

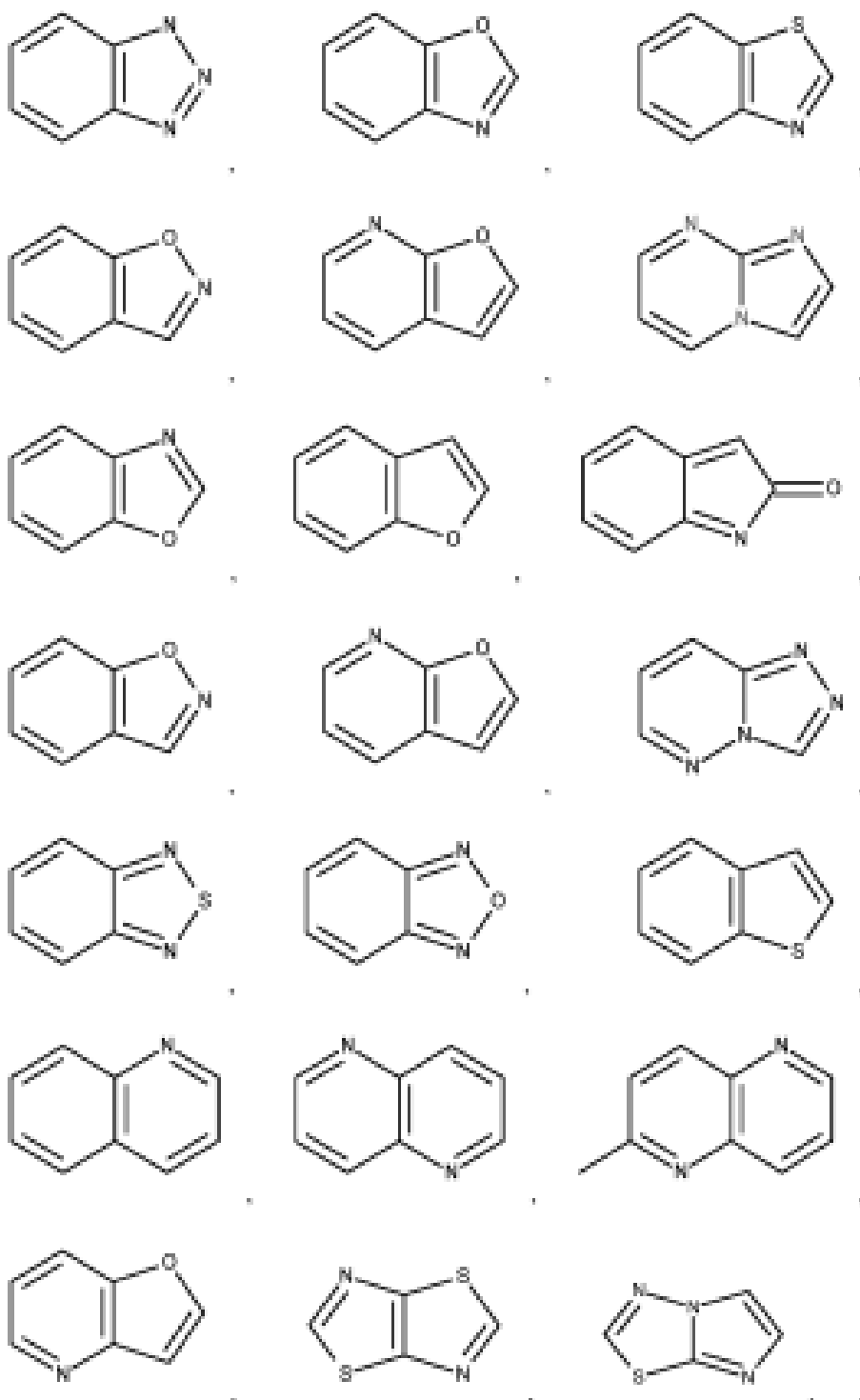
65

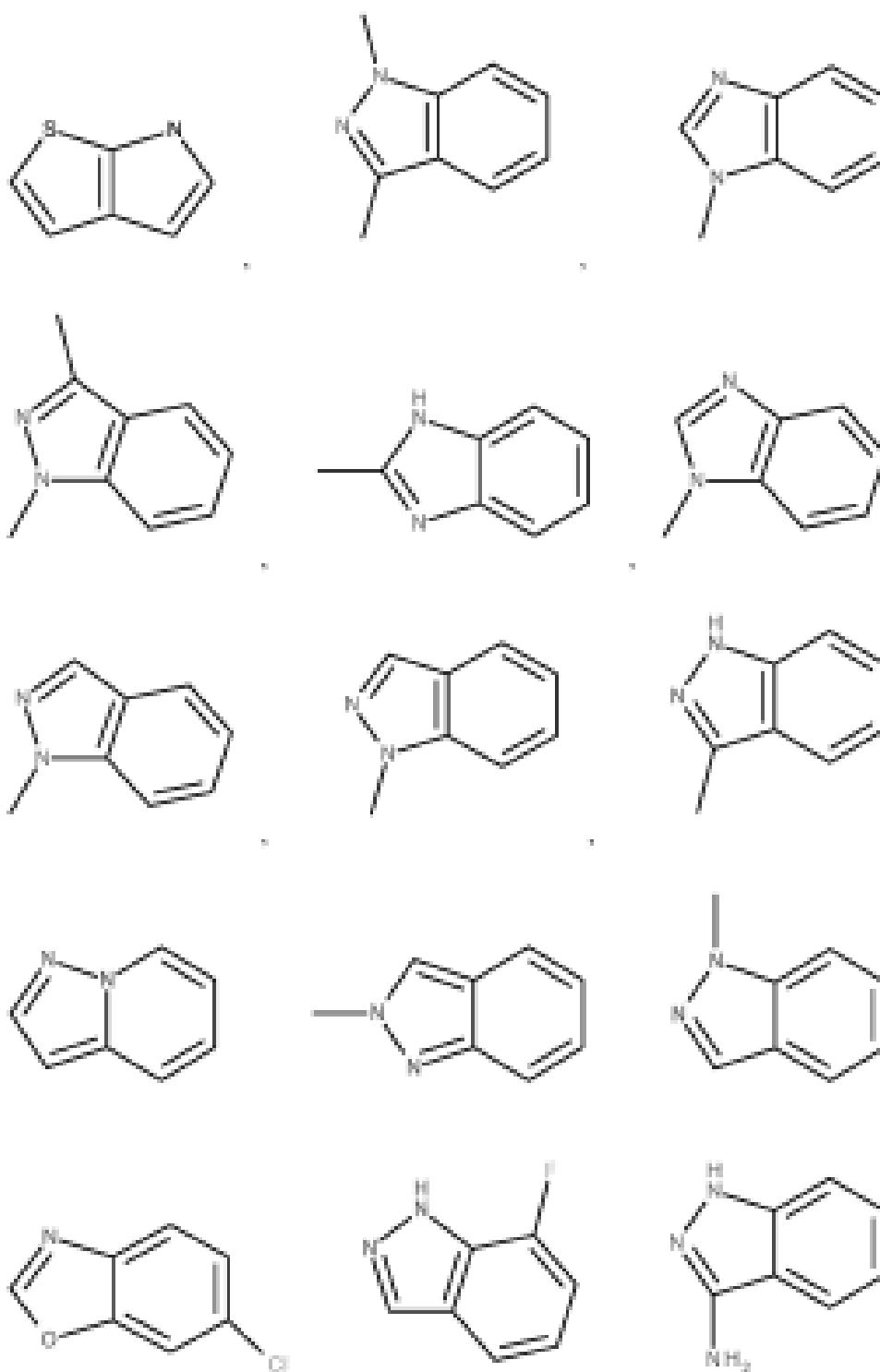


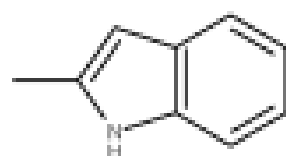
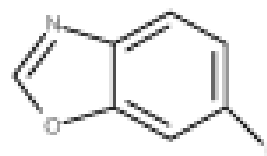
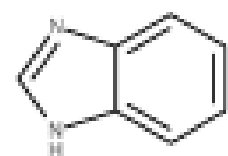
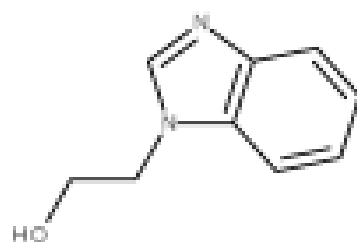
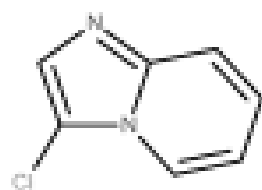
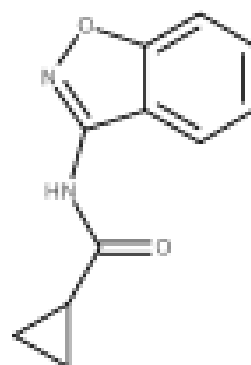
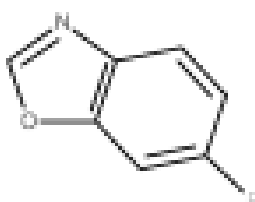
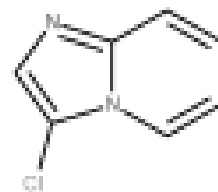
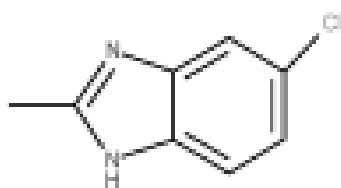
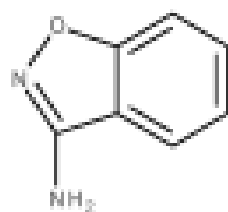


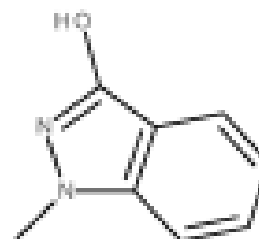
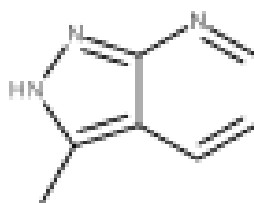
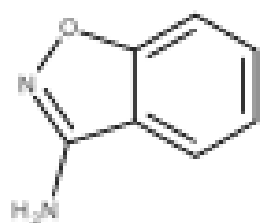
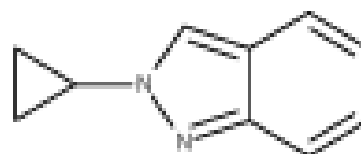
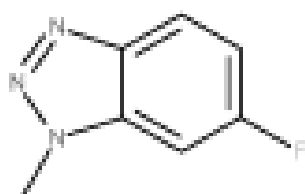
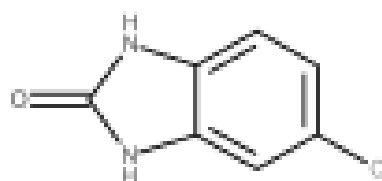
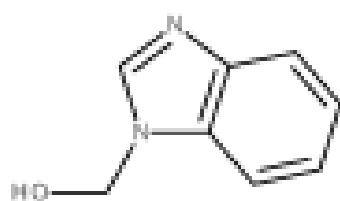
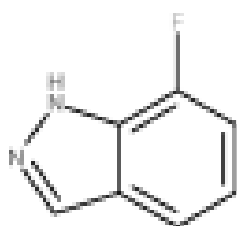
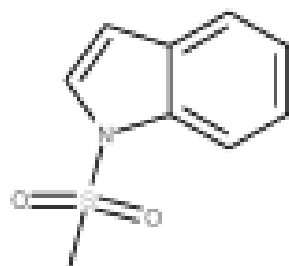
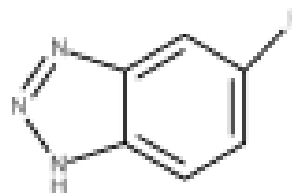
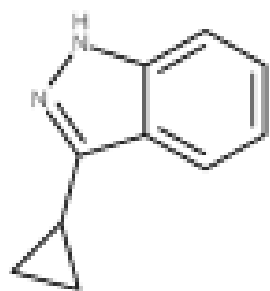




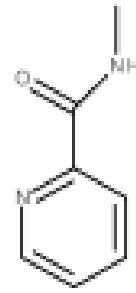
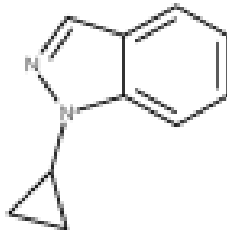
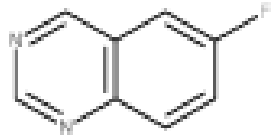






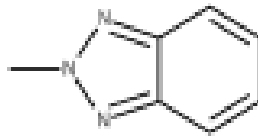


5



10

15



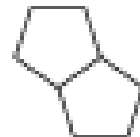
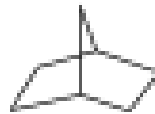
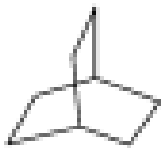
20

y similares.

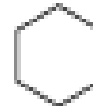
25

[0079] Tal como se utiliza aquí, el término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o condensado o espiropolicíclico, que tiene de 3 a 24 átomos de anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:

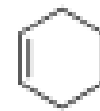
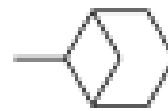
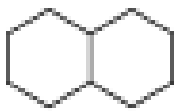
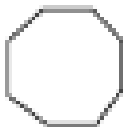
30



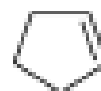
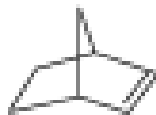
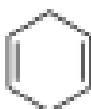
35



40



45

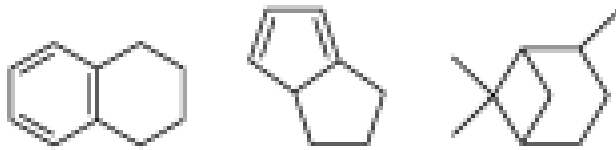


50

60

65

5



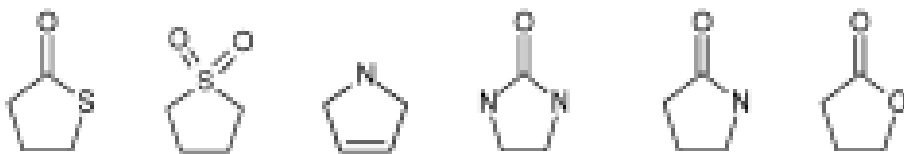
y similares.

10

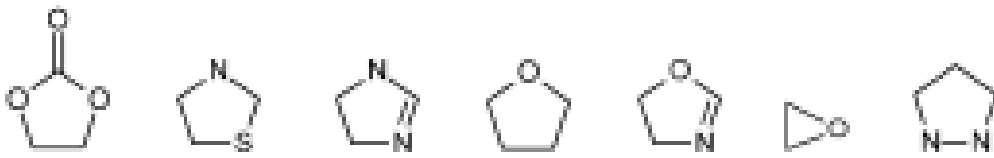
[0080] Tal como se utiliza aquí, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo monocíclico, o fusionado o espiro, policíclicos, estructura de anillo está saturada o parcialmente saturada y tiene de 3 a 24 átomos de anillo por anillo seleccionados de átomos de C y heteroátomos N, O, y S. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilo y grupos heterocicloalquilo sustituidos se incluyen, pero no se limitan a:

15

20

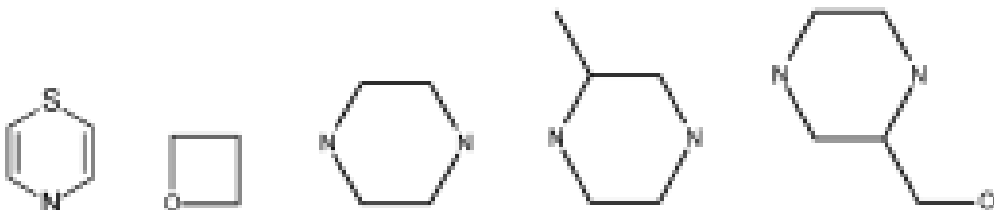


25



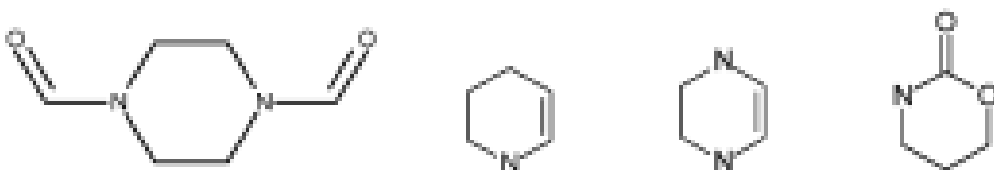
30

35



40

45



50

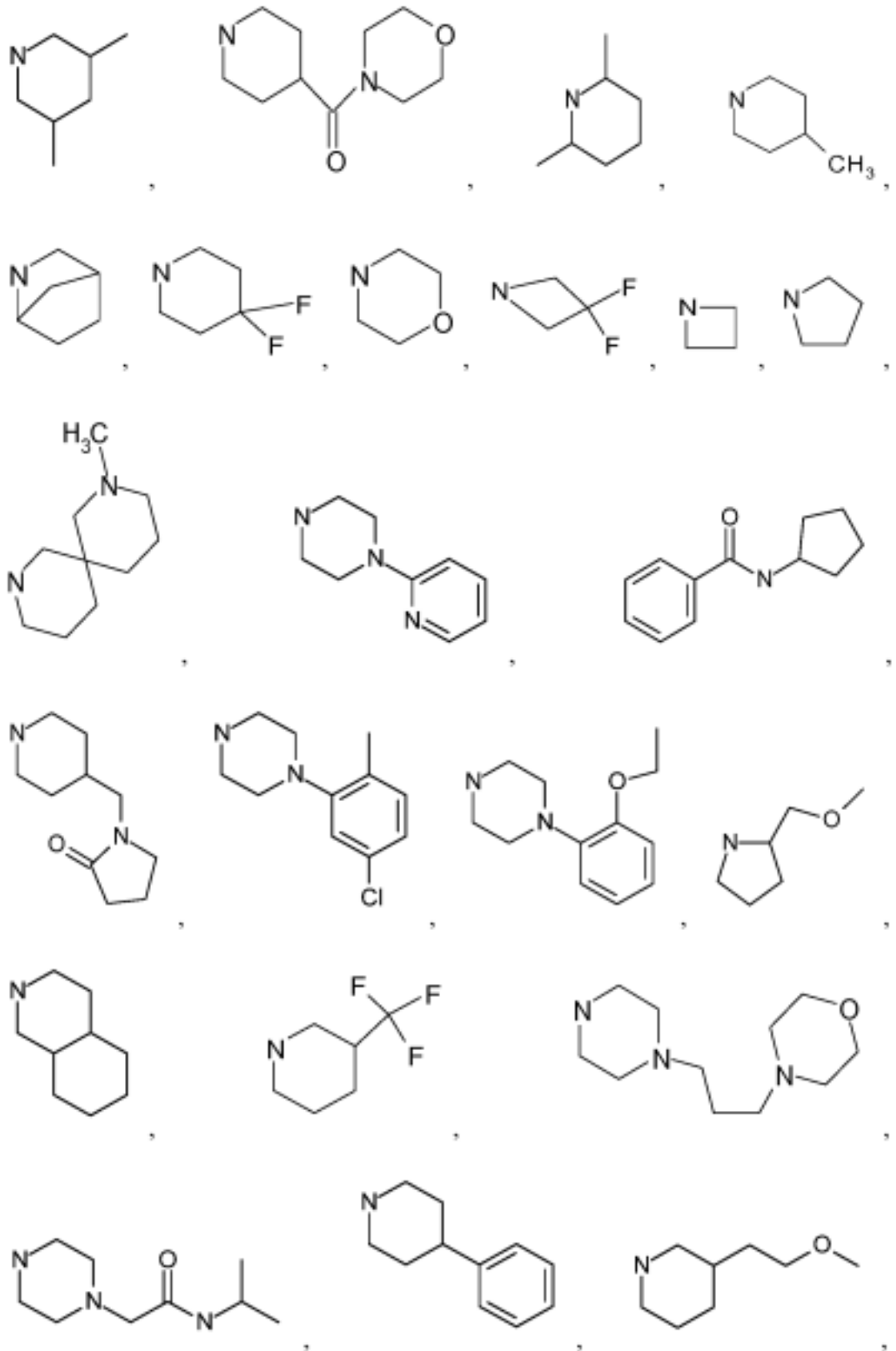
55

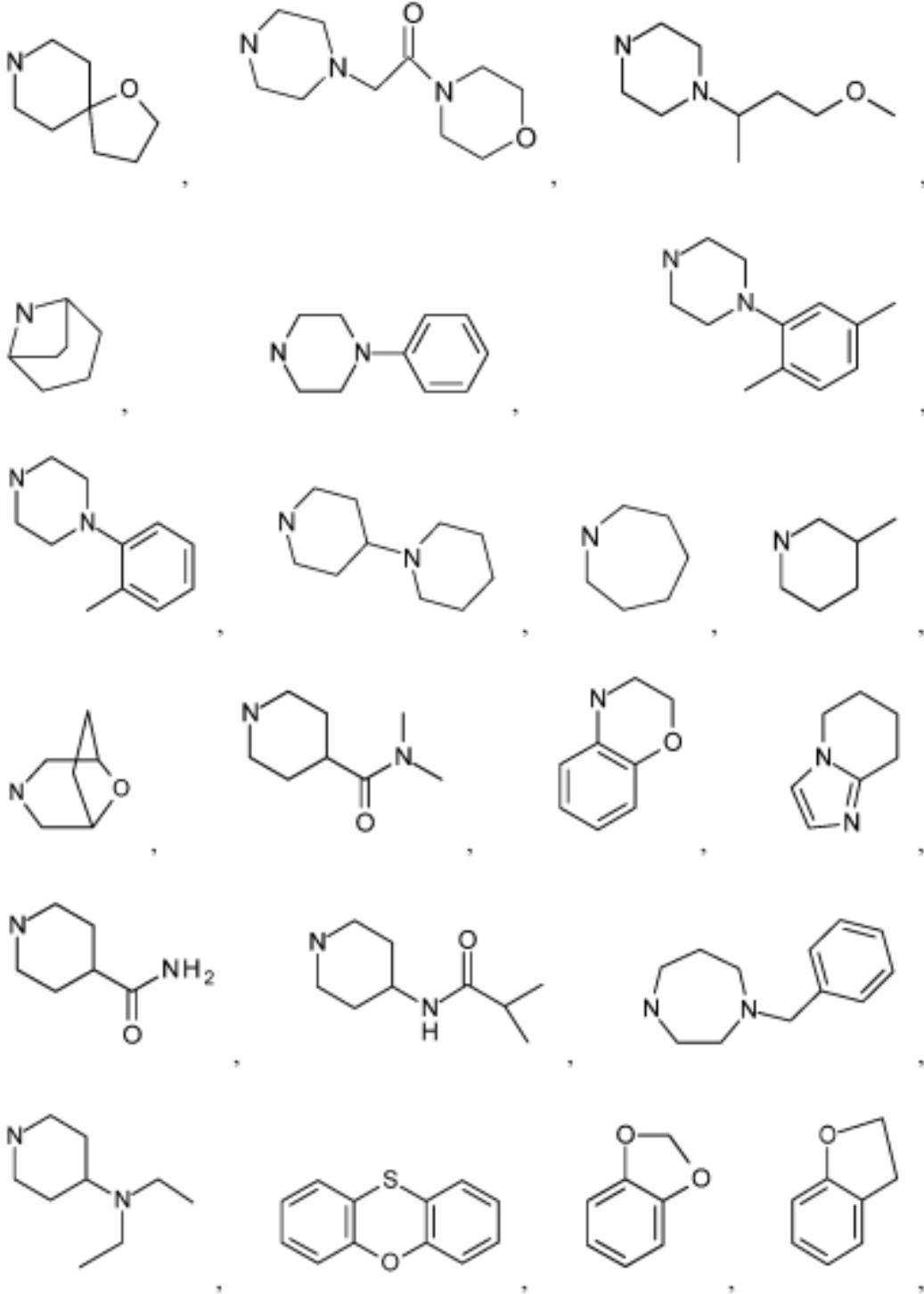


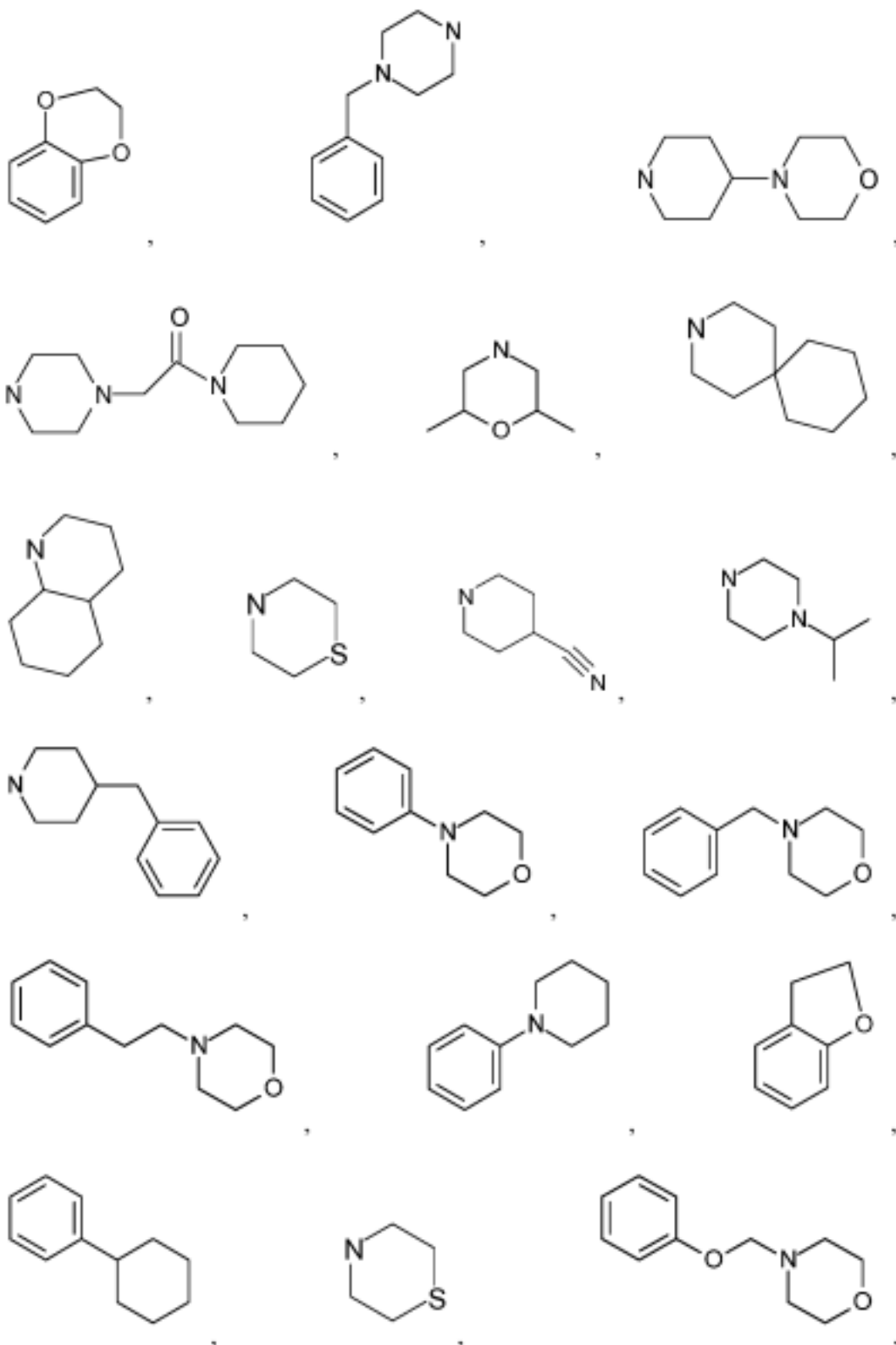
60

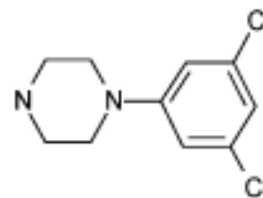
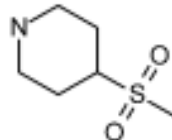
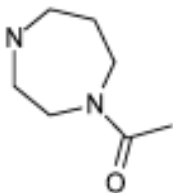
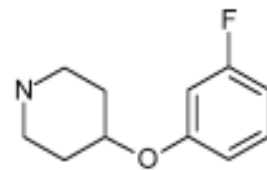
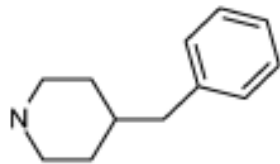
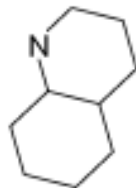
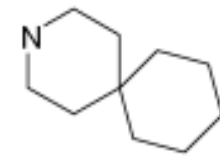
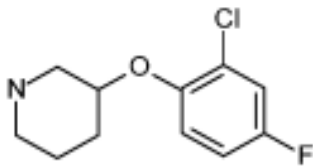
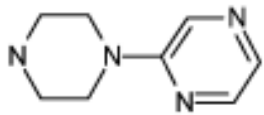
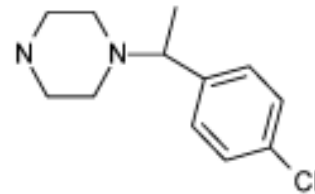
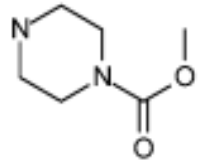
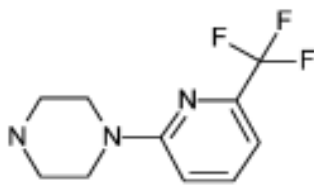
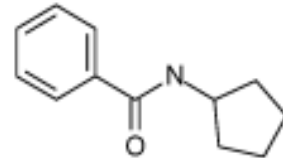
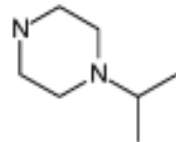
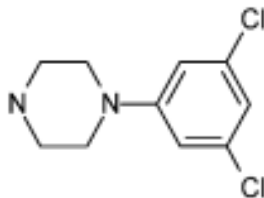
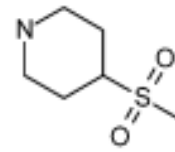
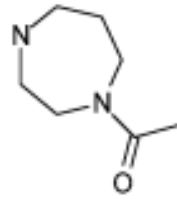
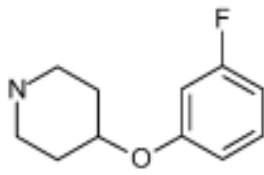


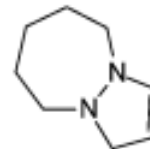
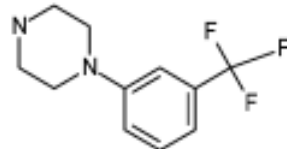
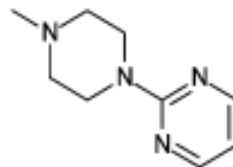
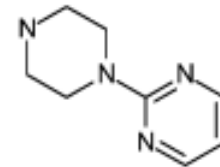
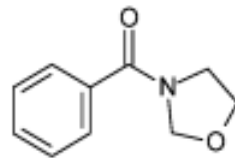
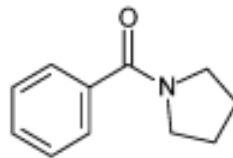
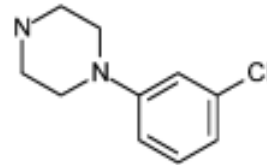
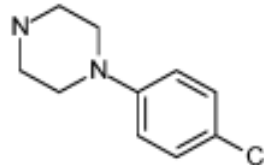
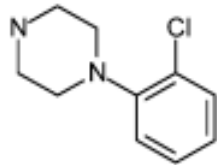
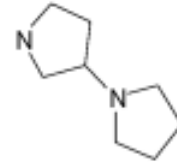
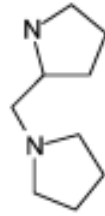
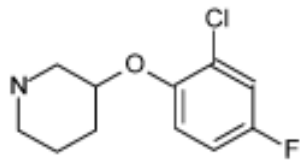
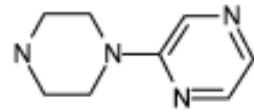
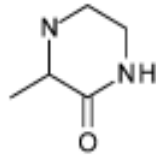
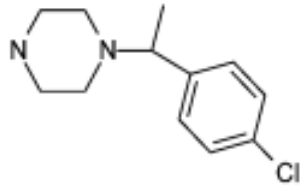
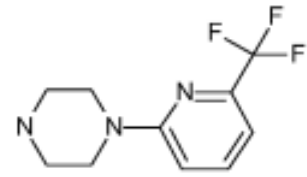
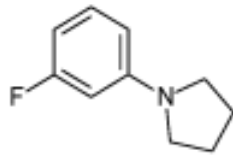
65

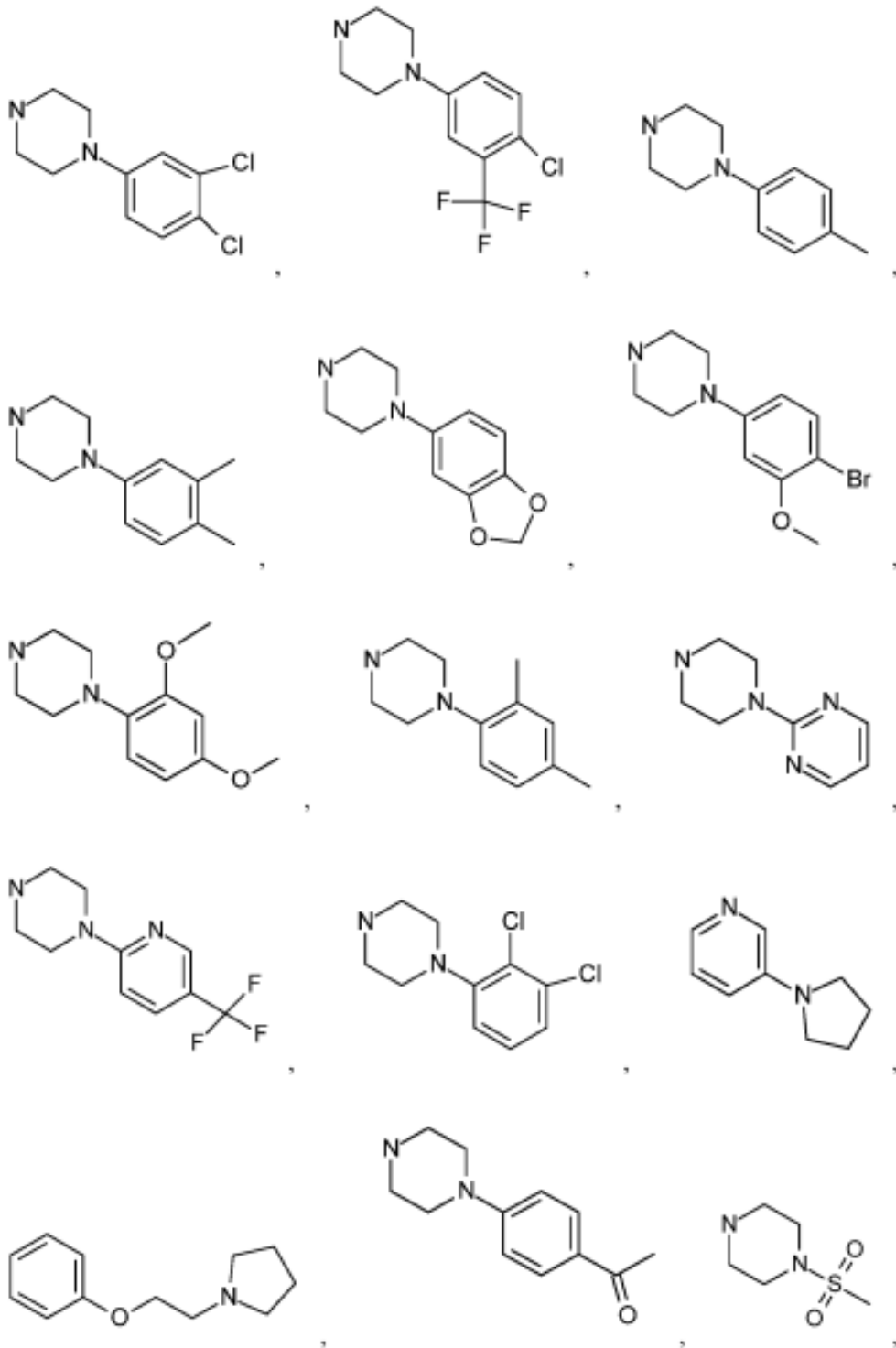


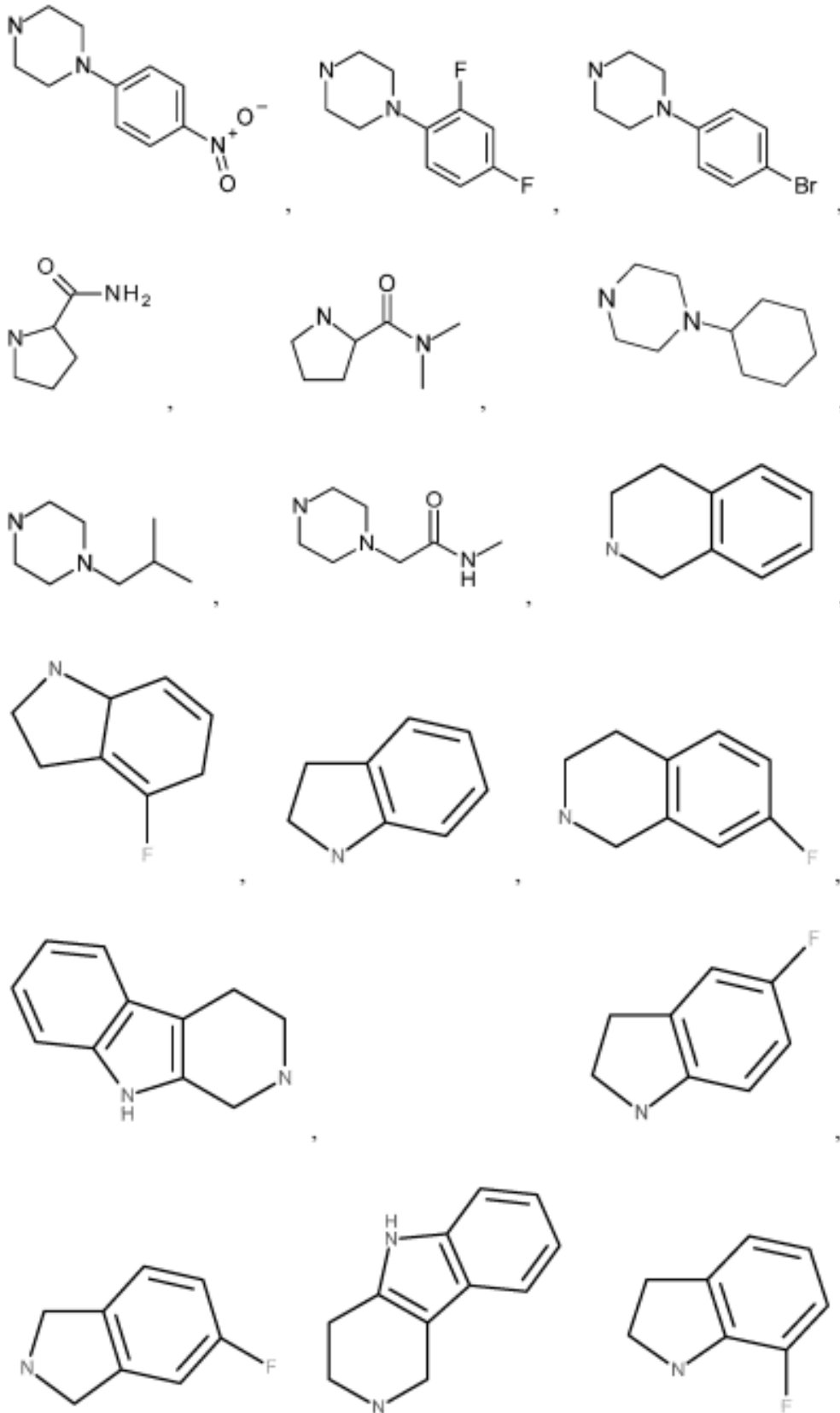




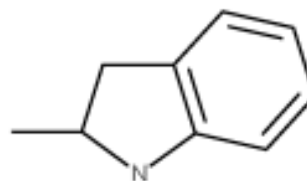
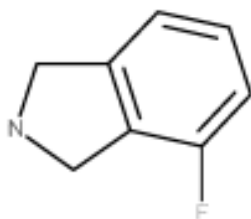




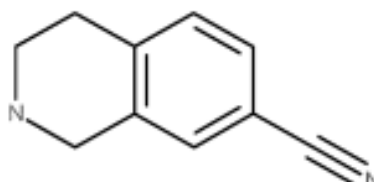
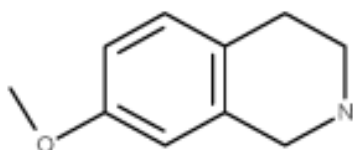




5

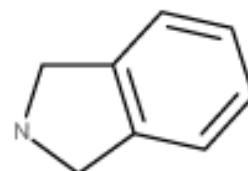
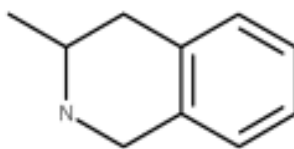
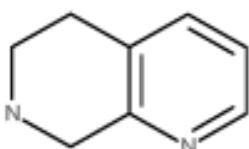


10



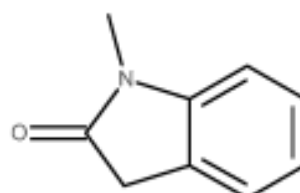
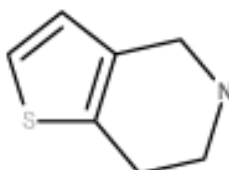
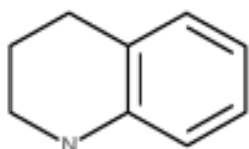
15

20



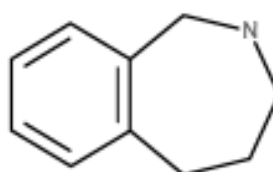
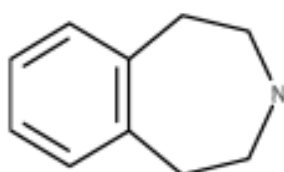
25

30



35

40



45

y similares.

50

[0081] Los intervalos numéricos, como se usan en el presente documento, pretenden incluir números enteros secuenciales. Por ejemplo, un intervalo expresado "de 0 a 4" incluiría 0, 1, 2, 3 y 4.

55

[0082] Tal como se usa en el presente documento, los términos "arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico," significan que cualquier anillo de una estructura bicíclica o tricíclica puede estar independientemente arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo en un sistema fusionado orto o orto y peri.

60

[0083] Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" significa que el grupo o resto porta uno o más sustituyentes especificados en donde los sustituyentes pueden conectarse al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o mediante la fusión con el arilo y compartiendo dos o más átomos de comunes.

[0084] Tal como se utiliza aquí, el término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes.

65

[0085] Tal como se utiliza aquí, el término "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes.

[0086] Cuando se muestra un resto multifuncional, el punto de unión al núcleo puede ser identificado por una línea. P.ej. (cicloalquilo)alquilo- se refiere a que alquilo es el punto de unión al núcleo, mientras que cicloalquilo está unido a alquilo por medio del grupo oxi. En ausencia de una línea, puede ser asumida la unión en cualquier posición.

[0087] La expresión "agente quimioterapéutico adyuvante" se refiere generalmente a agentes que tratan, alivian, mitigan o mejoran los efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos. Tales agentes incluyen los que modifican el crecimiento de las células sanguíneas y maduración. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adyuvantes incluyen, pero no se limitan a, filgrastim y eritropoyetina. Otros de tales agentes quimioterapéuticos adyuvantes incluyen los que inhiben las náuseas asociadas con administración de los agentes quimioterapéuticos, tales como inhibidor del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, dolansetrón, granisetrón, ondansetrón o), con o sin dexametasona.

[0088] Los términos "agente quimioterapéutico" y "agente antineoplásico" generalmente se refieren a agentes que tratan, previenen, curan, sanan, alivian, mitigan, alteran, remedian, mejoran, mejoran, o afectan malignidades y sus metástasis. Ejemplos de tales agentes (también conocidos como "agentes antineoplásicos") incluyen, pero no se limitan a, prednisona, fluorouracilo (por ejemplo, 5-fluorouracilo (5-FU)), anastrozol, bicalutamida, carboplatino, cisplatino, clorambucilo, cisplatino, carboplatino, docetaxel, doxorubicina, flutamida, interferón-alfa, letrozol, leuprolida, megestrol, mitomicina, oxaliplatino, paclitaxel, plicamicina (Mithracin™), tamoxifeno, tiotepa, topotecan, valrubicina, vinblastina, vincristina, y cualquier combinación de cualquiera de lo expuesto. Adicionalmente tales agentes se describen más adelante.

[0089] Hay que señalar que, tal como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", "el" y "ella" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

[0090] Cuando se utiliza como un agente terapéutico los inhibidores de la FASN (FASN) descritos en el presente documento pueden ser administrados con uno o más excipientes fisiológicamente aceptables. Un vehículo o excipiente fisiológicamente aceptable es una formulación a la que el compuesto se puede añadir para que se disuelva o de otra manera facilitar su administración.

[0091] Las formas de dosificación de la presente invención pueden contener una mezcla de uno o más compuestos de esta invención, y pueden incluir materiales adicionales conocidos por los expertos en la técnica como excipientes farmacéuticos. Aditivos estabilizantes pueden incorporarse en la solución de agente de entrega. Con algunas drogas, la presencia de tales aditivos promueve la estabilidad y dispersabilidad del agente en solución. Los aditivos estabilizantes se pueden emplear a una concentración desde alrededor de 0,1 a 5% (P/V), preferiblemente de aproximadamente 0,5% (P/V). Adecuados, pero no limitativos, los ejemplos de aditivos estabilizantes incluyen goma arábiga, gelatina, metilcelulosa, polietilenglicol, ácidos carboxílicos y sales de los mismos, y polilisina. Los aditivos estabilizantes son goma arábiga, gelatina y metilcelulosa.

[0092] Agentes acidificantes (ácido acético, ácido acético glacial, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido clorhídrico diluido, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fosfórico diluido, ácido sulfúrico, ácido tartárico); propelentes de aerosoles (butano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano, isobutano, propano, tricloromonofluorometano); desplazamientos de aire (dióxido de carbono, nitrógeno); desnaturalizantes de alcohol (benzoato de denatonio, metil isobutil cetona, sucrose octacetato de sacarosa); agentes alcalinizantes (solución de amoníaco fuerte, carbonil de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de potasio, bicarbonato de sodio, borato de sodio, carbonil de sodio, hidróxido de sodio, trolamina); antiaglomerantes (ver *deslizante*); agentes antiespumantes (dimeticona, simeticona); conservantes antimicrobianos (cloruro de benzalconio, solución de cloruro de benzalconio, cloruro de benceltonio, ácido benzoico, alcohol bencílico, butilparabeno, cetilpiridiniocloruro, clorobutanol, clorocresol, cresol, ácido deshidroacético, etilparabeno, metilparabeno, metilparabeno de sodio, fenol, alcohol feniletílico, acetato fenilmercúrico, nitrato fenilmercúrico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, propilparabeno, propilparabeno sódico, benzoato sódico, dehidroacetato de sodio, propionato de sodio, ácido sórbico, timerosal, el timol); antioxidantes (ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, excipiente de tocoferoles); los agentes tampón (ácido acético, carbonil de amonio, fosfato de amonio, ácido bórico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fosfórico, citrato de potasio, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio, solución de lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, sodio monobásico fosfato); lubricantes cápsula (ver *tabletas y lubricante de cápsulas*); Los agentes quelantes (edetato disódico, ácido etilendiaminotetraacético y sales, ácido edético); los agentes de recubrimiento (carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, etilcelulosa, gelatina, esmalte farmacéutico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico, metilcelulosa, polietilenglicol, acetato ftalato de polivinilo, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zeína); colorantes (caramelo, rojo, amarillo, negro o mezclas, óxido férrico); agentes complejantes (ácido etilendiaminotetraacético y sales (EDTA), ácido etilendiaminotetraacético y sales, ácido edético, ácido genticónico, etanolmaide, sulfato de oxiquinolina); los desecantes (cloruro de calcio, sulfato de calcio, dióxido de silicio); los agentes emulsionantes y/o solubilizantes

(acacia, colesterol, dietanolamina (adyuvantes), monoestearato de glicerilo, alcoholes de lanolina, lecitina, mono y diglicéridos, monoetanolamina (adyuvantes) ácido oleico (adyuvantes) alcohol oleilo (estabilizante), poloxámero, estearato de polioxietileno 50, aceite de ricino de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, diacetato de propilenglicol, monoestearato de propilglicol, sulfato de laurilo sódico, estearato sódico, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, ácido esteárico, trolamina, cera emulsionante); ayudas de filtrado (celulosa en polvo, tierra silíceas purificadas); sabores y perfumes (anetol, benzaldehído, etil vainillina, mentol, salicilato de metilo, glutamato monosódico, aceite de flor de naranja, menta, aceite de menta, alcohol de menta, aceite de rosa, agua de rosas más fuerte, timol, tintura tolu bálsamo, vainilla, tintura de vainilla, vainillina); los deslizantes y agentes/antiaglomerantes (silicato de calcio, silicato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, talco); los humectantes (glicerina, hexilenglicol, propilenglicol, sorbitol); plastificantes (aceite de ricino, monoglicéridos diacetilados, ftalato de dietilo, glicerina, mono y diglicéridos diacetilados, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, citrato de trietilo); polímeros (por ejemplo, acetato de celulosa, celulosas de alquilo, hidroxialquilocelulosas, polímeros acrílicos y copolímeros); los disolventes (acetona, alcohol, alcohol diluido, hidrato de amileno, benzoato de bencilo, alcohol butílico, tetracloruro de carbono, cloroformo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, acetato de etilo, glicerina, hexilenglicol, alcohol isopropílico, alcohol metílico, cloruro de metileno, metil isobutil cetona, aceite mineral, aceite de cacahuete, polietilenglicol, carbonil de propileno, propilenglicol, aceite de sésamo, agua para inyección, agua estéril para inyección, agua estéril para irrigación, agua purificada); sorbentes (polvo de celulosa, carbón de leña, tierras silíceas purificadas); sorbentes dióxido de carbono (cal hidróxido de bario, de sosa y cal); agentes de refuerzo (aceite de ricino hidrogenado, ceto estearil alcohol, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, grasa dura, parafina, excipiente polietileno, alcohol estearílico, cera emulsionante, cera blanca, cera amarilla); suspensión y/o agentes que incrementan la viscosidad (acacia, agar, ácido alginico, monoestearato de aluminio, bentonita, bentonita purificada, bentonita magma, carbómero 934P, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de sodio 12, carragenina, microcristalina y carboximetilcelulosa de sodio de celulosa, dextrina, gelatina, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, silicato de aluminio y magnesio, metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, alcohol polivinílico, povidona, glicolalginato de propileno, dióxido de silicio, dióxido de silicio coloidal, alginato de sodio, goma de tragacanto, goma de xantano); los agentes edulcorantes (aspartamo, dextratos, dextrosa, dextrosa excipiente, fructosa, manitol, sacarina, sacarina de calcio, sacarina de sodio, sorbitol, solución de sorbitol, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de confitería, jarabe); aglutinantes de comprimidos (acacia, ácido alginico, carboximetilcelulosa de sodio, microcristalinacelulosa, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, povidona, almidón pregelatinizado, jarabe); diluyentes comprimidos y/o de cápsula (carbonil de calcio, fosfato de calcio dibásico, fosfato de calcio tribásico, sulfato de calcio, microcristalinacelulosa, celulosa en polvo, dextratos, dextrina, excipiente de dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar compresible, azúcar de pastelería); disgregantes de comprimidos (ácido alginico, microcristalinacelulosa, croscarmelosa de sodio, corspovidona, polacrilina de potasio, glicolato de almidón sódico, almidón, almidón pregelatinizado); lubricantes en tableta y/o cápsula (estearato de calcio, behenato de glicerilo, estearato de magnesio, aceite mineral ligero, polietilenglicol, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, ácido esteárico purificado, talco, aceite hidrogenado vegetal, estearato de zinc); agente de tonicidad (dextrosa, glicerina, manitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio); vehículo: sabor y/o azucarada (elixir aromático, compuesto elixir benzaldehído, elixir iso-alcohólico, agua de menta, sorbitolsolution, jarabe, jarabe de bálsamo de Tolú); Vehículo: oleaginosa (aceite de almendras, aceite de maíz, aceite de algodón, oleato de etilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, aceite mineral ligero, alcohol de miristilo, octildodecanol, aceite de oliva, aceite de cacahuete, persicoil, aceite de sésamo, aceite de soja, escualeno); vehículo: vehículo sólido (esferas de azúcar); vehículo: estéril (agua bacteriostática para inyección, inyección de cloruro de sodio bacteriostático); aumento de viscosidad (ver *agente de suspensión*); agente repelente al agua (ciclometicona, dimeticona, simeticona); y agente humectante y/o solubilizante (cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, cloruro de cetilpiridinio, sodio de docusato, nonoxinol 9, nonoxinol 10, octoxinol 9, poloxámero, aceite de ricino de polioxil 35, de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado, polioxil 50 estearato, polioxil 10 oleil éter, polioxil 20, cetoesteariléter, estearato de polioxilo 40, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, tiloxapol) pueden ser usados como excipientes. Esta lista no pretende ser exclusiva, pero en su lugar meramente representativa de las clases de excipientes y los excipientes particulares que se pueden usar en formas de dosificación de la presente invención.

[0093] Los compuestos de Fórmulas I, I-A, I-B, I-C y I-D se pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la Fórmula en el presente documento se entiende que incluye referencia a sales del mismo, unlessotherwise indicado. El término "sal (es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos, así como sales básicas formadas con inorgánica y/o bases orgánicas. Además, cuando un compuesto de la Fórmula contiene tanto un resto básico, tales como, pero sin limitación, una piridina o imidazol, como un resto ácido, tal como, pero no limitado a un ácido carboxílico, zwitteriones ("sales internas") pueden ser y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se utiliza aquí. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles. Las sales de los compuestos de la fórmula pueden estar formadas, por ejemplo, por reacción de un compuesto de Fórmula con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en donde la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

5 **[0094]** Sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos, ascorbatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, fumaratos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, nitratos, oxalatos, fosfatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos) y similares. Además, ácidos que se consideran generalmente adecuados para la formación de sales farmacéuticamente útiles de compuestos farmacéuticamente básicos, por ejemplo, por P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66 (1) 1-19; P. Gould, J. International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, Nueva York; y en The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, DC, y en su web). Estas descripciones se incorporan en este documento por referencia.

15 **[0095]** Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sodio, litio, y sales de potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como diciclohexilaminas, t-butil aminas, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo metilo, etilo y butilcloruros, bromuros y yoduros), sulfatos de dialquilo (por ejemplo sulfatos de dimetilo, dietilo, y dibutilo), haluros de cadena larga (p.ej. decilo, laurilo, y cloruros de estearilo, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

20 **[0096]** Todas las sales de ácidos y sales de bases pretenden ser sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención y todas las sales ácidas y básicas se consideran equivalentes a las formas libres de los correspondientes compuestos para los propósitos de la invención.

25 **[0097]** Los compuestos de las diversas fórmulas, y sales, solvatos y ésteres de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas estas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

30 **[0098]** Los compuestos de las diversas fórmulas pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir formas estereoisoméricas indiferente. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de las diversas fórmulas así como mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de las diversas fórmulas incorporan un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis y trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención. Cada compuesto desvelado en este documento incluye todos los enantiómeros que se ajustan a la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden estar en una forma racémica o enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica.

35 **[0099]** Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccional. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros a los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de las diversas fórmulas pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también pueden separarse mediante el uso de una columna quiral de HPLC.

40 **[0100]** También es posible que los compuestos de las diversas fórmulas pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y tales formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.

45 **[0101]** Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención, como lo son los isómeros posicionales (tal como, por ejemplo, 4-piridilo y 3-piridilo). (Por ejemplo, si un compuesto de las diversas fórmulas incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención. También, por ejemplo, todas las formas ceto-enol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las IUPAC 1974 Recommendations. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", y similares, pretende aplicarse igualmente a la sal, solvato y éster de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales o racematos de los

compuestos de la invención.

[0102] La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los citados en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el número de una masa atómica o masa diferente de la masa atómica o número másico usualmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente.

[0103] Ciertos compuestos marcados isotópicamente de las diversas fórmulas (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de compuesto y/o de distribución en tejidos sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) los isótopos son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, aumento en vida media in vivo o menores requisitos de dosificación) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Compuestos etiquetadas isotópicamente de las diversas fórmulas se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o en los Ejemplos más adelante, sustituyendo un reactivo apropiado marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

[0104] Las formas polimórficas de los compuestos de las diversas fórmulas y de las sales, solvatos y ésteres de los compuestos de las diversas fórmulas, están destinadas a ser incluidas en la presente invención.

[0105] Ventajas de la presente invención incluyen la administración oral de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0106] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intravenosa de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0107] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intraperitoneal de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0108] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intramural de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0109] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intramuscular de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0110] Ventajas de la presente invención incluyen la administración subcutánea de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0111] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intra-tumor de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0112] Ventajas de la presente invención incluyen la administración intratecal de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0113] Ventajas de la presente invención incluyen la administración subdural de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0114] Ventajas de la presente invención incluyen la administración periorbital de una cantidad óptima de un inhibidor de FASN.

[0115] Basándose en estos resultados, la presente invención tiene implicaciones importantes para el diseño de nuevas estrategias de tratamiento para los pacientes con cáncer, incluyendo leucemias y tumores sólidos, enfermedades inflamatorias, infecciones virales, osteoporosis, aterosclerosis; síndrome del intestino irritable o inflamatorio; diabetes, la obesidad y otras condiciones descritas aquí o que son conocidas por los expertos en la técnica.

Descripción de las realizaciones preferidas

[0116] Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos descritos en este documento.

[0117] Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que son o pueden ser inhibidores de FASN.

[0118] Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de tumores.

- [0119]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación del cáncer.
- 5 **[0120]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de cáncer, donde el cáncer se selecciona de leucemia, linfoma, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer del SNC, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas y enfermedad de Hodgkin.
- 10 **[0121]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de la diabetes.
- 15 **[0122]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de las enfermedades infecciosas virales.
- [0123]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de sobrepeso u obesidad.
- 20 **[0124]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de los leiomiomas uterinos.
- [0125]** La presente invención también describe uno o más métodos de síntesis de los compuestos de la presente invención.
- 25 **[0126]** La descripción también describe uno o más usos de los compuestos de la presente invención.
- [0127]** La descripción también describe uno o más usos de los compuestos de la presente invención con un agente adjunto tales como el uso con TNF, G-SF, u otros agentes quimioterapéuticos.
- 30 **[0128]** La descripción también describe uno o más usos de las composiciones farmacéuticas de la presente invención.
- [0129]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso como un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.
- 35 **[0130]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso como un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como síndrome de intestino irritable o la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 40 **[0131]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso como un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de la enfermedad ósea tal como osteoporosis.
- [0132]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso como un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de enfermedad del sistema cardiovascular, tales como la aterosclerosis.
- 45 **[0133]** Un aspecto de la presente descripción se refiere al uso como un inhibidor de FASN para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento de una enfermedad o una condición causada por un nivel elevado de FASN.
- 50 **[0134]** Dicha enfermedad o afección es una o más seleccionadas del grupo que consiste en cáncer, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de colon, cáncer cervical, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer de piel, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, infecciones virales, virus de inmunodeficiencia humana, virus de la hepatitis, virus del herpes, herpes simplex, trastornos inflamatorios, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, osteoartritis, osteoporosis, dermatitis, dermatitis atópica, psoriasis, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de injerto contra huésped, accidente cerebrovascular, aterosclerosis, diabetes, glomerulonephritis, síndrome metabólico, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células, mieloma múltiple, linfomas, cánceres de células escamosas, cáncer de riñón, cáncer uretral y de la vejiga, cánceres de cabeza y cuello, cáncer de cerebro y sistema nervioso central (SNC).
- 60 **[0135]** Los compuestos de la invención pueden ser útiles en la terapia de enfermedades proliferativas tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades virales, enfermedades fúngicas, trastornos neurológicos/neurodegenerativos, artritis, inflamación, anti-proliferativa (por ejemplo, retinopatía ocular), neuronal, alopecia y enfermedad cardiovascular. Muchas de estas enfermedades y trastornos son enumerados en la Patente de los Estados Unidos. No. 6,413,974.
- 65

5 **[0136]** Más específicamente, los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de una variedad de cánceres, incluyendo (pero no limitado a) los siguientes: carcinoma, incluyendo el de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de las células pequeñas, cáncer de pulmón de las células no pequeñas, cabeza y cuello, esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello del útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas, linfoma de células del manto, mieloma y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal.

[0137] Los compuestos de la invención pueden inducir o inhibir la apoptosis.

15 **[0138]** Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como inhibir el desarrollo de cáncer invasivo bloqueando el evento mutagénico iniciador o bloqueando la progresión de las células pre-malignas que ya han sufrido una recidiva tumoral insulto o inhibidora.

20 **[0139]** Un aspecto adicional de la descripción es un método de inhibición de FASN en un animal, dicho método comprende administrar a dicho animal una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención a un animal en necesidad del mismo.

[0140] Un aspecto adicional de la invención es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

25 **[0141]** Otra realización de la invención comprende una formulación farmacéutica de la invención, en donde la formulación farmacéutica, tras la administración a un ser humano, da como resultado una disminución de la carga tumoral.

30 **[0142]** Todavía otra realización de la invención es una formulación farmacéutica, que comprende además uno o más de un agente antineoplásico, un agente quimioterapéutico, o un agente quimioterapéutico adyuvante.

[0143] Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además una cantidad terapéutica eficaz de un agente quimioterapéutico adyuvante.

35 **[0144]** El agente quimioterapéutico adyuvante puede ser un agente que modifica el crecimiento de células de la sangre y maturation. Ejemplos no limitantes de agente quimioterapéutico adyuvante son filgrastim, pegfilgrastim y la eritropoyetina.

40 **[0145]** La descripción también está dirigida a un método de tratamiento o prevención de un trastorno asociado con la tasa de crecimiento excesiva de células en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de la invención. Los ejemplos no limitantes de trastornos incluyen el cáncer o metástasis de tumores malignos.

45 **[0146]** Otro aspecto de la descripción es un método de inhibición de crecimiento de células tumorales y la tasa de división en un mamífero con cáncer, u otro trastorno asociado con células anormalmente divisorias que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de la formulación farmacéutica de esta invención.

50 **[0147]** Otra realización de la descripción es un método para tratar el dolor de huesos debido a un crecimiento excesivo de un tumor o metástasis al hueso en un mamífero en necesidad del mismo que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de la formulación farmacéutica de esta invención.

55 **[0148]** Todavía otra realización de la invención es un método para la administración de una compoundto un mamífero en necesidad del mismo que comprende la administración al mamífero de la formulación farmacéutica de la invención. En una realización que contiene inhibidor de FASN, el mamífero es un humano.

[0149] Una realización adicional de la invención es un método de preparación de una formulación farmacéutica que comprende el compuesto mixingat menos un vehículo farmacéuticamente aceptable de la presente invención, y, opcionalmente, uno o más excipientes o aditivos farmacéuticamente aceptables.

60 **[0150]** La invención también se dirige a métodos para sintetizar compuestos de la presente invención.

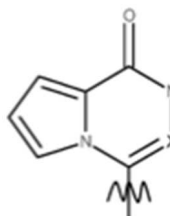
Compuestos de la Invención

65 **[0151]** La presente invención se refiere a moléculas particulares y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de las sales. La invención se refiere además a moléculas que son útiles en la inhibición de la sintasa de ácido graso de la enzima (FASN) y sales farmacéuticamente aceptables o isómeros de las mismas.

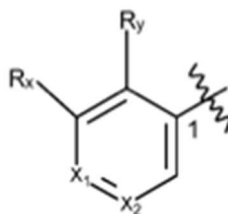
NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH-(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;
 R_b es H, halo, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ hidroxilo-alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;
 además en donde:

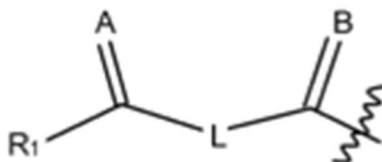
R₂ no es una forma sustituida o sin sustituir de



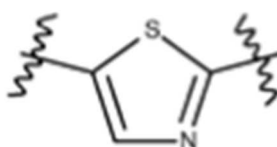
en donde X es N o CH;
 cuando Ar₁ es



conectado a

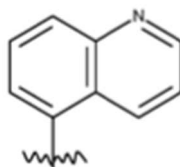


en la posición 1, y X₁ y X₂ son independientemente N o C-R_z, y R_y y R_z son cualquier sustituyente, entonces R_x no incluye alquino, alqueno, arilo, heterocíclico de 5-14 miembros, heteroaromático de 5-14 miembros o carbocíclico de 4-9 miembros;
 cuando Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de un heteroarilo de 5 miembros, An es una forma sustituida o no sustituida de



y cuando R₂ es

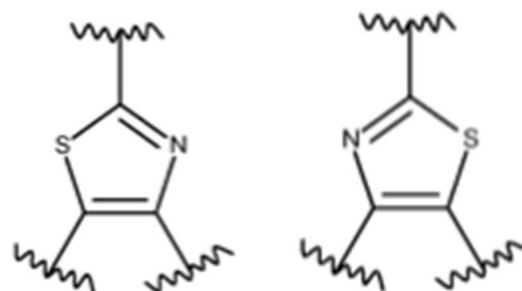
5



10

Ar₁ no es una forma sustituida o no sustituida

15



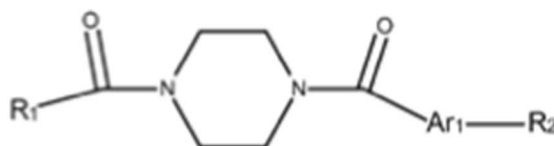
20

25

de o

[0153] En otra realización, el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula I-A:

30



35

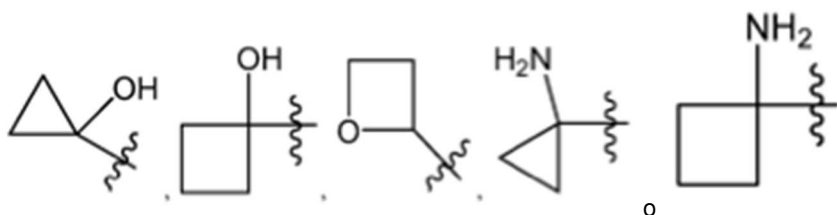
(I-A)

en donde:

40

R₁ es

45



50

55

60

65

Ar₁ es un anillo monocíclico de 4-10 miembros o arilo bicíclico, heteroarilo o heterocicloalquilo, en donde (i) dicho heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros o heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que son independientemente seleccionados de N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros es o bien sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F₃₋₂, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F₃₋₂, -alquilo, -alquenoilo, alquinoilo, alcoxi o (alcoxialquilo)amino-, -N(R_c)-(O)alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y - heteroarilo, con la condición de que no hay dos heteroátomos de anillo adyacentes son ambos S o ambos O; R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de

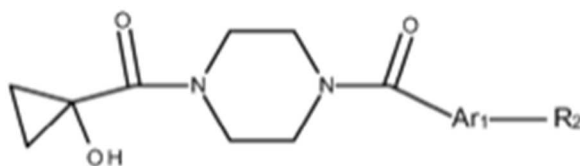
dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0154] En otra realización, el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula I-B:



(I-B)

En donde:

Ar₁ es un arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros, en donde (i) dicho heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros o heterocicloalquilo tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos que son independientemente seleccionados de N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros es o bien sin sustituir u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxilalquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alquenilo, alquinilo, alcoxi o (alcoxialquilo)amino-, -N(R_c)-(O)alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y -heteroarilo, con la condición de que no hay dos heteroátomos de anillo adyacente adyacentes son ambos S o ambos O;

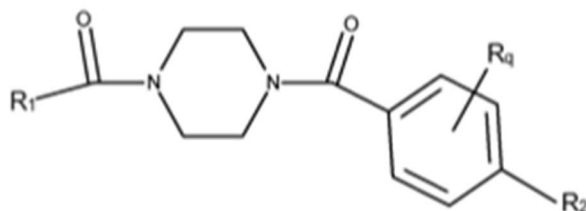
R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenilo, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo; y z es 0, 1 ó 2; y las sales farmacéuticamente aceptables de

los mismos.

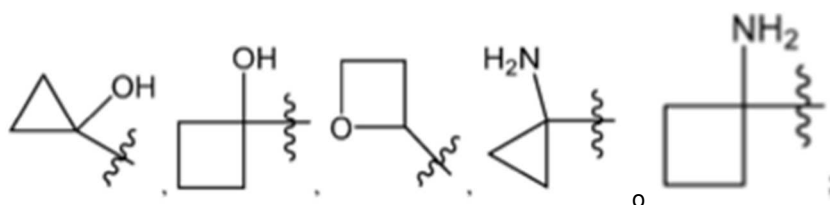
[0155] En otra realización, el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula I-C:



(I-C)

en donde:

R1 es



R2 es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, arilo, (alcoxi)alquilo-amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH(O)alquilo, -NH(O)cicloalquilo, C-NH(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O)₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

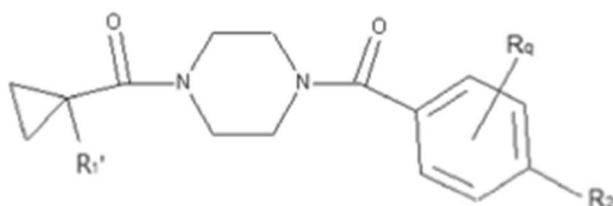
R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_q es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0156] En otra realización, el compuesto de Fórmula I está representado por el compuesto de Fórmula I-D:



(I-D)

en donde:

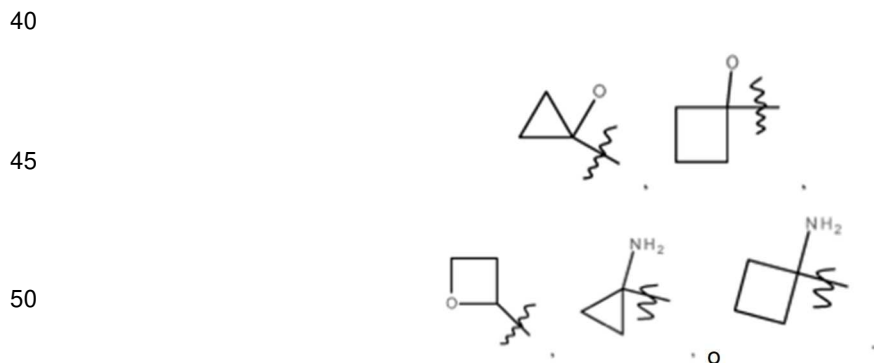
- 5 R₁' es OH o NH₂;
 R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 4-15 miembros, (i) heterocicloalquilo o heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilalquil, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilo-heteroaril-, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, alilo, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo, - arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH-(O)alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O₂)NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O₂)N(R_d)cicloalquilo, -S(O₂)N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;
 20 R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 25 y z es 0, 1 O₂;

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres, profármacos e isómeros de las mismas.

- 30 **[0157]** En los compuestos de las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C y I-D, los diversos restos se seleccionan independientemente.

- [0158]** Las siguientes realizaciones están dirigidas a las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C y I-D, según corresponda. Para cualesquiera restos que no están definidos específicamente, el anterior control de definiciones. Además, los restos arilo, heteroarilo, y heterocicloalquilo en estas realizaciones pueden ser independientemente no sustituidos o sustituidos opcionalmente o fusionados opcionalmente como se ha escrito anteriormente.

- [0159]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₁ es

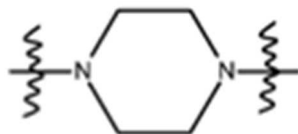


- 55 y A, B, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

- [0160]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₁ es



5



10

y A, B, R₁, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

15

[0171] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos son seleccionan independientemente, Ar₁ es un grupo arilo, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

20

[0172] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos son seleccionan independientemente, Ar₁ es un heteroarilo, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

25

[0173] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos son seleccionan independientemente, Ar₁ es un arilo monocíclico de 5-10 miembros, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

30

[0174] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, An es un arilo bicíclico de 5-10 miembros, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

35

[0175] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es un heteroarilo monocíclico de 5-10 miembros, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

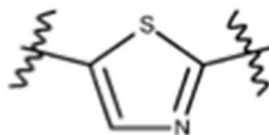
40

[0176] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos son seleccionan independientemente, Ar₁ es un miembros heteroarilo bicíclico de 5-10, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y Z son tal como se definen.

45

[0177] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es un arilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5 miembros o heteroarilo y dicho heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos que son independientemente S o N, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

50



y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

55

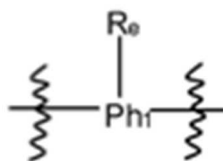
[0179] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es un arilo monocíclico sustituido o no sustituido de 6 miembros o heteroarilo y dicho heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos que son N, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

60

[0180] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de

65

5

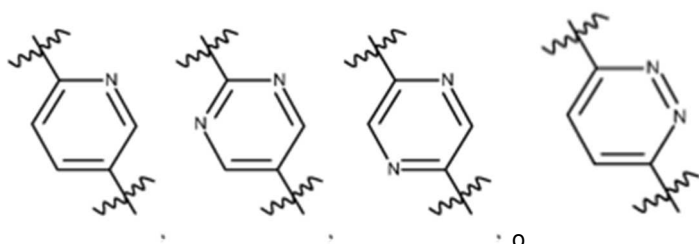


10 Ph1 es fenilo, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, Re es H, halo, o C₁-C₃ alquilo, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

15 **[0181]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, An es una forma sustituida o no sustituida de

15

20



25

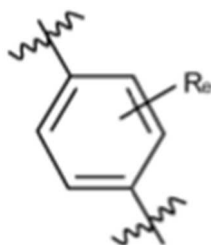
y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

30 **[0182]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es un arilo monocíclico sustituido o no sustituido de 6 miembros, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

35 **[0183]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es

35

40



45

Re es H, halo, o C₁-C₃ alquilo, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

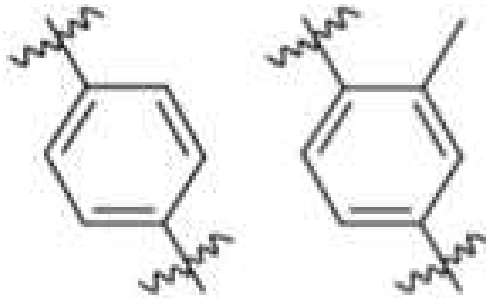
50 **[0184]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es

50

55

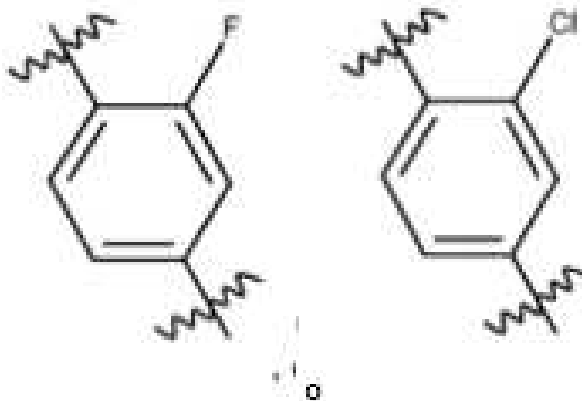
60

5



10

15



20

25

30

y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

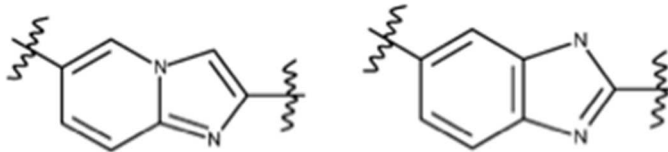
35

[0185] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es heteroarilo 6,5-bicíclico sustituido o no sustituido de 9 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos que son independientemente O, S o N, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

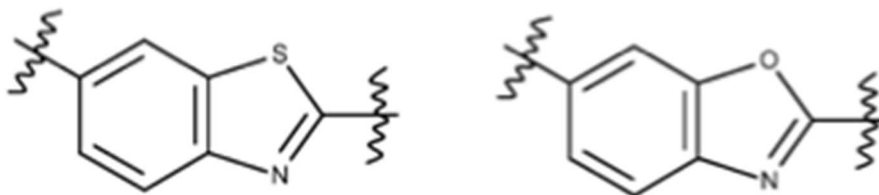
40

[0186] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, Ar₁ es una forma sustituida o sin sustituir de

45



50



55

60

un dicho heteroarilo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos que son independientemente S o N, y A, B, R₁, L, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

65

[0187] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un arilo sustituido o no sustituido, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0188] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan

independientemente los diversos restos, R₂ es un heteroarilo sustituido o no sustituido, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

5 **[0189]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un cicloalquilo sustituido o no sustituido, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

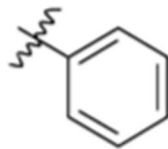
10 **[0190]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

15 **[0191]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un arilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido de 5-10 miembros, o heteroarilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0192] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un arilo monocíclico no sustituido o sustituido de 6 miembros, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

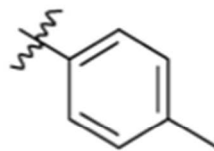
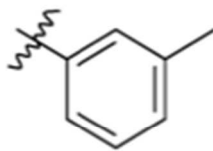
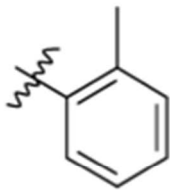
20 **[0193]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es

25



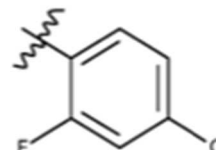
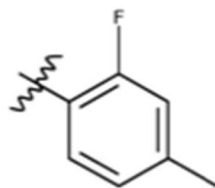
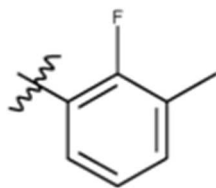
30

35



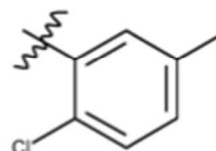
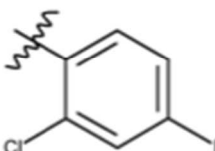
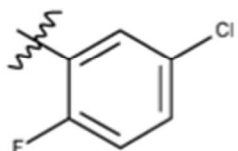
40

45



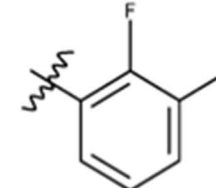
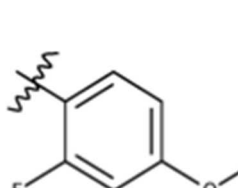
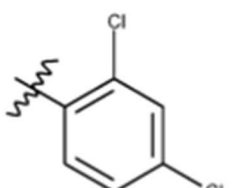
50

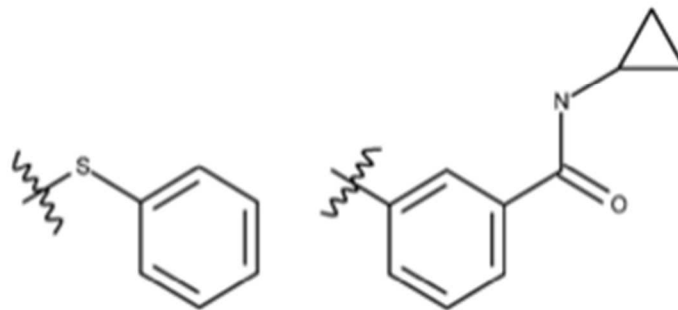
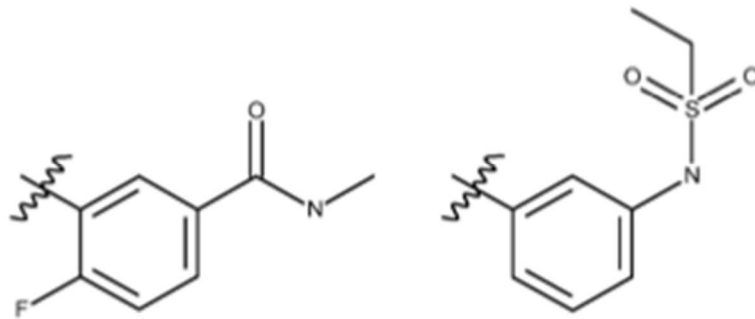
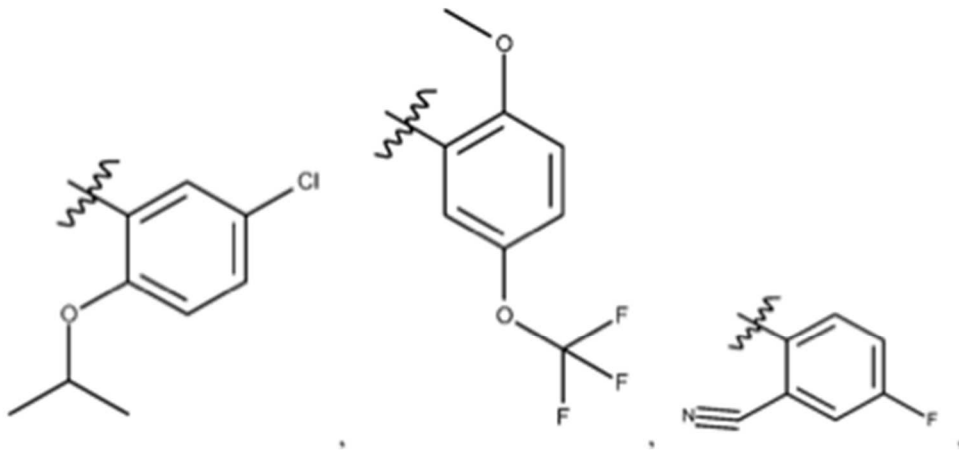
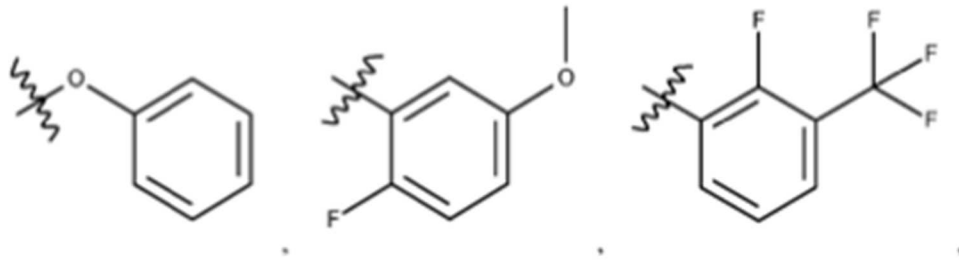
55

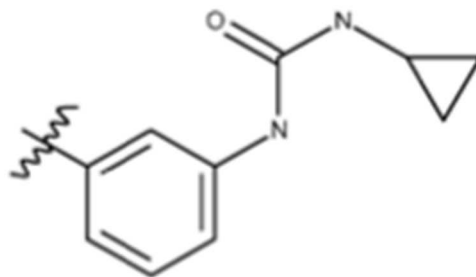
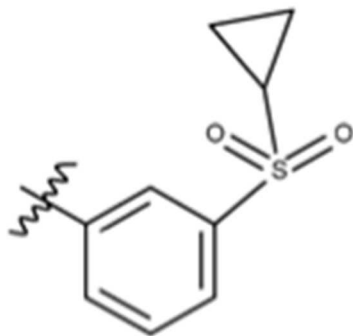
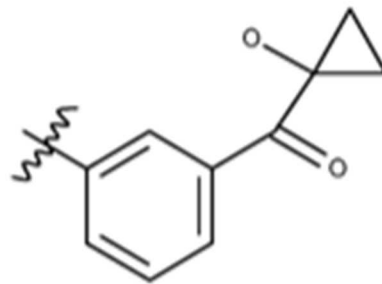
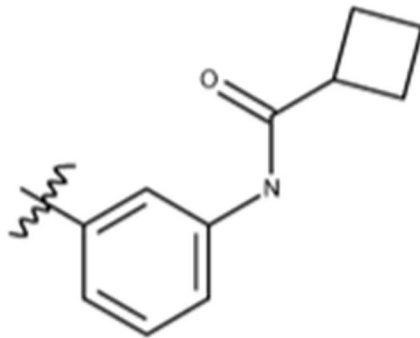
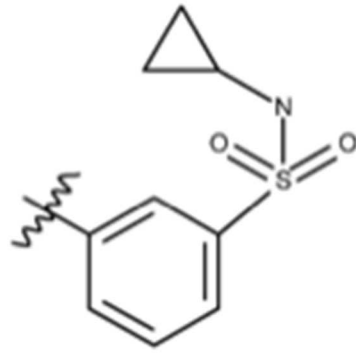
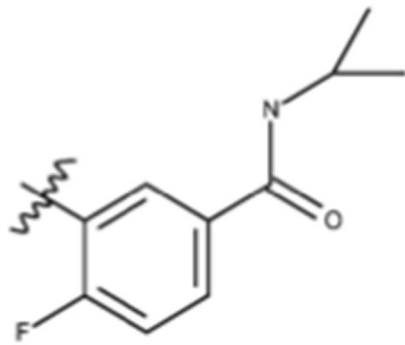
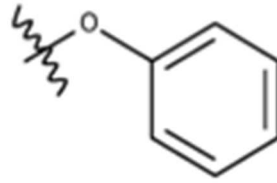
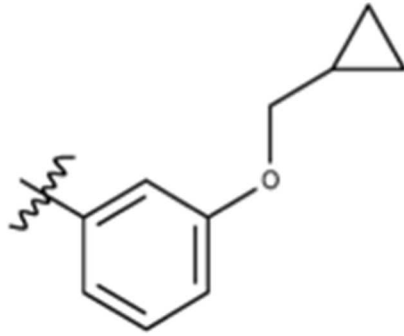


60

65



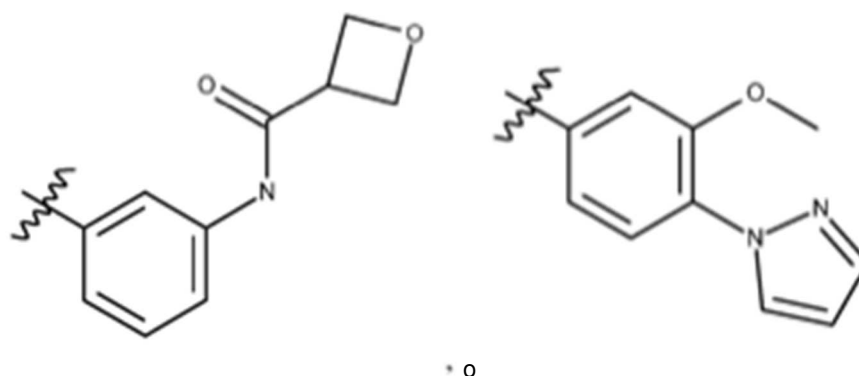




5

10

15



20

y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0194] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un arilo sustituido o no sustituido bicíclico de 8-10 miembros o heteroarilo de 8-10 miembros, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

25

[0195] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un heteroarilo 5,5 bicíclico sustituido o no sustituido de 8 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son independientemente O, S, o N, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

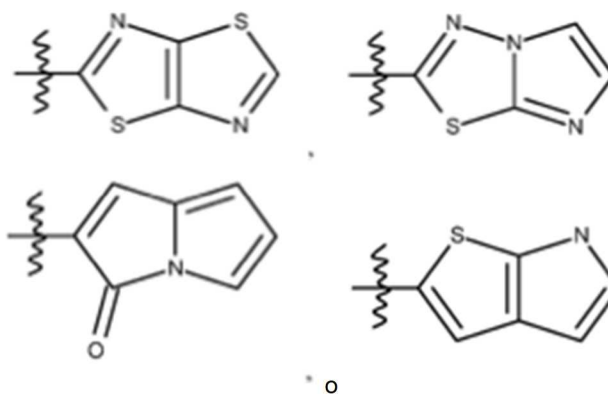
30

[0196] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es una forma sustituida o no sustituida de

35

40

45



y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

50

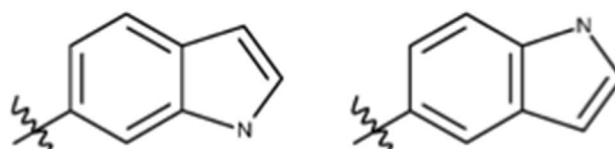
[0197] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un heteroarilo 6,5 bicíclico sustituido o no sustituido de 9 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son independientemente O, S, o N, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

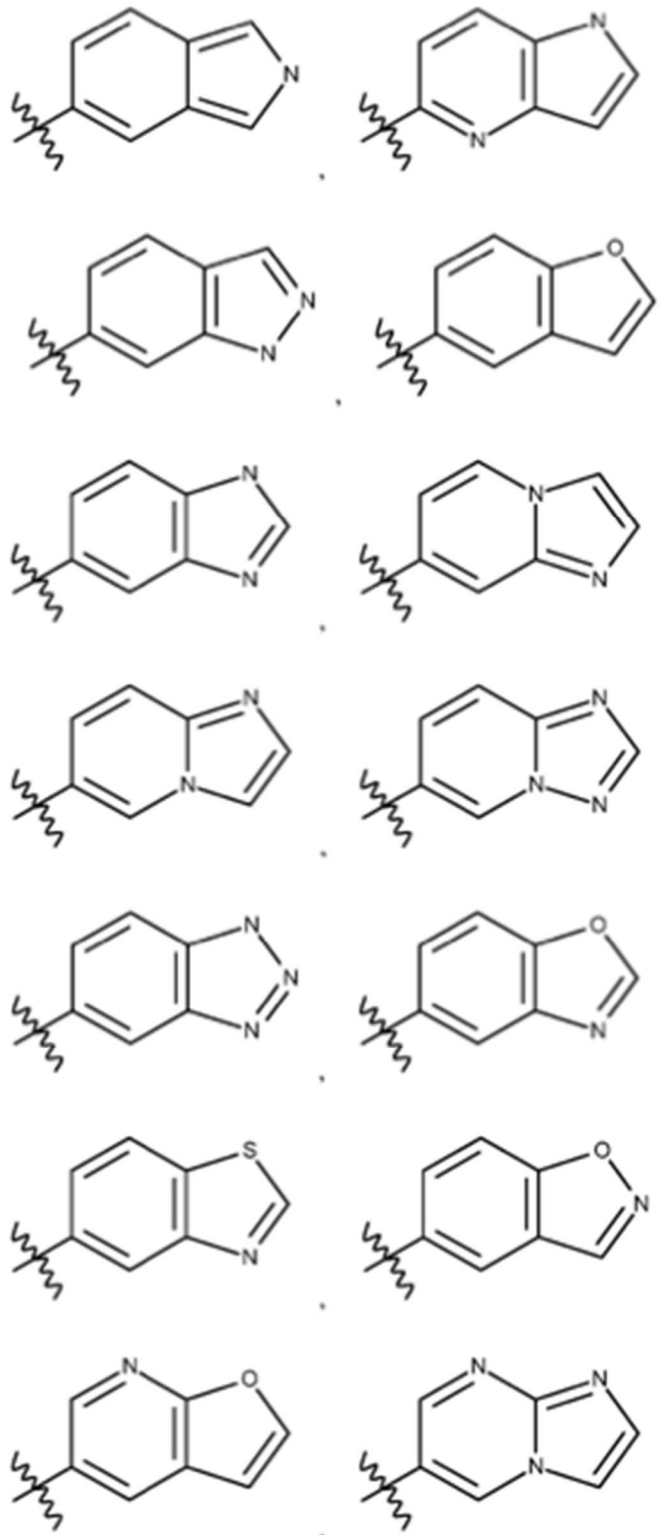
55

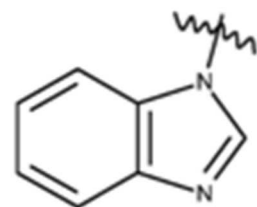
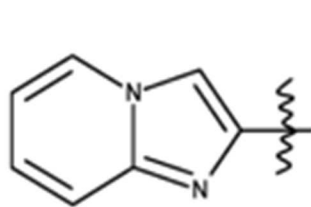
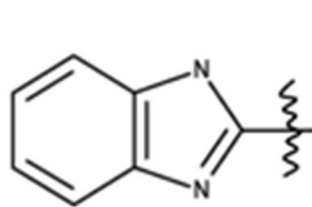
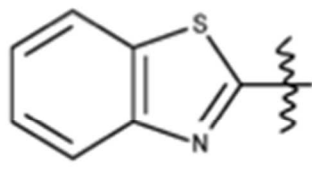
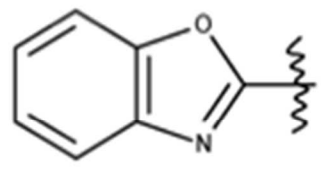
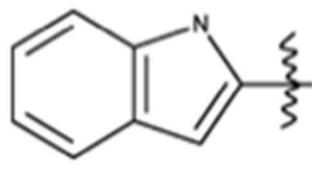
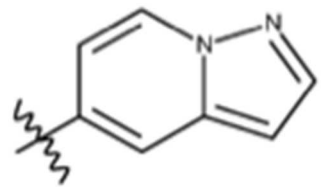
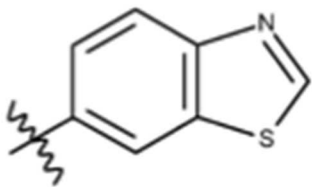
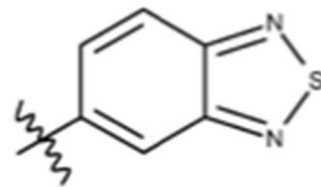
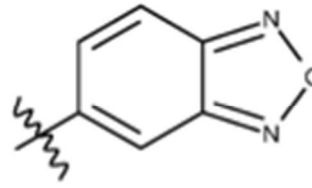
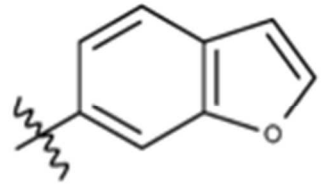
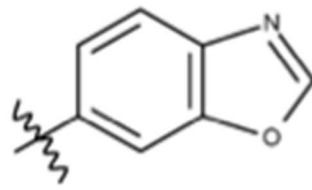
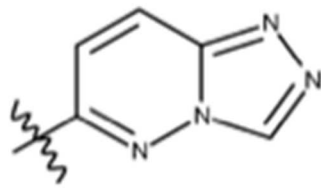
[0198] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es una forma sustituida o no sustituida de

60

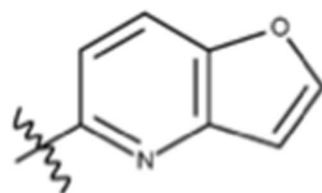
65







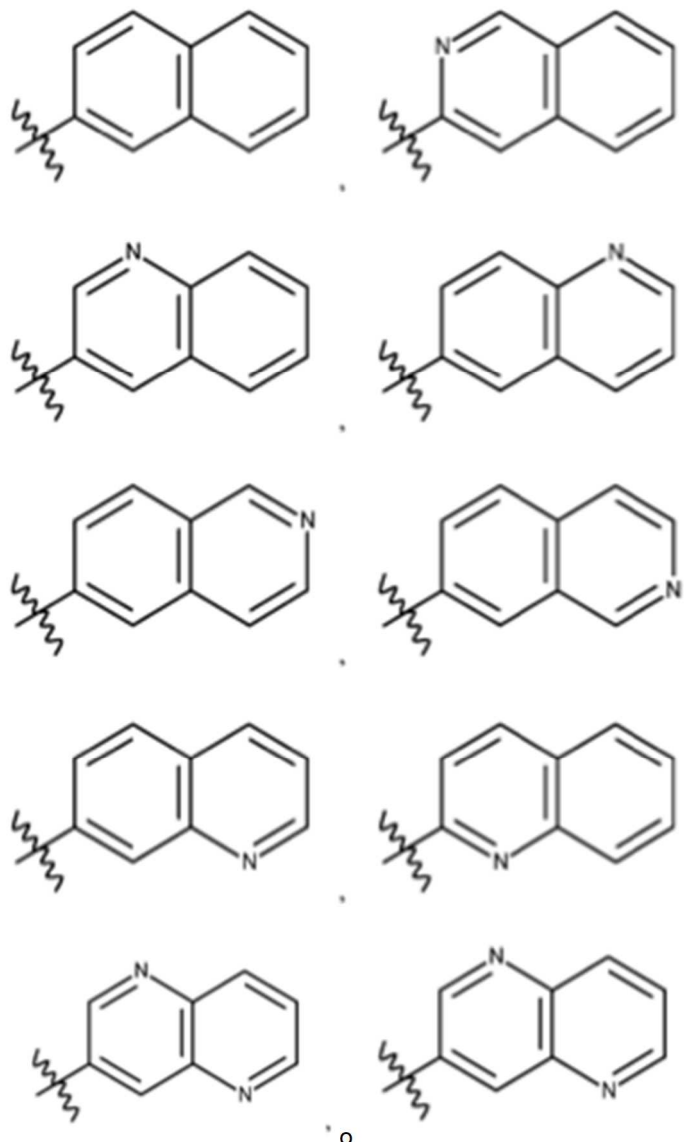
o



y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y z son como se definen.

[0199] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es un arilo 6,6 bicíclico sustituido o no sustituido de 10 miembros o heteroarilo y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son O, S, o N, y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0200] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R₂ es una forma sustituida o no sustituida de



y A, B, R₁, L, Ar₁, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0201] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_p es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0202] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_p es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

[0203] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_p es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son

como se definen.

- 5 **[0204]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_p es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 10 **[0205]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, R_{p1} es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 15 **[0206]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{p1} es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 20 **[0207]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{p1} es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 25 **[0208]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{p1} es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 30 **[0209]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_a es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 35 **[0210]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_a es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 40 **[0211]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_a es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 45 **[0212]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_a es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, An, R₂, R_p, R_{p1}, R_{a1}, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 50 **[0213]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{a1} es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 55 **[0214]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{a1} es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 60 **[0215]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{a1} es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- 65 **[0216]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_{a1} es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_b, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- [0217]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_b es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- [0218]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_b es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- [0219]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_b es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.
- [0220]** Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan

independientemente los diversos restos, R_b es C₁-C₃ hidroxilo-alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

5 [0221] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_b es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_c, R_d, R_q y z son como se definen.

10 [0222] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_c es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_d, R_q y z son como se definen.

15 [0223] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_c es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_d, R_q y z son como se definen.

[0224] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_c es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_d, R_q y z son como se definen.

20 [0225] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_c es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_d, R_q y z son como se definen.

25 [0226] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_d es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_q y z son como se definen.

30 [0227] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_d es halo, y A, B, R₁, L, An, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_q y z son como se definen.

[0228] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_d es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_q y z son como se definen.

35 [0229] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_d es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_q y z son como se definen.

40 [0230] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_q es H, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y z son como se definen.

45 [0231] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_q es halo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y z son como se definen.

50 [0232] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_q es C₁-C₄ alquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y z son como se definen.

[0233] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, R_q es C₃-C₄ cicloalquilo, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y z son como se definen.

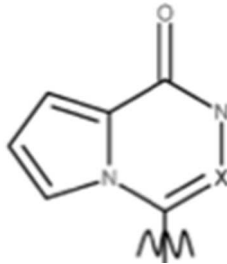
55 [0234] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde los diversos restos se seleccionan independientemente, z es 0, y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y R_q son como se definen.

60 [0235] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, z es 1 y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y R_q son como se definen.

65 [0236] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto, en donde se seleccionan independientemente los diversos restos, z es 2 y A, B, R₁, L, Ar₁, R₂, R_p, R_{p1}, R_a, R_{a1}, R_b, R_c, R_d y R_q son como se definen.

[0237] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto como se ha descrito en las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C o I-D, en donde R₂ no es una forma sustituida o sin sustituir de

5

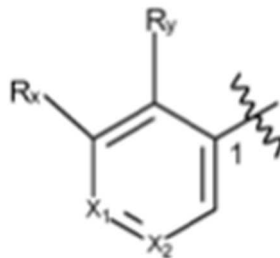


10

15 X es N o CH.

[0238] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto como se ha descrito en las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C o I-D en donde cuando Ar₁ es

20

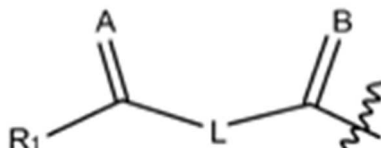


25

30

conectado a

35



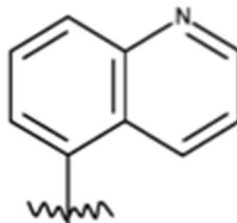
40

en la posición 1, y X₁ y X₂ son independientemente N o C-R_z y R_y y R_z son cualquier sustituyente, entonces R_x no incluye alquínilo, alquenilo, arilo, heterocíclico de 5-14 miembros, heteroaromático de 5-14 miembros o carbocíclico de 4-9 miembros.

45

[0239] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto como se ha descrito en las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C o I-D o en donde cuando R₂ es

50



55

Ar₁ no es una forma sustituida o no sustituida de

60

65

5

10

15

20

25

o

30

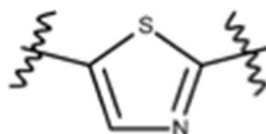
35

40

[0240] Una realización de la invención es la provisión de un compuesto como se ha descrito en las Fórmulas I, I-A, I-B, I-C o I-D o en donde cuando Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de un heteroarilo de 5 miembros, Ar₁ es

45

50



[0241] En otra realización, la invención se ilustra adicionalmente por un compuesto seleccionado de:

55

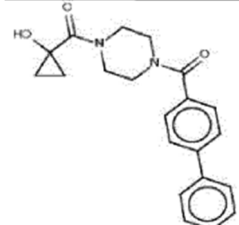
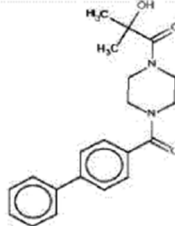
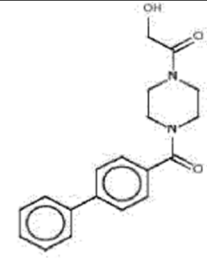
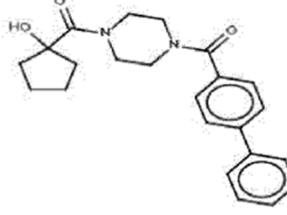
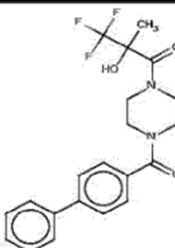
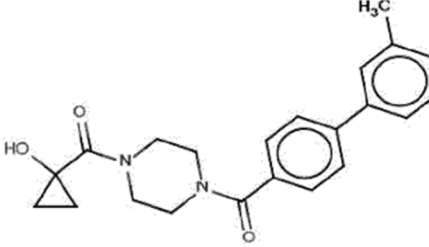
60

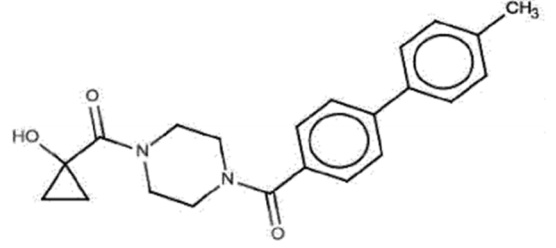
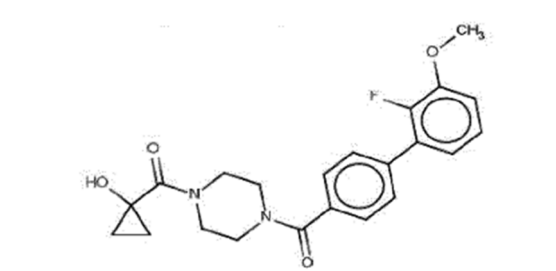
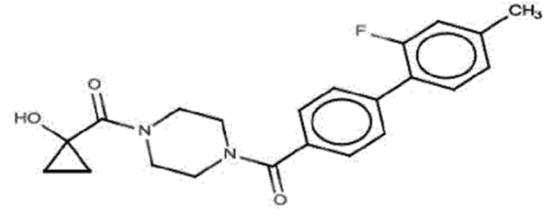
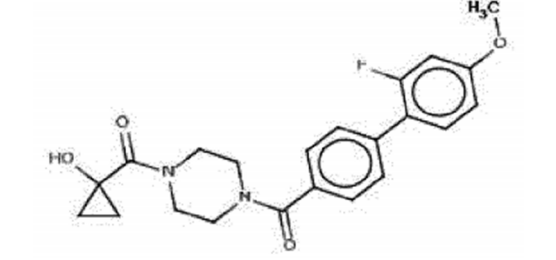
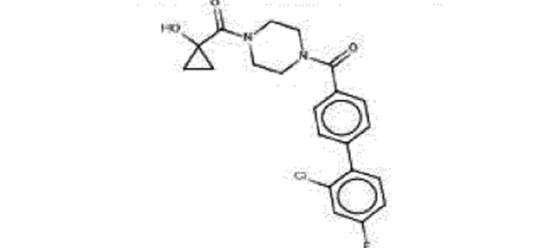
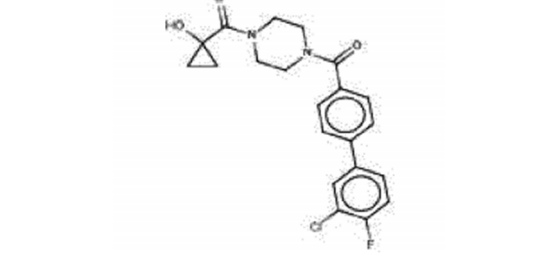
- 1-[(4-{{2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 1-[(4-{{4-(isoquinolin-6-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 1-[(4-{{3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 5-[2-cloro-4-{{4-{{1-hidoxiciclopropil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}fenil]-1H-indol-3-carbonitril;
- 1-[(4-{{4-(quinolin-2-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 1-{{4-2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil} piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol;
- 1-[(4-{{3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 1-[(4-{{2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol;
- 1-[(4-{{4-(1H-indol-4-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol; y
- 1-[(4-{{3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol.

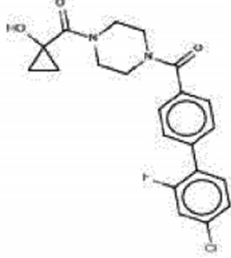
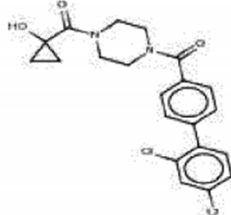
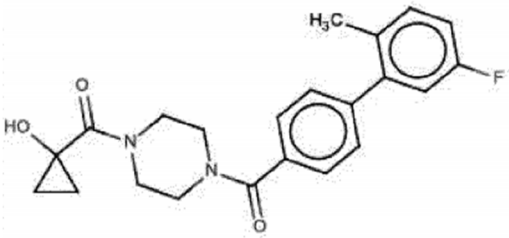
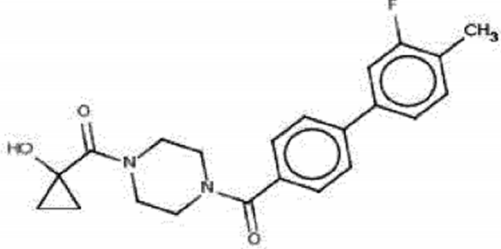
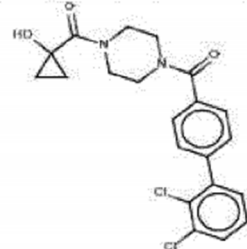
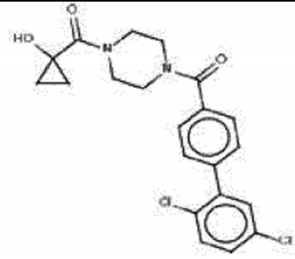
65

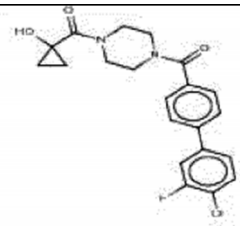
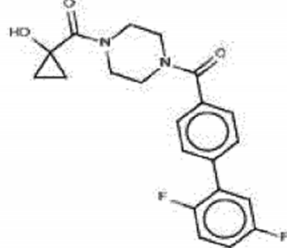
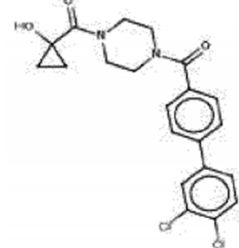
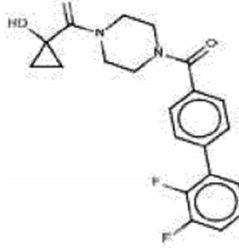
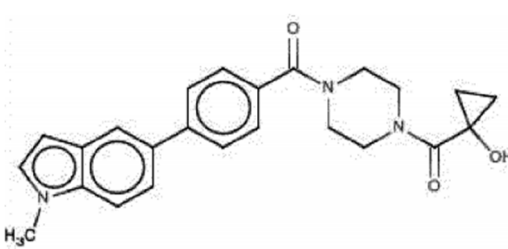
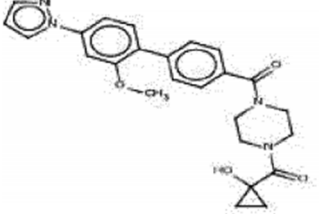
[0242] Se describen además los compuestos en **Tabla 1**, que enumera los nombres de la IUPAC y las estructuras de los compuestos.

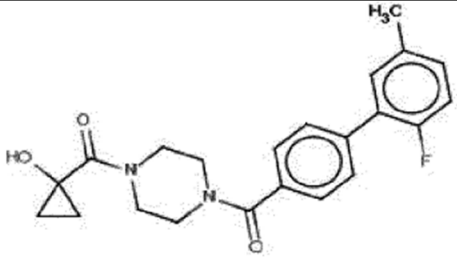
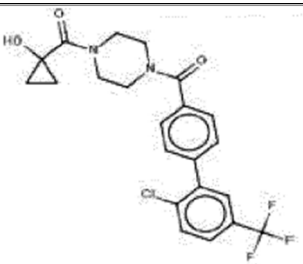
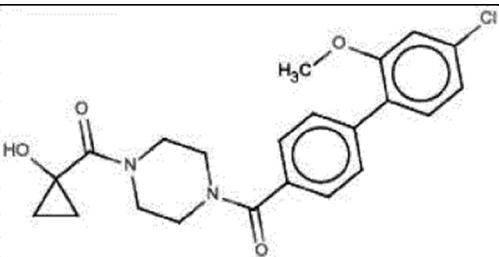
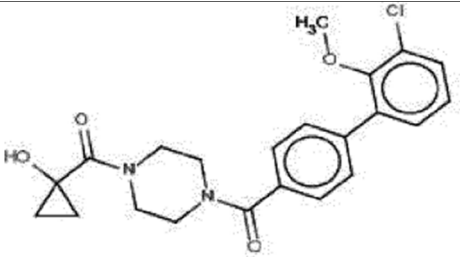
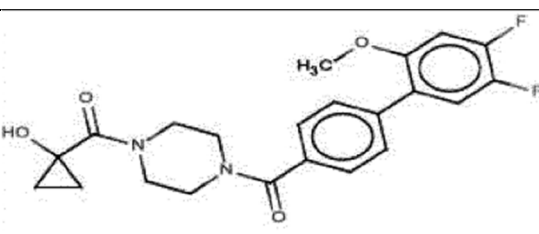
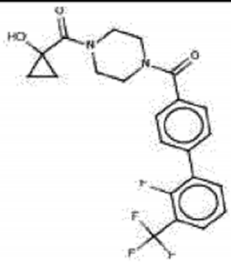
Tabla 1.

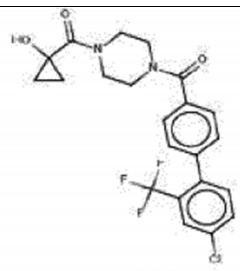
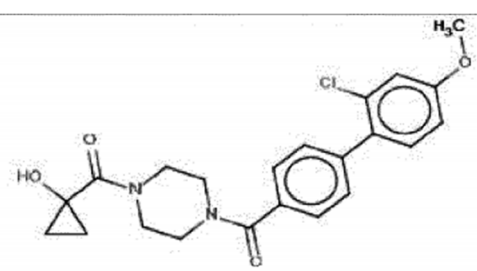
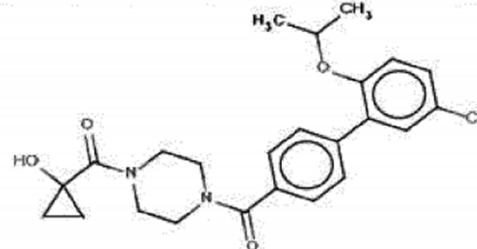
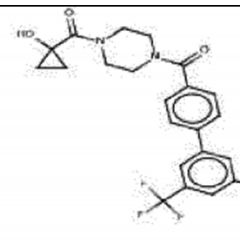
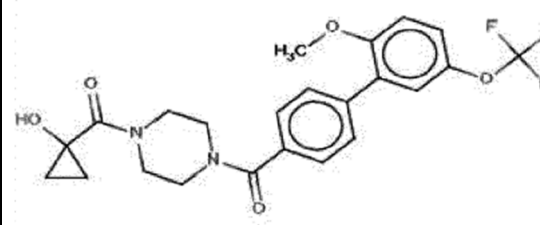
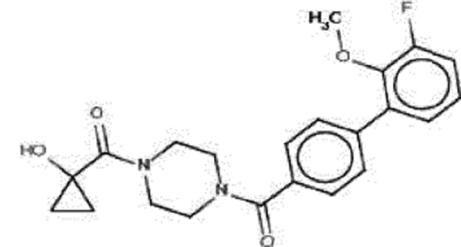
Nombre IUPAC	Estructura del compuesto
1-({4-1(4fenil)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	
2-hidroxi-2-metil-1-{4-[(4-fenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il}propan-1-ona	
2-hidroxi-1-{4-[(4-fenil)fenil]Carbonil}piperazin-1-il}etan-1-ona	
1-({4-[(4-fenil)fenil]carbonil}piperazina-1-il}carbonil}ciclopentan-1-ol	
3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-{4-[(4-fenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il}propan-1-ona	
1-[(4-[(4-3-metilfenil]fenil)carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-[(4-{[4-(4-metilfenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-[(4-{[4-(2-fluoro-3-metoxifenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-[(4-{[4-(2-fluoro-4-metilfenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-[(4-{[4-(2-fluoro-4-metoxifenil)fenil]carbonil}Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-[(4-{[4-(2-cloro-4-fluorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-[(4-{[4-(3-cloro-4-fluorofenil)fenil]carbonil}Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10</p> <p>1-[(4-[(4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[(4-[(4-(2,4-diclorofenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-[(4-(5-fluoro-2-metilfenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-[(4-(3-fluoro-4-metilfenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(4-[(4-(2,3-diclorofenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[(4-[(4-(2,5-diclorofenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-[(4-[(4-(4-cloro-3-fluorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-[(4-[(4-(2,5-difluorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-[(4-[(4-(3,4-difluorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-[(4-[(4-(2,3-difluorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-[(4-[(4-(2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-[[4-[[4-(2-fluoro-5-metil)fenil]fenil]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-[[4-[[4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-[[4-[[4-(4-cloro-2-metoxifenil]fenil]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-[[4-[[4-(3-cloro-2-metoxifenil]fenil]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-[[4-[[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil]fenil]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-[[4-[[4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5</p> <p>1-({4-({4-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]fenilo}carbonil)piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>1-(4-({4-[2-cloro-4-metoxifenil]fenil]carbonil}Piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>1-({4-({4-[5-cloro-2-(propan-2-iloixifenil]fenil]carbonil}piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>1-({4-({4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil}piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>1-({4-({4-[2-metoxi-5-(trifluorometoxifenil]fenil]carbonil}piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>1-(4-({4-[3-fluoro-2-metoxifenil]fenil]carbonil}Piperazin-1-il}carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

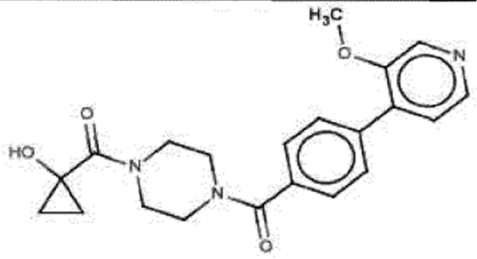
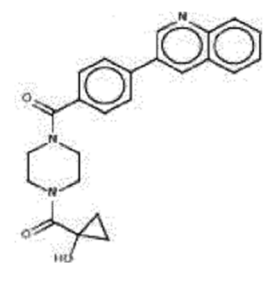
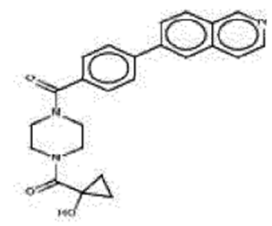
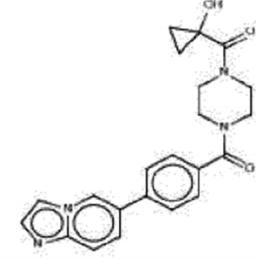
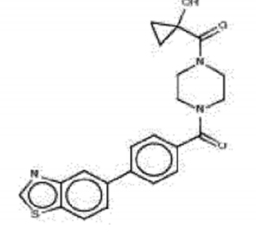
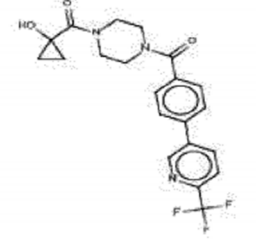
45

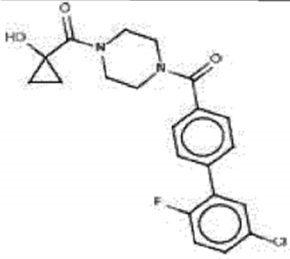
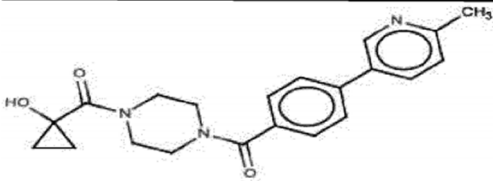
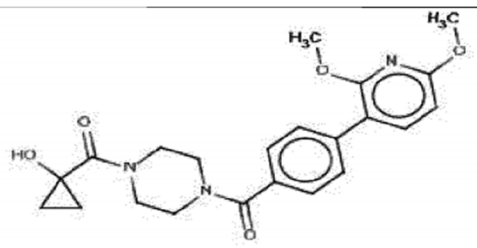
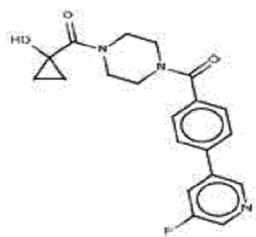
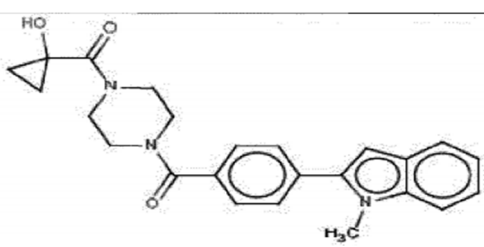
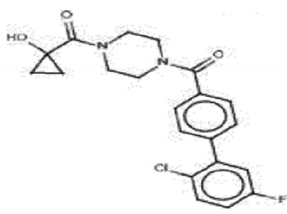
50

55

60

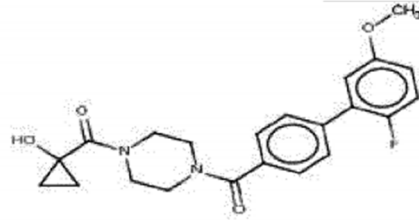
65

<p>1-[(4-{(4-(3-metoxipiridin-4-il)fenil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-{(4-(quinolin-3-il)fenil)carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-{(4-(isoquinolin-6-il)fenil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-{(4-{[imidazol-1,2-a]piridin-6-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-{(4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-{(4-{[6-(trifluorometil)piridin-3-yl]fenil}carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-[(4-{[4-(5-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-[(4-{[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-[(4-{[4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-[(4-{[4-(5-fluoropiridin-3-ii)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-[(4-{[4-(1-metil-1H-indol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-[(4-{[4-(2-cloro-5-fluorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

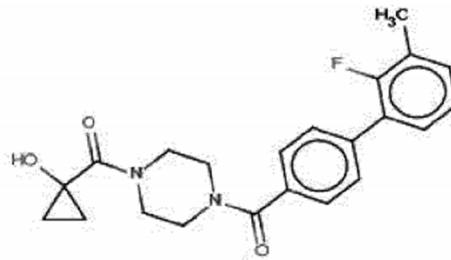
1-[(4-[(4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

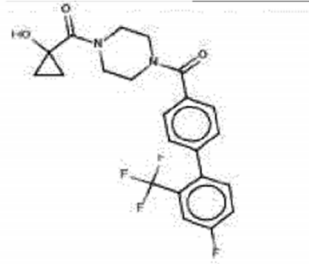
1-[(4-[(4-(2-fluoro-3-metil)fenil)fenil)carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

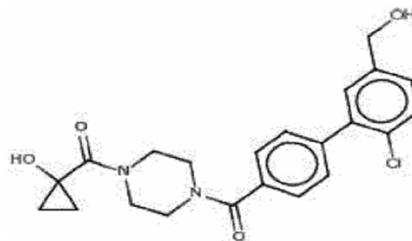
1-[(4-[(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

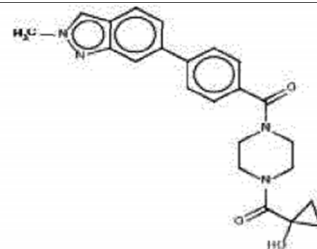
1-[(4-[(4-(2-cloro-5-(hidroximetil)fenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

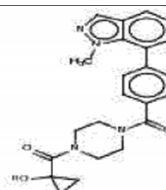
1-[(4-[(4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



50

55

1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-7-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol

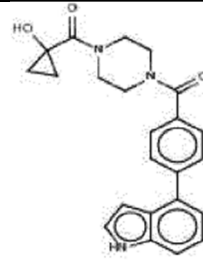


60

65

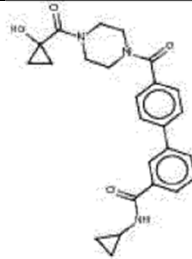
5

1-[(4-[(4-(1H-indol-4-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



10

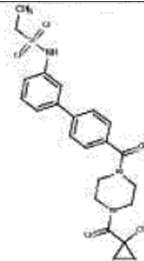
N-ciclopropil-3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]benzamida



15

20

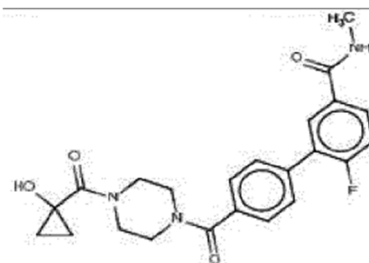
N-(3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenilo]fenil)etano-1-sulfonamida



25

30

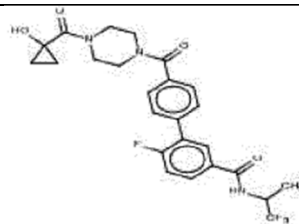
4-fluoro-3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]-N-(propan-2-il)benzamida



35

40

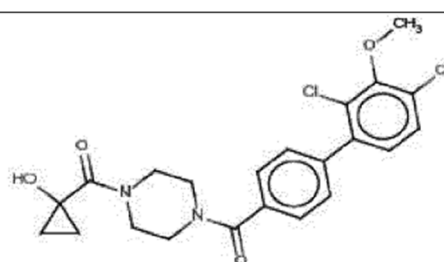
4-fluoro-3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]-N-(propan-2-il)benzamida



45

50

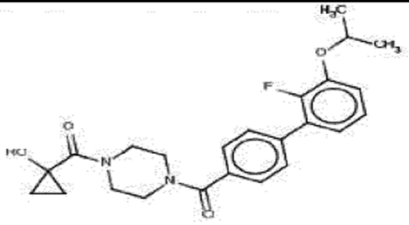
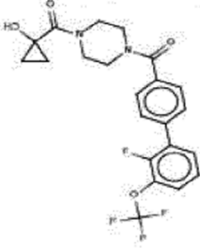
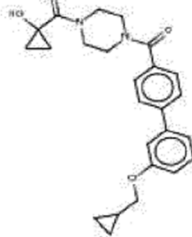
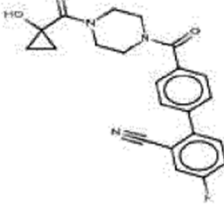
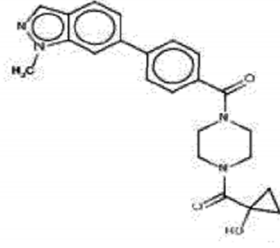
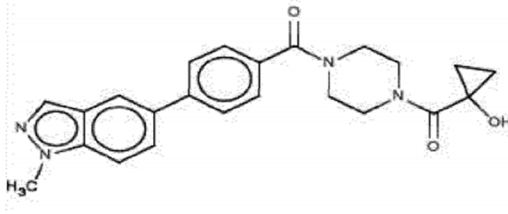
1-[(4-[(4-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



55

60

65

<p>5</p> <p>1-[[4-((4-[2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>1-[[4-((4-[2-fluoro-3-(trifluorometoxifenil]fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>1-[[4-((4-[3-(ciclopropilmetoxifenil]fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>5-fluoro-2-[4-[[4-[(1-hidoxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]Benzonitrilo</p>	
<p>45</p> <p>1-[[4-[[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>1-[[4-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenilo]]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

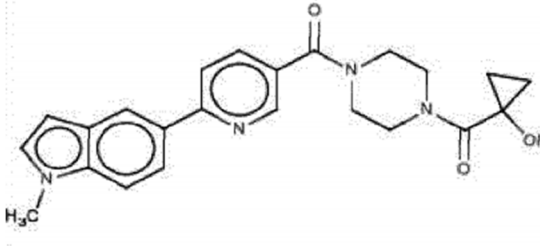
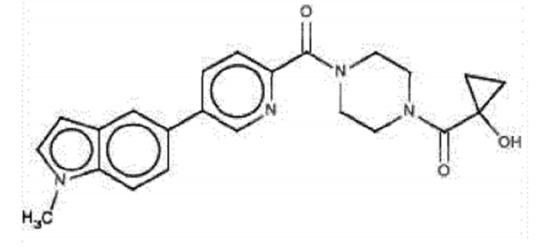
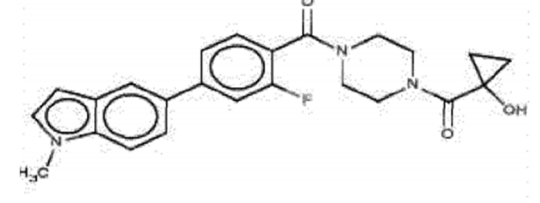
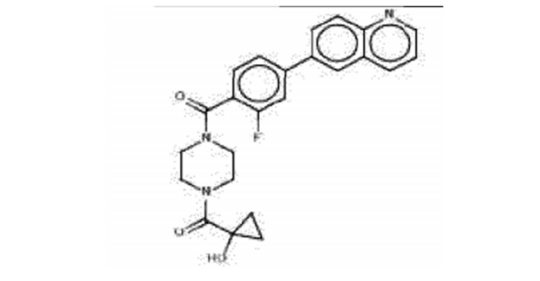
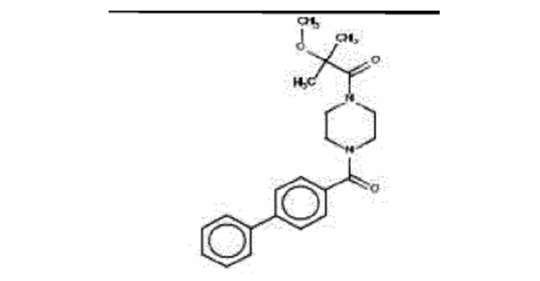
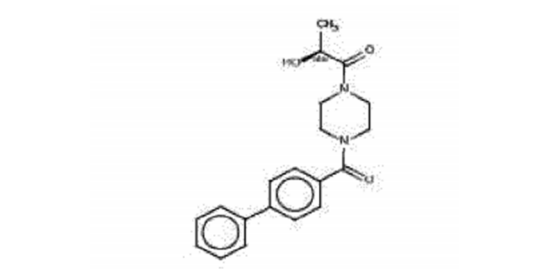
45

50

55

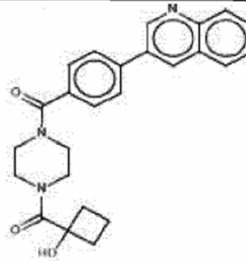
60

65

<p>1-[(4-[(6-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[[5-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-y1]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenilo]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[[2-fluoro-4-(quinolin-6-efenil)]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>2-metoxi-2-metil-1-{4-[(4-fenil)fenil]}carbonil]piperazin-1-il}propan-1-ona</p>	
<p>(2S)-2-hidroxi-1-{4-[(4-fenil)fenil]}carbonil]piperazin-1-il}propan-1-ona</p>	

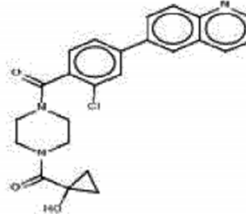
5

1-[(4-[4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-ol



10

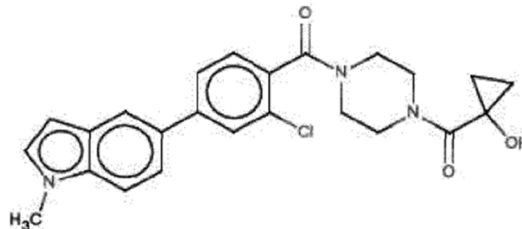
1-[(4-[2-cloro-4-quinolin-6-il)fenil]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

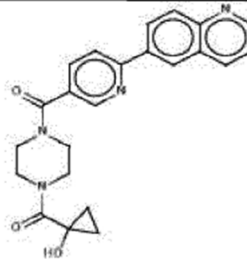
1-[(4-[2-cloro-4-(1-metil)1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

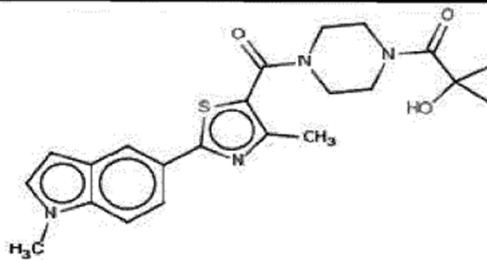
1-[(4-[6-(quinolin-6-il)piridin-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

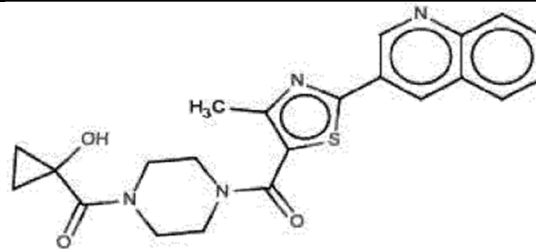
1-[(4-[4-metil]-2-(1-metil-1H-indol)5-il)-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[4-metil-2-(quinolin-3-y1)-1,3-tiazol-5-il]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



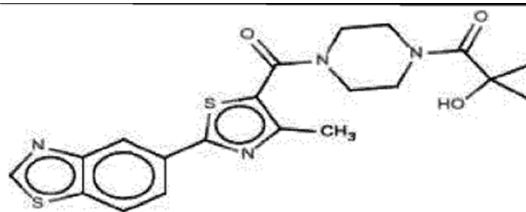
55

60

65

5

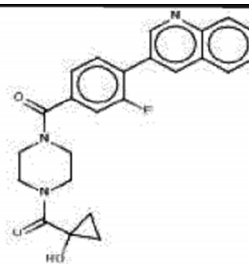
1-[(4-[(2-(1,3-benzotiazol-5-il)4-metil-1,3-tiazol-5-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

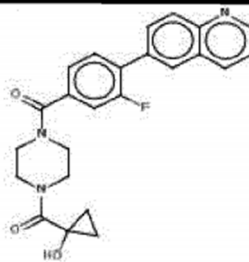
1-[(4-[[3-fluoro-4-(quinolin-3-il)fenil]]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

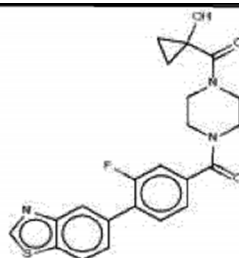
1-[(4-[[3-fluoro-4-(quinolin-6-il)fenil]]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

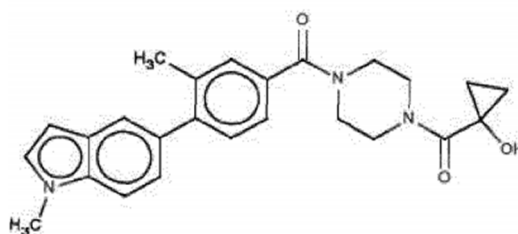
1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-fluorofenil]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

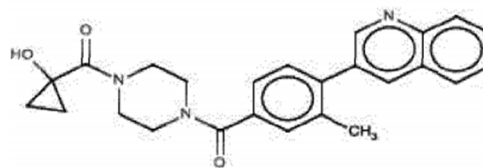
1-[(4-[[3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



50

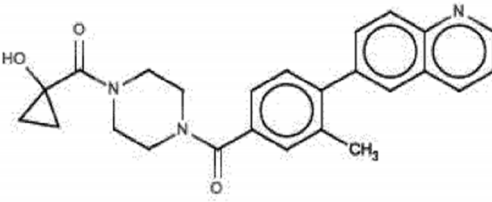
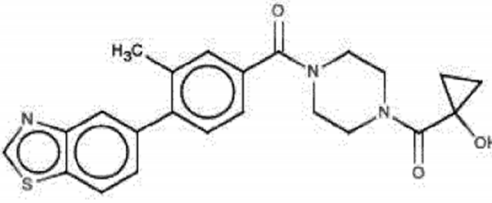
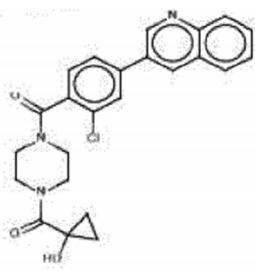
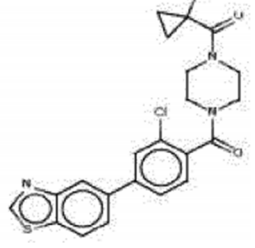
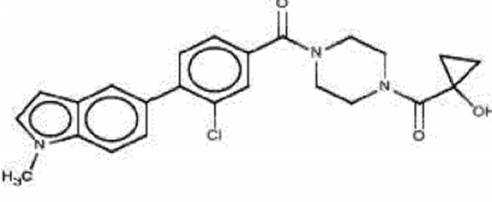
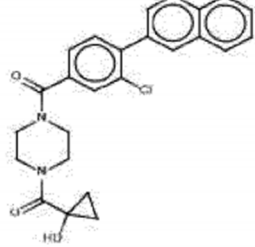
55

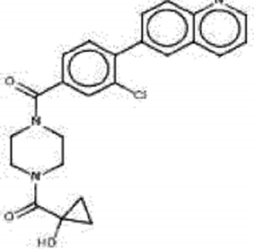
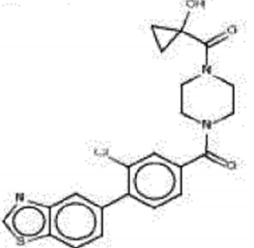
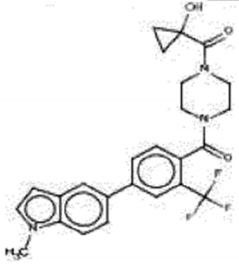
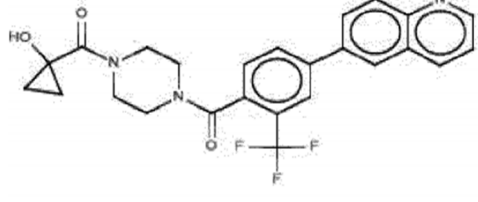
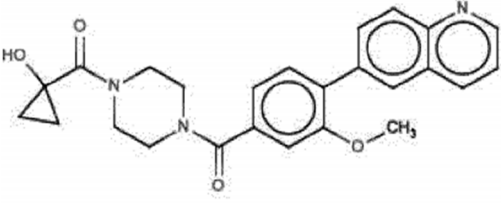
1-[(4-[(3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



60

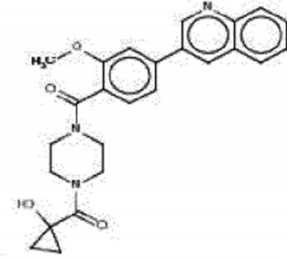
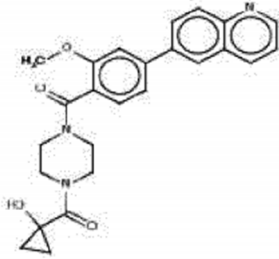
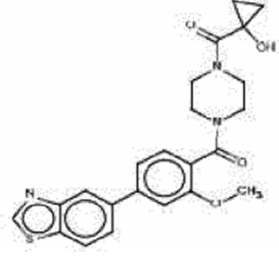
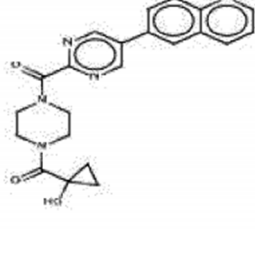
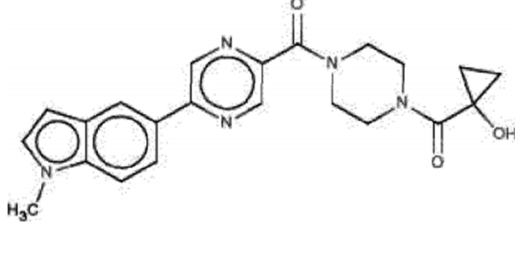
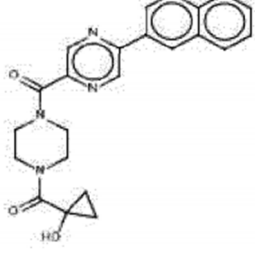
65

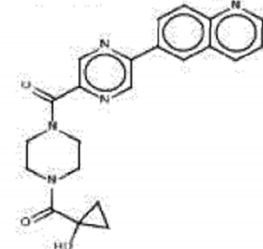
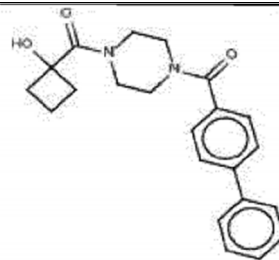
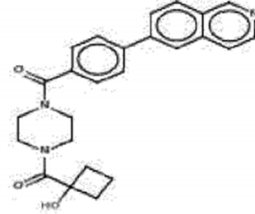
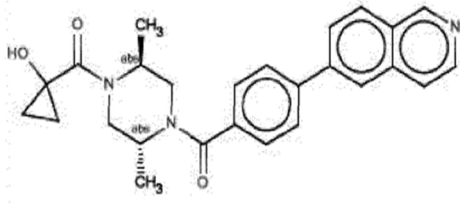
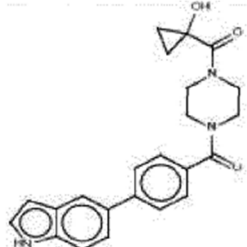
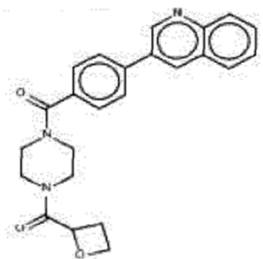
<p>5 10</p> <p>1-[(4-[(3-metil-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-metil)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-[(2-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-clorofenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(4-[(3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[(4-[(3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

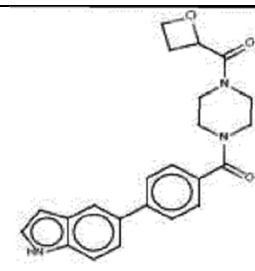
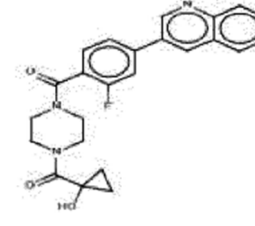
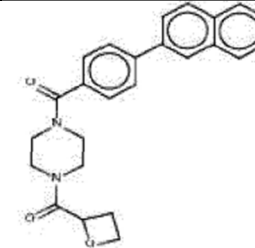
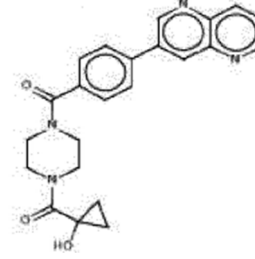
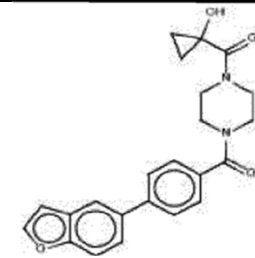
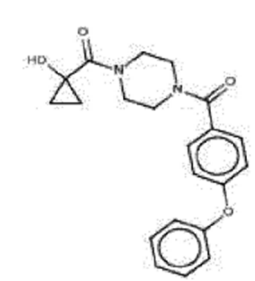
<p>5 10 15</p> <p>1-((4-((3-cloro-4-(quinolin-6-il)fenil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20 25</p> <p>1-((4-((4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-clorofen)carbonil))piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30 35</p> <p>1-((4-((4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-(trifluorometil)fenil)carbonil))piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40 45</p> <p>1-((4-((4-(quinolin-6-il)-2-(trifluorometil)fenil)carbonil))Piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55</p> <p>1-((4-((3-metoxi-4-(quinolin-6-il)fenil)carbonil))Piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	

60

65

<p>5 10</p> <p>1-[(4-[(2-metoxi-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[(4-[[2-metoxi-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-[[4-1,3-benzotiazol-5-y]]-2-metoxifenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-[(5-(quinolin-6-il)pirimidin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(4-[(5-(1-metil-1H-indol-5-il)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[(4-[(5-(quinolin-3-il)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10 15</p> <p>1-[4-[(5-(quinolin-6-il)pirazin-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[4-[(4-fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[4-[(4-(isoquinolin-6-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1~{((2S,5R)-4-[(4-(isoquinolin-6-il)fenil)carbonil]-2,5-dimetilpiperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[4-[(4-(1H-indol-5-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60 65</p> <p>3-[4-[(4-(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil[quinolina</p>	

<p>5-[(4-[(4-(oxetan-2-yl)carbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl)fenil]-1H-indol</p>	
<p>1-[(4-[(2-fluoro-4-(quinolin-3-yl)fenil]carbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>6-[4-(14-[(oxetan-2-yl)carbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]fenil]isoquinolina</p>	
<p>1-[(4-[(4-(1,5-naftiridin-3-yl)fenil]carbonyl)Piperazin-1-yl]carbonyl]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-(1-benzofurano-5-yl)fenil]carbonyl)piperazin-1-yl]carbonyl]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-fenoxifenil]carbonyl)piperazina-1-yl]carbonyl]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

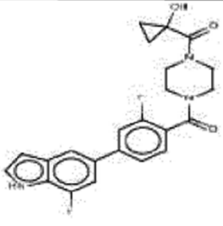
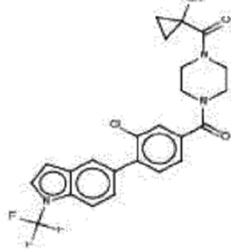
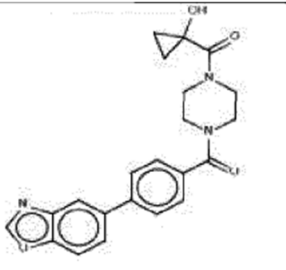
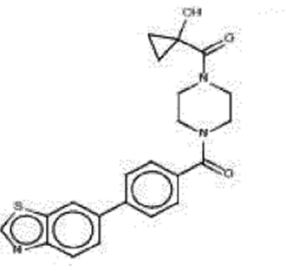
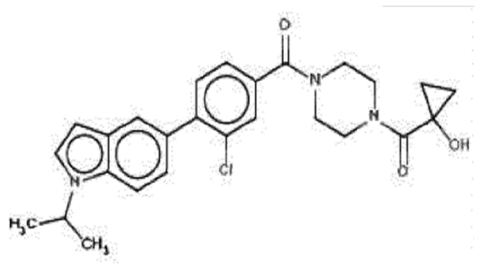
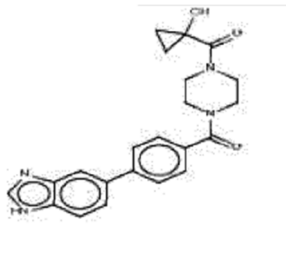
45

50

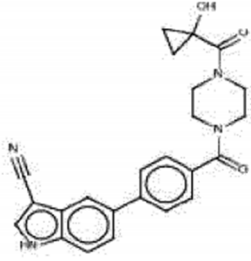
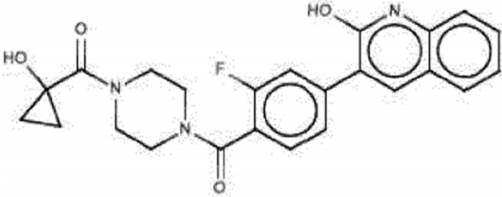
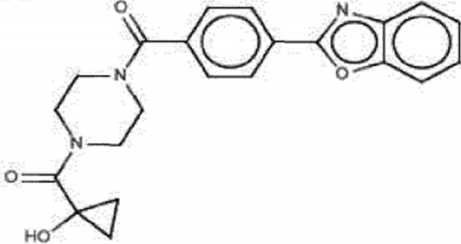
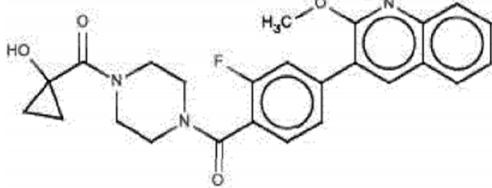
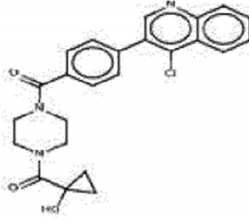
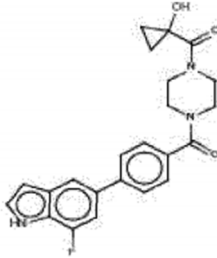
55

60

65

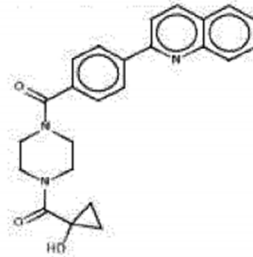
<p>5 10 15 20 25 30</p> <p>1-[(4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-[(4-[(3-cloro-4-[1-(trifluorometil)1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-[1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-[1,3-benzotiazol-6-il)fenilo]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(3-cloro-4-[1,4-(propan-2-ilo)-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-[1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenilo]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]etilpropan-1-ol</p>	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>5-[[4-((4-[1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1H-indol-3-carbonitril</p>	
<p>3-[3-fluoro-4-((4-[1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]quinolin-2-ol</p>	
<p>1-[[4-[[4-(1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-[[4-(2-fluoro-4-(2-metoxiquinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-[[4-(4-cloroquinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-[[4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

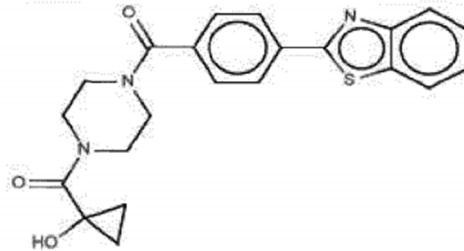
5

1-[(4-[(4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



10

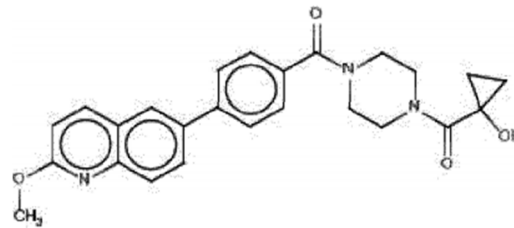
1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

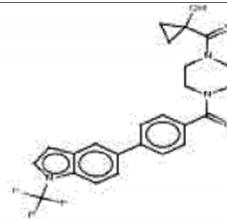
1-[(4-[(4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

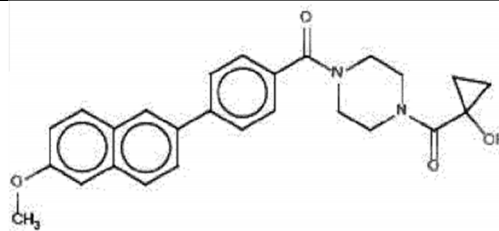
1-[(4-[(4-[1-(trifluorometil)-1H-indol-3-il]fenil])carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

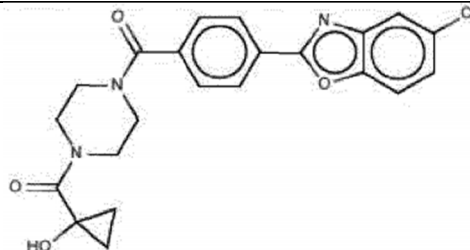
1-[(4-[(4-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[(4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



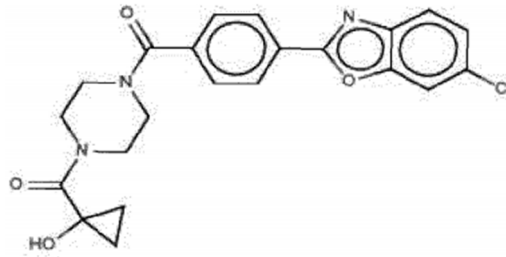
55

60

65

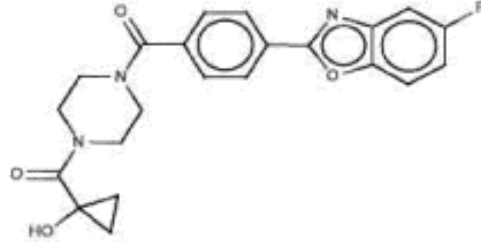
5

1-[(4-[(4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



10

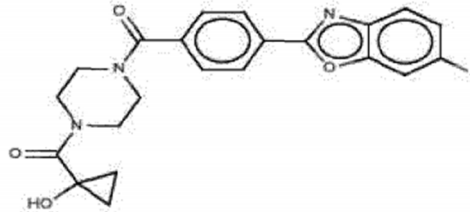
1-[(4-[(4-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

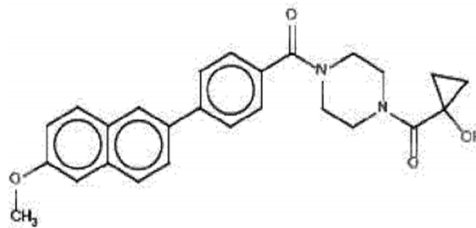
1-[(4-[(4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

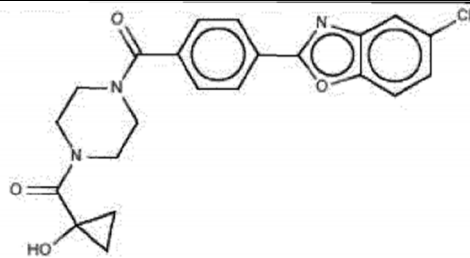
1-[(4-[(4-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

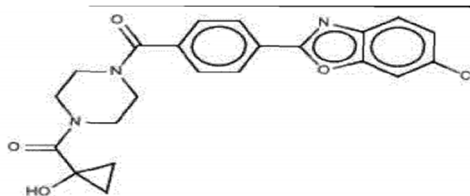
1-[(4-[(4(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[(4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]Piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



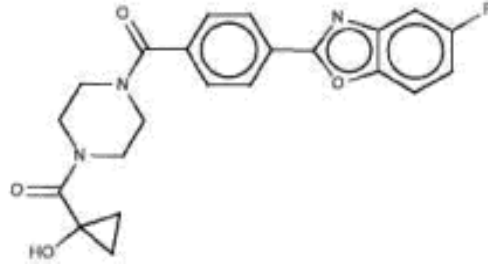
55

60

65

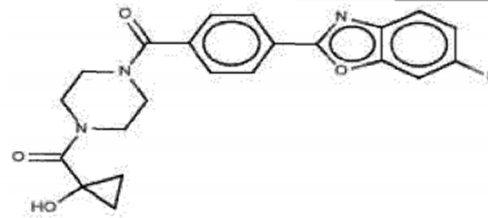
5

1-[(4-[(4-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



10

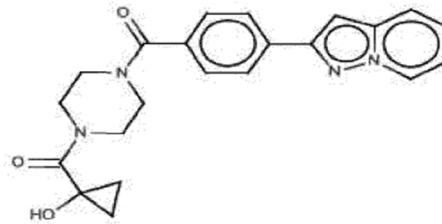
1-[(4-[[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

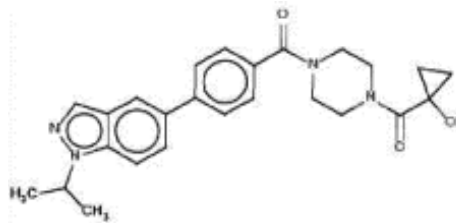
1-[(4-[(4-pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil]carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

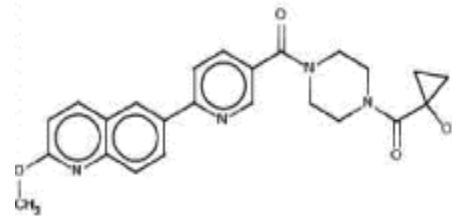
1-[(4-[(4-[1-(prepan-2-il)-1H-indazol-5-il]fenil])carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

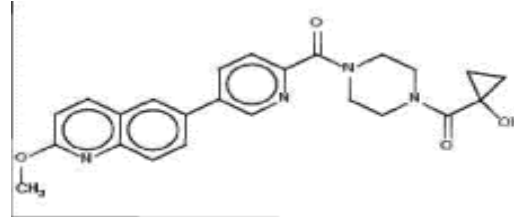
1-[(4-[(6-(2-metoxiquinolin-6-il)piridin-3-il]carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[(5-(2-metoxiquinolin-6-il)piridina-2-il]carbonil])piperazina-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol

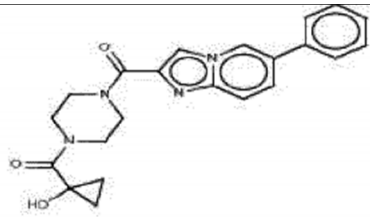
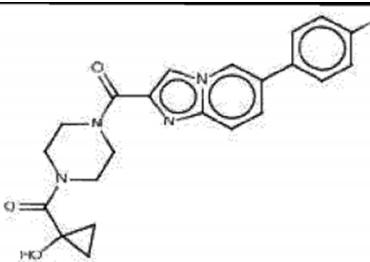
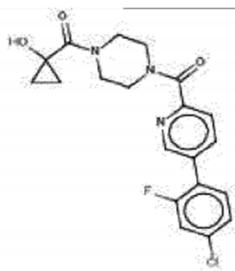
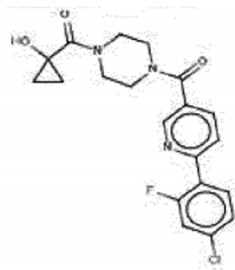
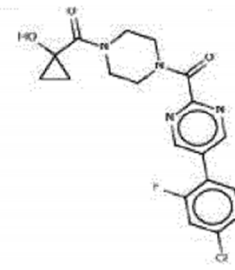
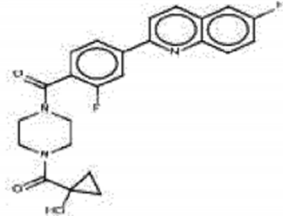


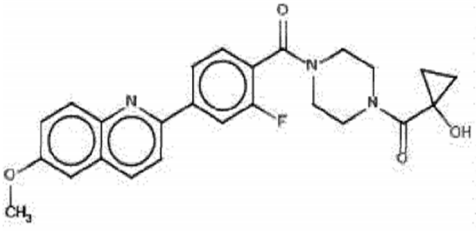
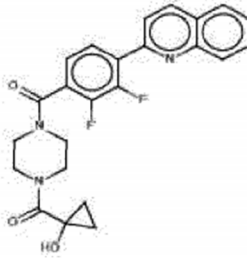
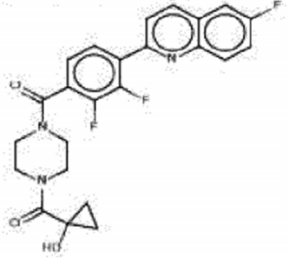
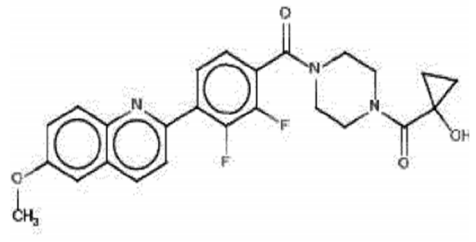
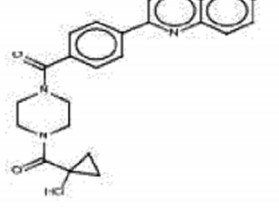
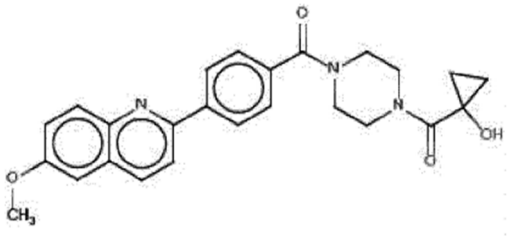
55

60

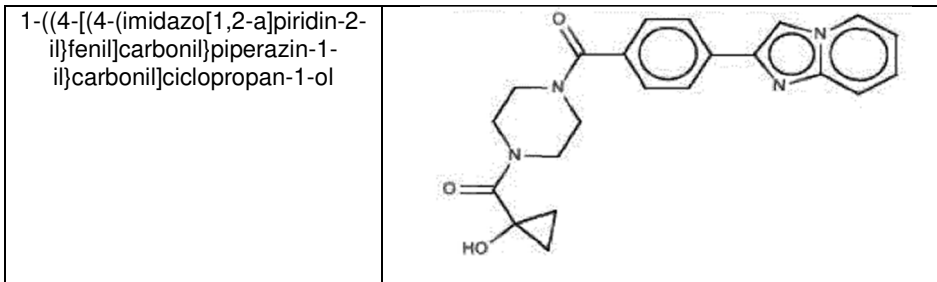
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>1-[[4-({6-fenilimidazo[1,2-a]piridina,2-il}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-{{6-(4-fluorofenico)}imidazo[1,2-a]piridin-2-il}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-{{5-(4-cloro-2-fluorofenil)}piridin-2-il}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-1{{6-(4-cloro-2-fluorofenil)}piridin-3-il}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-{{5-(4-cloro-2-fluorofenol)}pirimidin-2-il}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-{{2-fluoro-4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

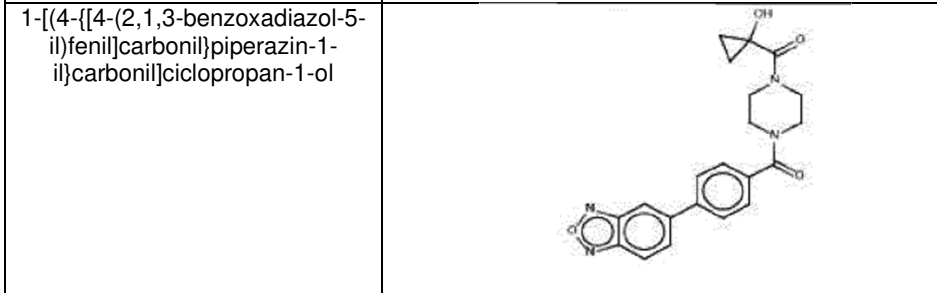
5 10 15	<p>1-[(4-[(2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
15 20 25	<p>1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
25 30 35	<p>1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
35 40 45	<p>1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(6-metoxipolinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
45 50 55	<p>1-[(4-[(4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
55 60 65	<p>1-[(4-[(4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 

5



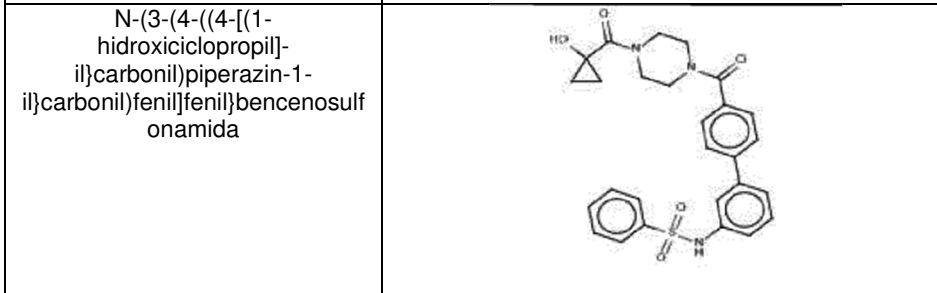
10

15



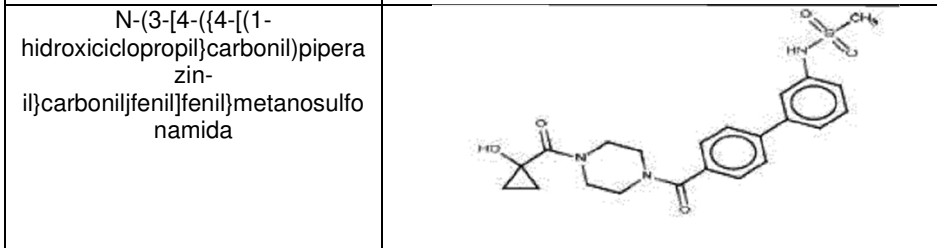
20

25



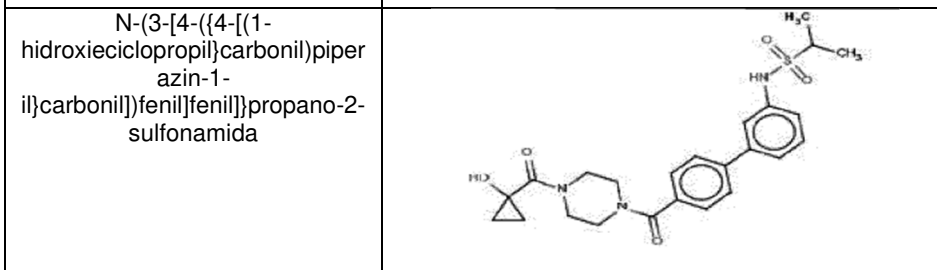
30

35



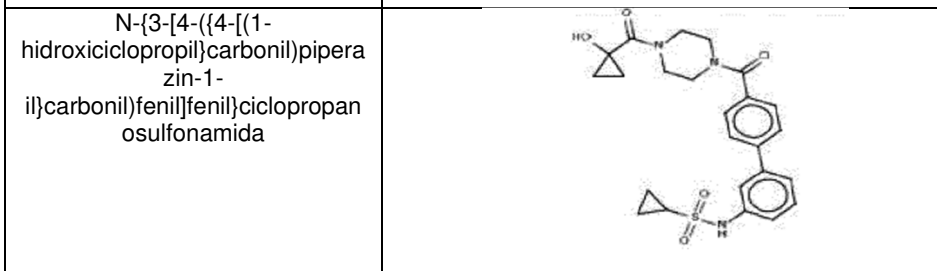
40

45



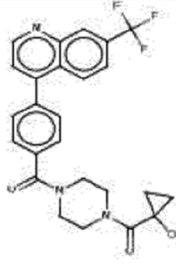
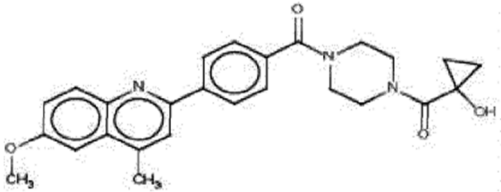
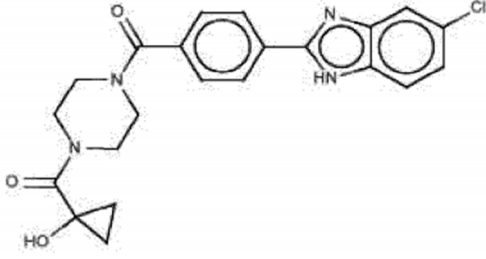
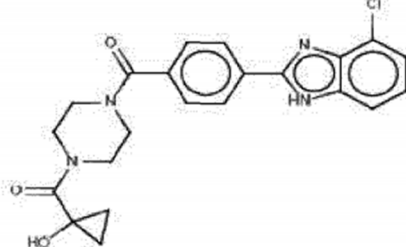
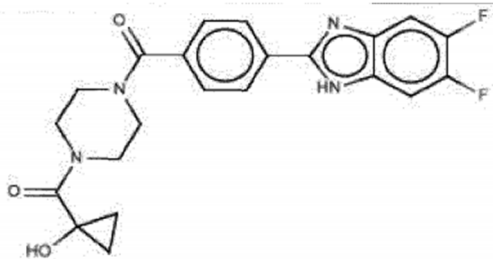
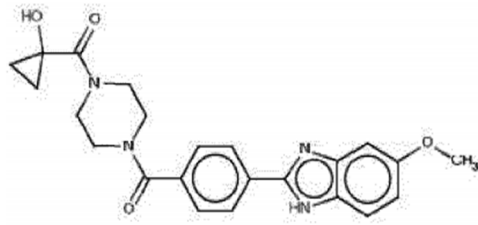
50

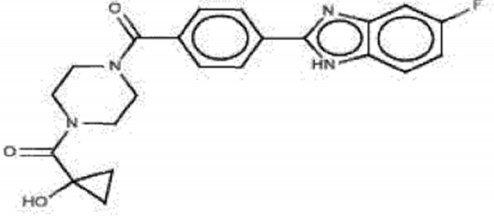
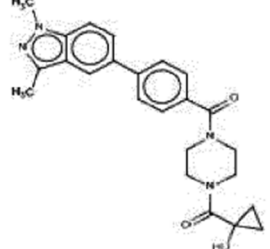
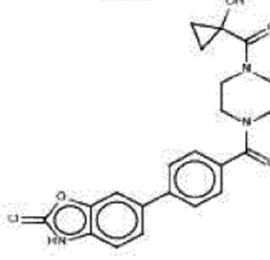
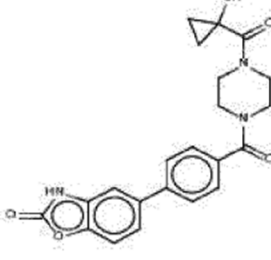
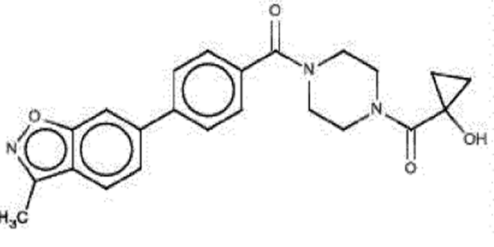
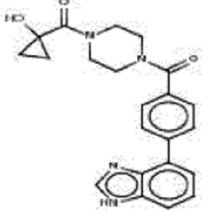
55



60

65

<p>5 10 15</p> <p>1-[(4-[(4-[7-(trifluorometil)quinolin-4-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>20 25</p> <p>1-[(4-[(4-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30 35</p> <p>1-[(4-[(4-(5-cloro-1H-1,3-benzodiazol-2-yil)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40 45</p> <p>1-[(4-[(4-(4-cloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55</p> <p>1-[(4-[(4-(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>60 65</p> <p>1-[(4-[(4-(5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-[(4-[(4-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>6-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona</p>	
<p>5-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona</p>	
<p>1-[(4-[(4-(3-metil-1,2-benzoxazol-6-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

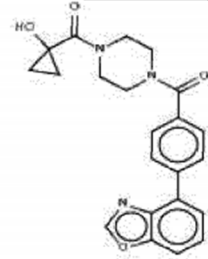
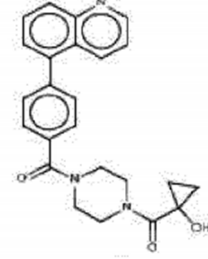
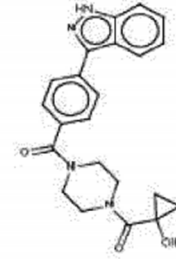
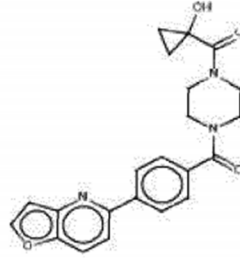
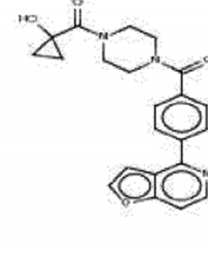
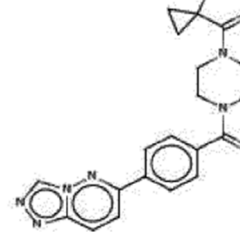
45

50

55

60

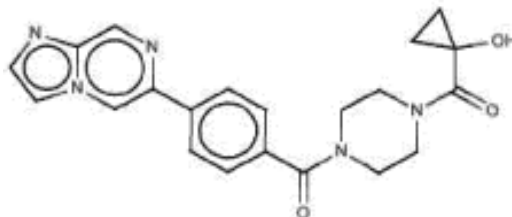
65

<p>1-[(4-[(4-(1,3-benzoxazol-4- il)fenil]carbonil)piperazin-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-[(4-(quinolin-5- il)fenil]carbonil)piperazin-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(4-1[4-(1H-indazol-3- il)fenil]carbonil)piperazin-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-({4-[(4-{furo[3,2-b]piridin-5- il)fenil]carbonil)piperazin-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-({4-[(4-{furo[3,2-c]piridin-4- il)fenil]carbonil)piperazina-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-({4-[(4-[(1,2,4]triazolo[4,3- b]piridazin-6- il)fenil]carbonil)piperazin-1- il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

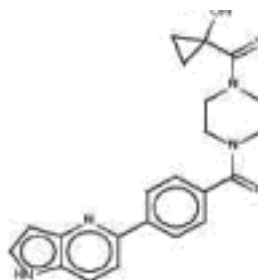
1-({4-[(4[imidazo]1,2-a]piridazin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil}ciclopropan-1-ol



15

20

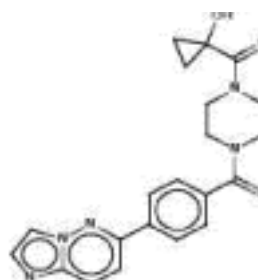
1-[(4-[(4-{1H-pirolo[3,2-b]piridin-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

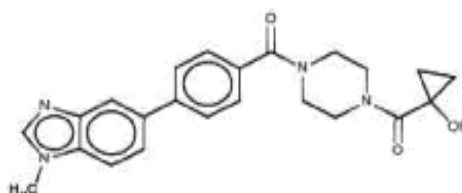
1-({4-[(4[imidazo]1,2-b]piridazin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil}ciclopropan-1-ol



35

40

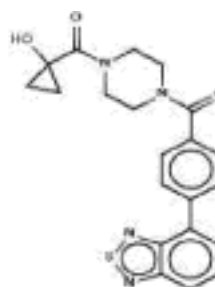
1-[(4-[(4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[(4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)fenil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol

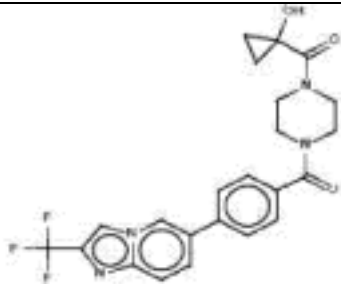
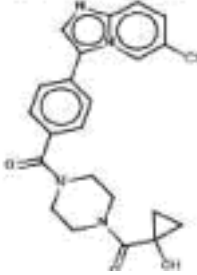
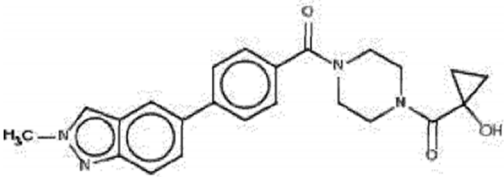
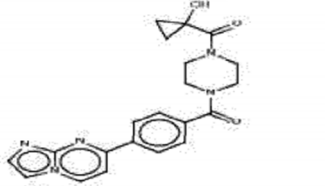
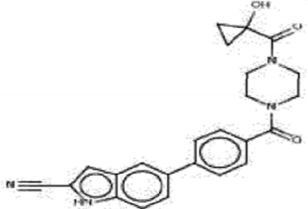
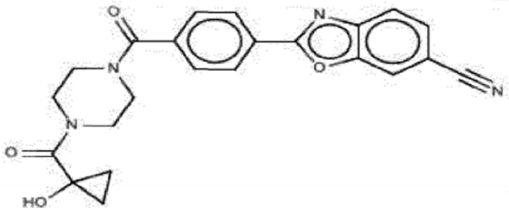


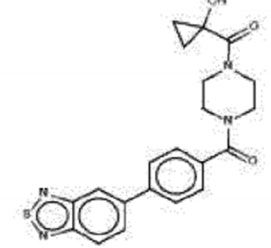
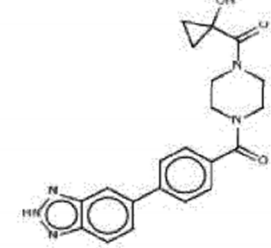
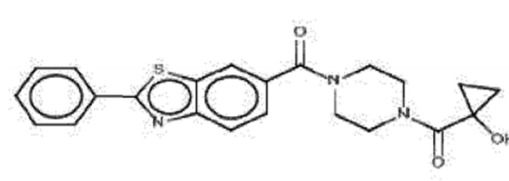
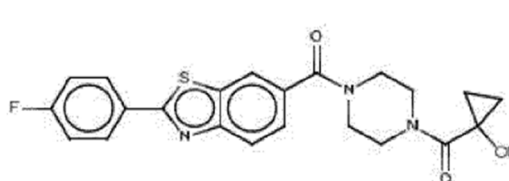
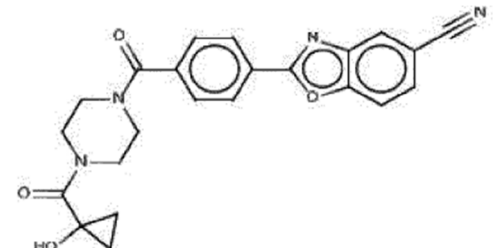
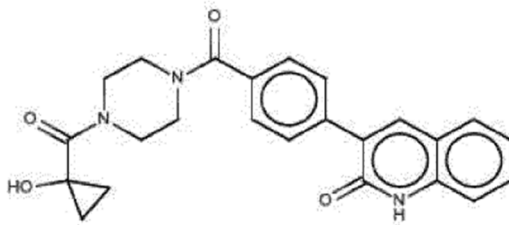
55

60

65

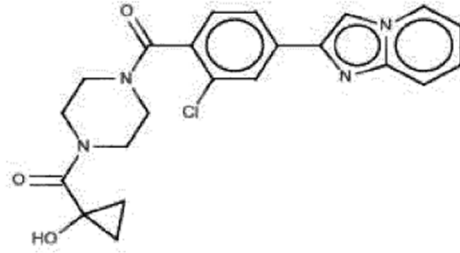
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>1-[[4-((4-(2-(trifluorometil)imidazol-1,2-a)piridin-6-il)fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-((4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-ilo)fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[[4-((4-(2-metil-2H-indazol-5-il)fenil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-((4-((4-[imidazol]2-il)pirimidin-7-ilo(fenil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>5-[4-((4-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1H-indol-2-carbonitril</p>	
<p>2-[4-((4-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1,3-benzoxazol-6-carbonitril</p>	

<p>5 10 15 20</p> <p>1-[(4-{[4-(2,1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-{[4-(2H-1,2,3-benzotriazol-5-fenil)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-{[2-fenil]-1,3-benzotiazol-6-il)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(4-{[2-(4-fluorofenol)-1,3-benzotiazol-6-il)carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>2-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1,3-benzoxazol-5-carbonitril</p>	
<p>65</p> <p>3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona</p>	

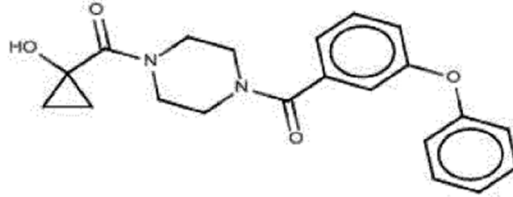
5

1-({4-[(2-cloro-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol



10

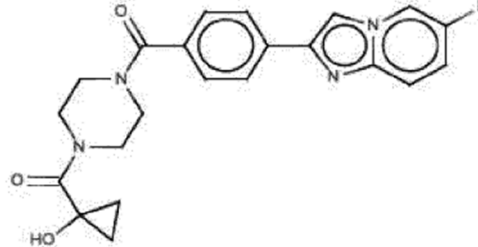
1-({4-[(3-fenoxifenil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol



15

20

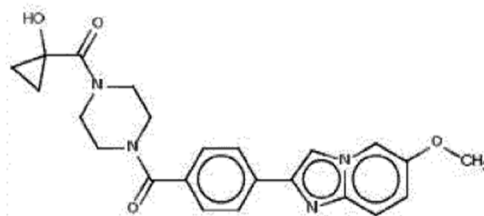
1-({4-[(4-(6-fluoroimidazol-1,2-a)piridin-2-il}fenil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-ol



25

30

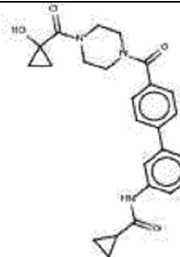
1-({4-[(4-(6-metoxiidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol



35

40

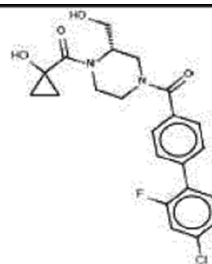
N-3-4-({4-[1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]fenil]ciclopropanocarboxamida



45

50

1-(((2S)-4-[(4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil)carbonil]-2-(hidroximetil)]piperazin-1-carbonil)ciclopropan-1-ol



55

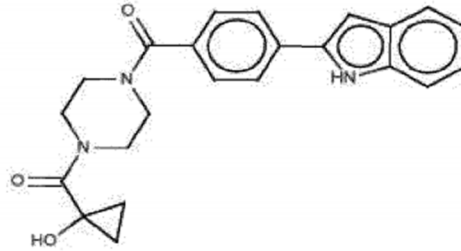
60

65

<p>5 10</p> <p>1-((4-([4-(3-ciclopropoxifenil)fenil{carbonil}piperazin-1-il)carbonil])ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>N-ciclopropil3-[4-((4-((1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]benceno-1-sulfonamida</p>	
<p>25 30</p> <p>5-[4-((4-((3-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1H-indol-2-carboxamida</p>	
<p>35 40</p> <p>1-((4-([4-(3-clorofenil)fenil{carbonil}piperazin-1-il)carbonil])ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-((4-([4-(4-clorofenil)fenil]carbonil))piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-(((3S)-4-([4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil)-3-(hidroximetil)piperazin-1-il)carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	

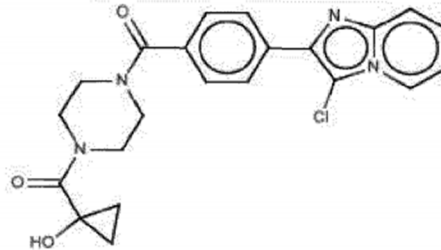
5

1-[(4-[(4-(1H-indol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



10

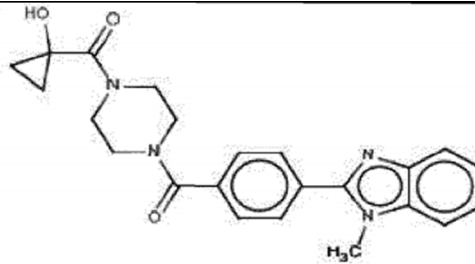
1-[(4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

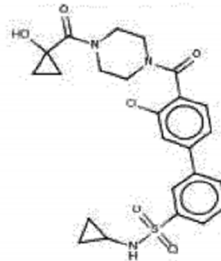
1-[(4-[(4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

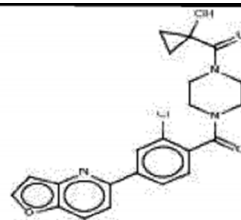
3-[3-cloro-4-({4-((1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazim-1-il]carbonil]fenil]-N-ciclopropil]benceno-1-sulfonamida



35

40

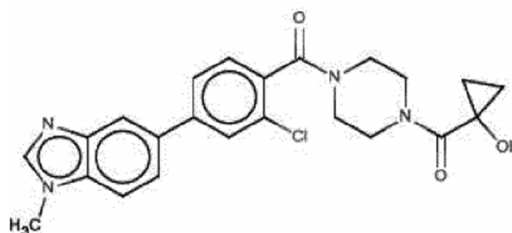
1-({4-[(2-cloro-4-{furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]}carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[(4-[(2-cloro-4-(1-metil-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



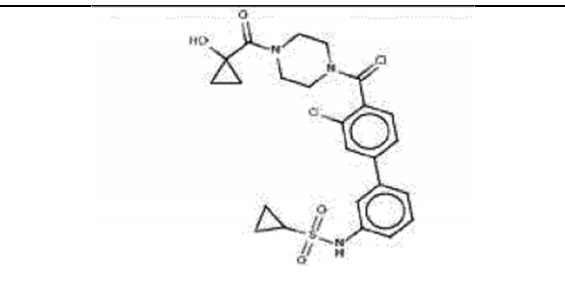
55

60

65

5

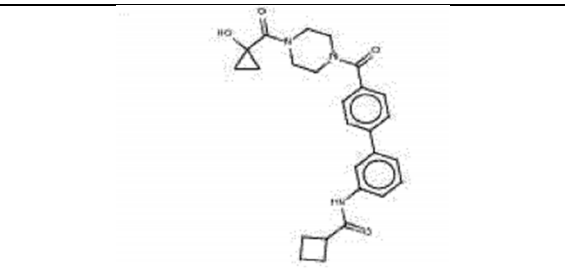
N-{3-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil}fenil}ciclopropanosulfonamida



10

15

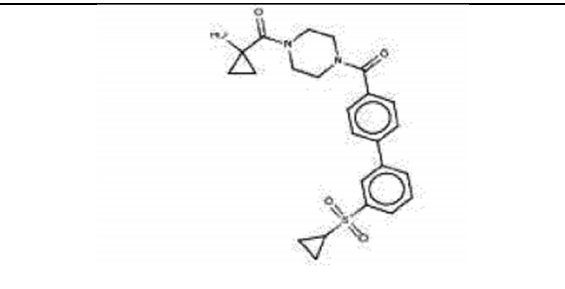
N-(3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil}fenil}ciclobutanocarboxamida



20

25

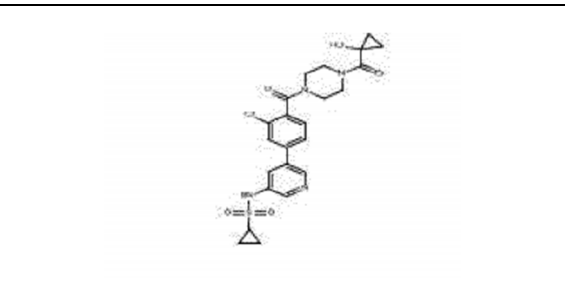
1-{{4-(4-(3(ciclopropanosulfonil)fenil}fenil)carbonil)piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol



30

35

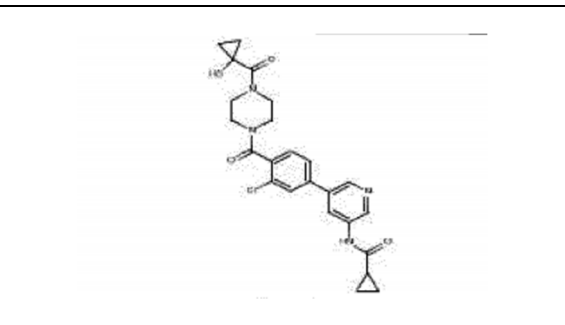
N-[5-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil}piridin-3-il]ciclopropanosulfonamida



40

45

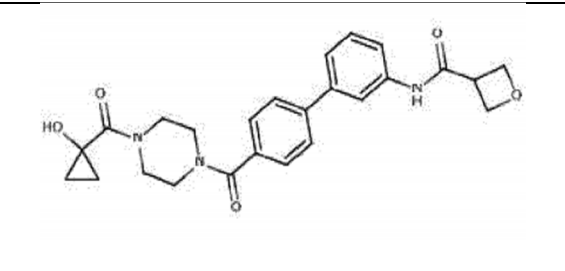
N-{5-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil}piridin-3-il}ciclopropanocarboxamida



50

55

N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil}fenil]oxetano-3-carboxamida



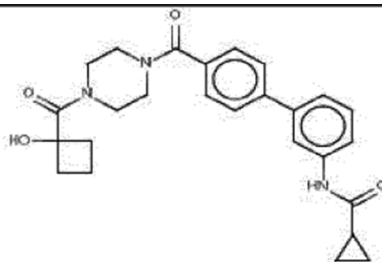
60

65

<p>5 10</p> <p>1-[[4-4-[3-(ciclopropanosulfonilfenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-((4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]fenina])carbonil)-4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazina</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[[4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[[4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil]-4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazina</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[[4-[[4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>55 60 65</p> <p>1-[[4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil]-4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazina</p>	

5

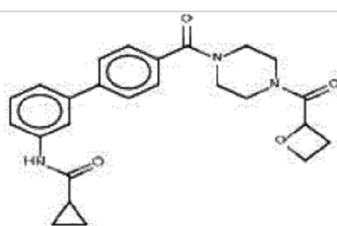
N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclobutil)carbonil]piperazi n-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropan ocarboxamida



10

15

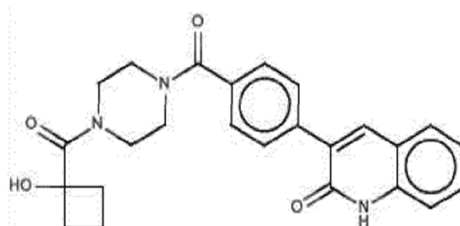
N-{3-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropan ocarboxamida



20

25

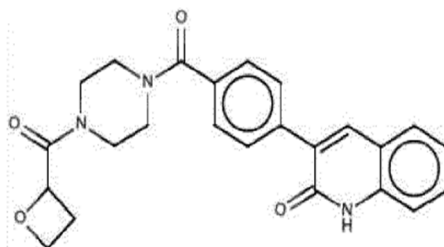
3-[4-({4-1-hidroxiciclobutil)carbonil]piperazi n-1-il)carbonil]fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona



30

35

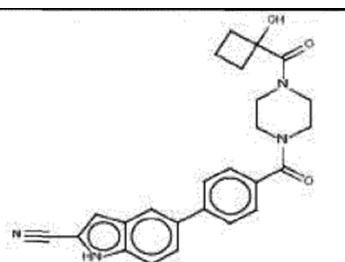
3-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona



40

45

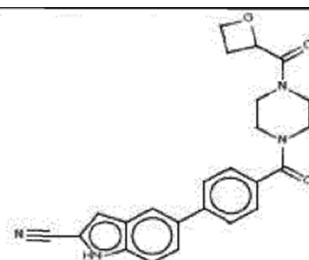
5-[4-({4-[(1-hidroxiciclobutil)carbonil]piperazi n-1-il)carbonil]fenil]-1H-indol-2-carbonitril



50

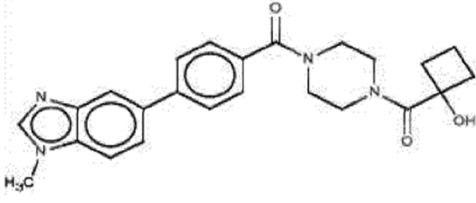
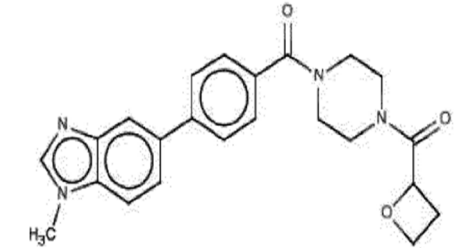
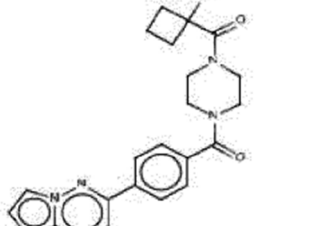
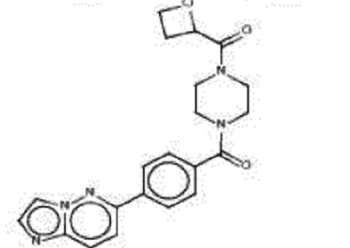
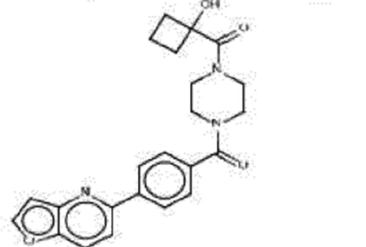
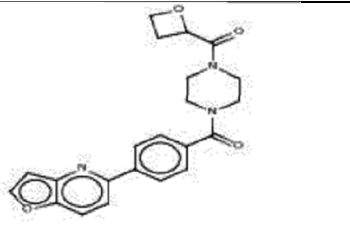
55

5-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1H-indol-2-carbonitril



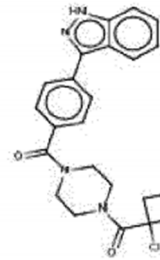
60

65

<p>5 10</p> <p>1-[(4-[(4-(metil-1H-1,3-benzodiazol-5-ilfen)]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-metil-5-[4-({4-[(oxetan-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil}fenil)-1H-1,3-benzodiazol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-((4-[(4-[imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]fenil]carbonil]-4-[(oxetan-2-il]carbonil]piperazina</p>	
<p>45 50</p> <p>1-((4-[(4-{furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[(4-{furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil]-4-[(oxetan-2-il]carbonil]piperazina</p>	

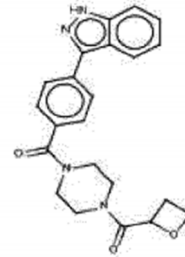
5

1-[[4-[[4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



10

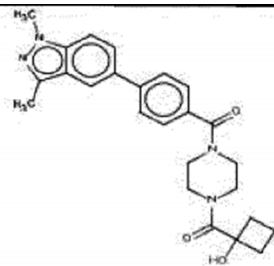
3-[4-[[4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indazol



15

20

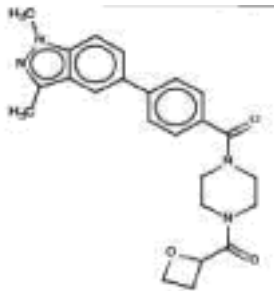
1-[[4-[[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



25

30

1,3-dimetil-5-[4-[[4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indazol

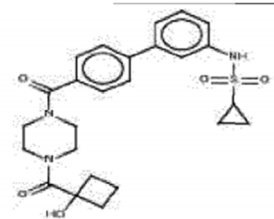


35

40

45

N-{3-[4-[[4-[(1-hidroxiciclobutil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]fenil}ciclopropan osulfonamida



50

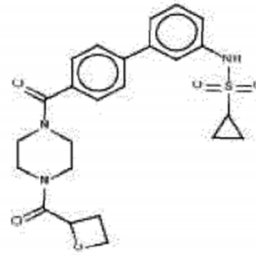
55

60

65

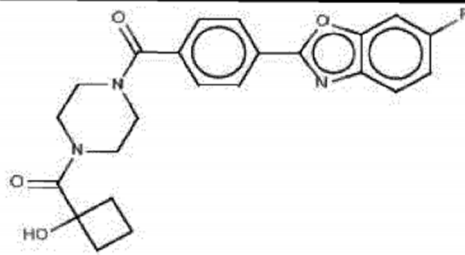
5

N-(3-[4-((4-[(oxetan-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil]ciclopropanosulfonamida



10

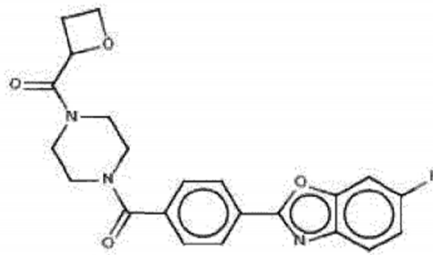
1-[(4-[(4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



15

20

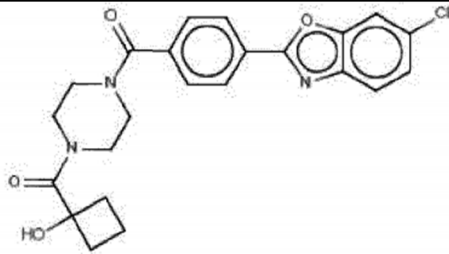
6-fluoro-2-[4-((4-[(oxetan-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]1,3-benzoxazol



25

30

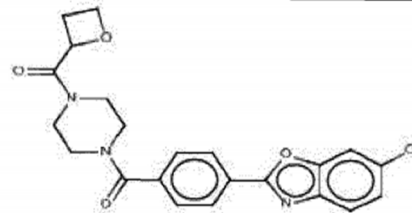
1-[(4-[(4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



35

40

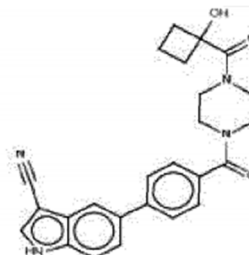
6-cloro-2-[4-((4-[(oxetan-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]-1,3-benzoxazol



45

50

5-[4-((4-[(1-hidroxiciclobutil]carbonil))piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indol-3-carbonitril



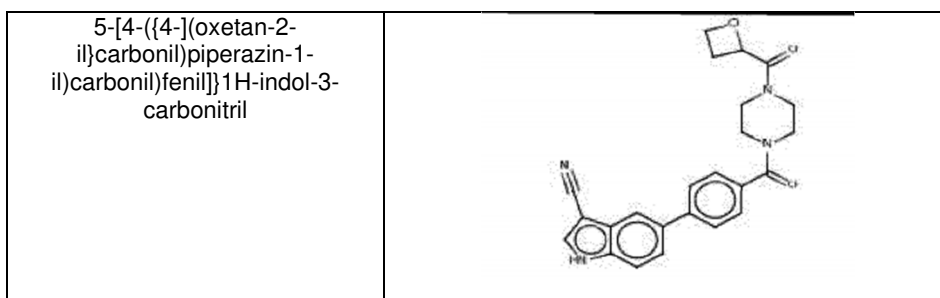
55

60

65

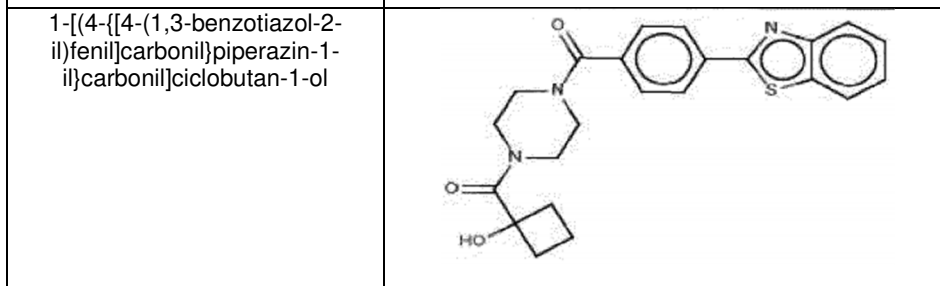
5

10



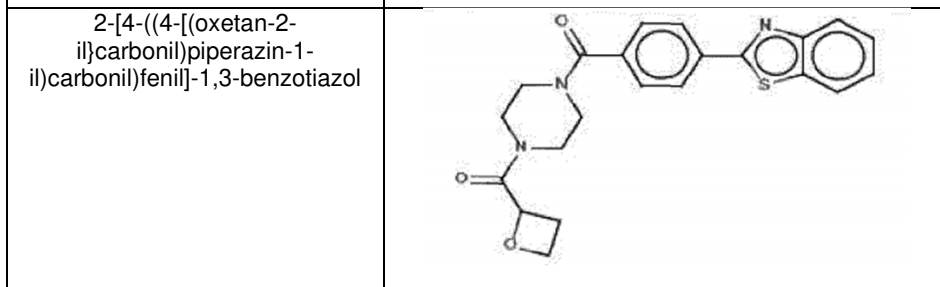
15

20



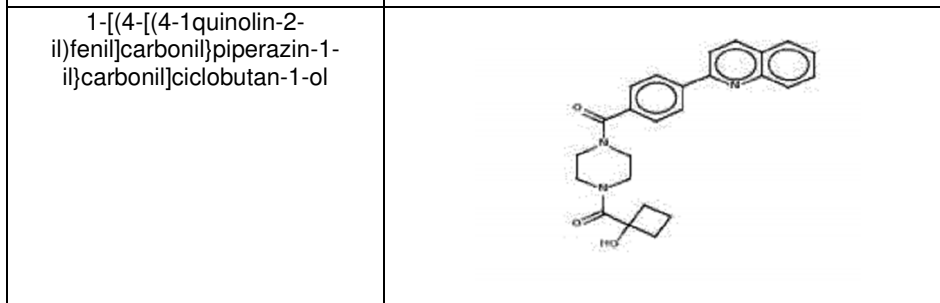
25

30



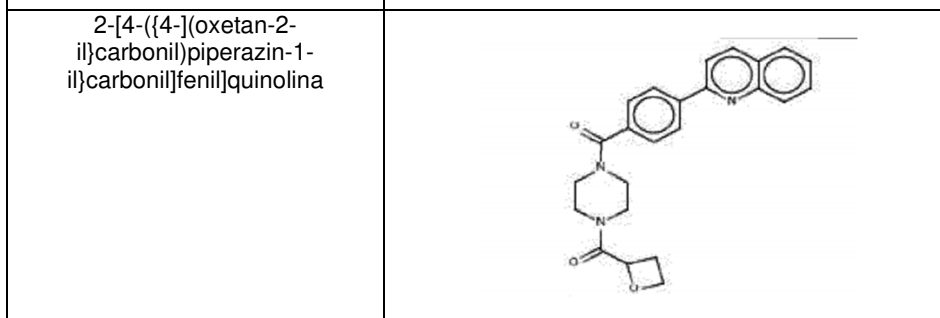
35

40



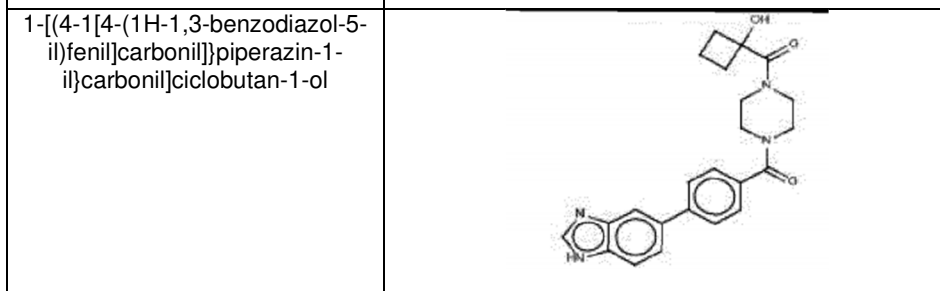
45

50



55

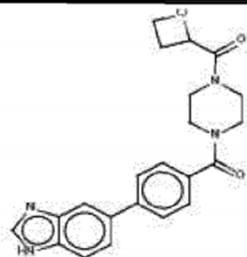
60



65

5

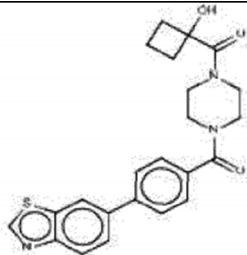
5-[4-[(4-[(oxetan-2-
il)carbonil]piperazin-1-
il)carbonil]fenil]-1H-1,3-
benzodiazol



10

15

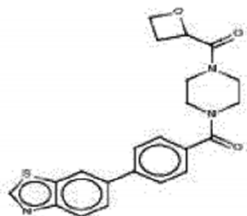
1-[4-[(4-1,3-benzotiazol-6-
il)fenil]carbonil]]piperazin-1-
il)carbonil]ciclobutan-1-ol



20

25

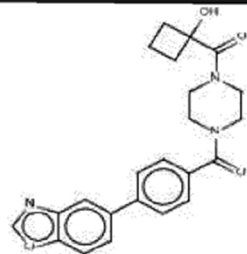
6-[4-[(4-[(oxetan-2-
il)carbonil]piperazin-1-
il)carbonil]fenil]-1,3-benzotiazol



30

35

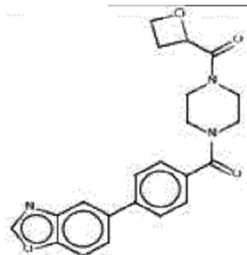
1-[4-[(4-(1,3-benzoxazol-5-
il)fenil]carbonil]]piperazin-1-
il)carbonil]ciclobutan-1-ol



40

45

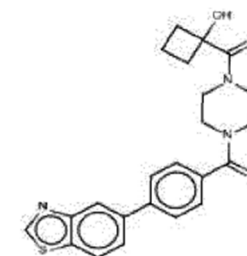
5-[4-[(4-[(oxetan-2-
il)carbonil]piperazin-1-
il)carbonil]fenil]]-1,3-benzoxazol



50

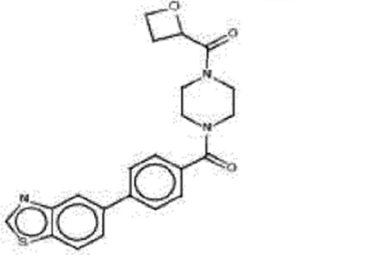
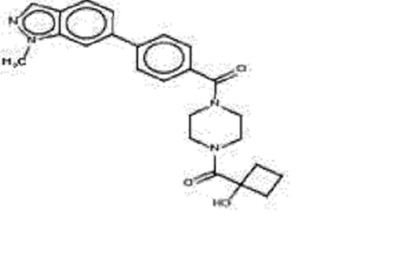
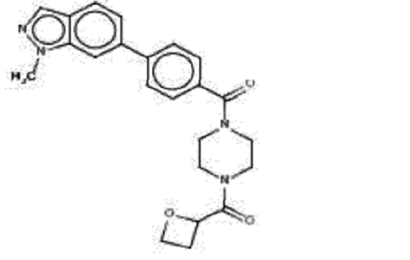
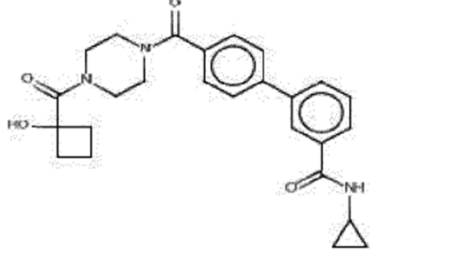
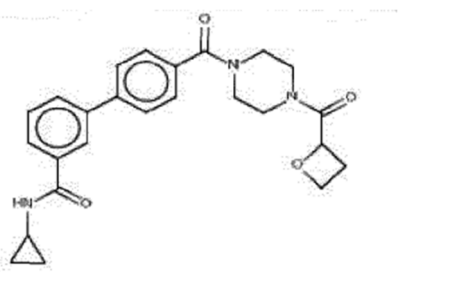
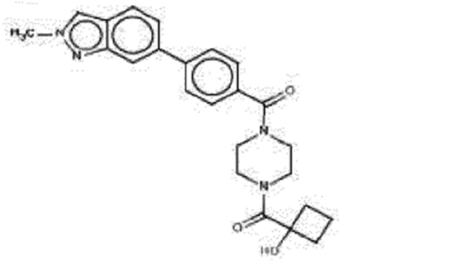
55

1-[4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-
il)fenil]carbonil]]piperazin-1-
il)carbonil]ciclobutan-1-ol



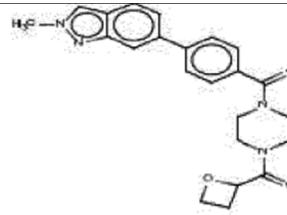
60

65

<p>5-4-[(4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1,3-benzotiazol</p>	
<p>1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	
<p>1-metil-6-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1H-indazol</p>	
<p>N-ciclopropil-3-[4-({4-[(1-hidroxiciclobutil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]benzamida</p>	
<p>N-ciclopropil-3-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazina-1-il)carbonil]fenil]benzamida</p>	
<p>1-[(4-[(4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-ol</p>	

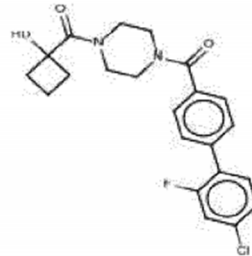
5

2-metil-6-[4-({4-[(oxetan-2-
añobonil]piperazin-1-
il]carbonil]fenil-2H-indazol



10

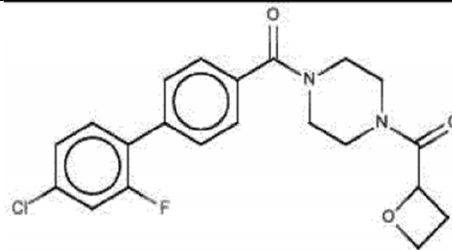
1-[(4-{[4-(4-cloro-2-
fluorofenil]fenil]carbonil]piperazi
n-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



15

20

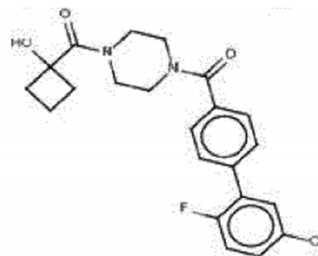
1-[(4-{[4-(4-cloro-2-
fluorofenina]fenil]carbonil}-4-
[(oxetan-2-il]carbonil]piperazina



25

30

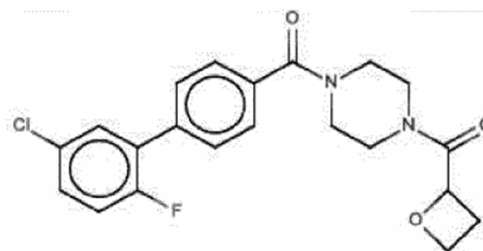
1-[(4-{[4-(4-5-cloro-2-
fluorofenol]fenil]carbonil]piperazi
n-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol



35

40

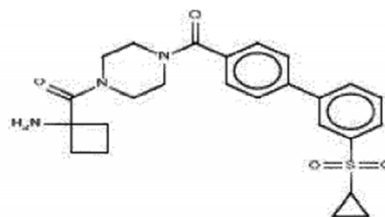
1-[(4-{[4-(4-5-cloro-2-
fluorofenol]fenil]carbonil]-4-
[(oxetan-2-il]carbonil]piperazina



45

50

1-[(4-({4-[3-
(ciclopropanosulfonil)fenil]fenil}c
arbonil])piperazin-1-
il]carbonil]ciclobutan-1-amina



55

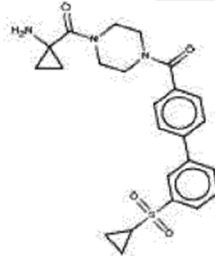
60

65

5

10

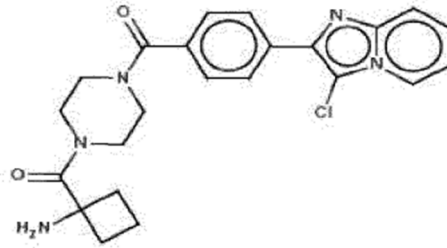
1-[[4-[(4-[3-(ciclopropanosulfonilfenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-amina



15

20

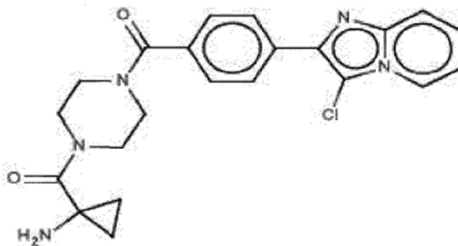
1-[(4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonato]]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-amina



25

30

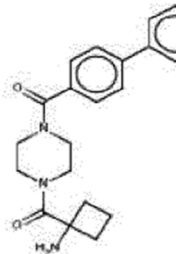
1-[(4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-amina



35

40

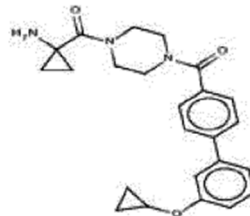
1-[(4-[(4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-amina



45

50

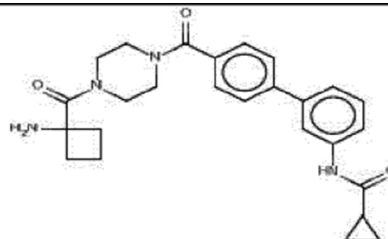
1-[(4-[(4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-amina



55

60

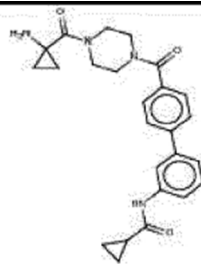
N-{3-4-((4-[(1-aminociclobutil]carbonil)piperazina-1-il]carbonil]fenil]fenil]ciclopropano carboxamida



65

5

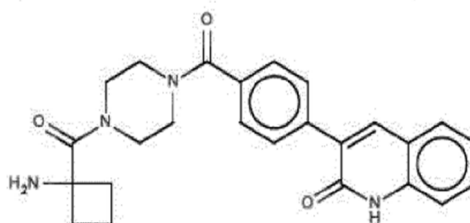
N-{3-[4-({4-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil}fenil]fenil}ciclopropano-carboxamida



10

15

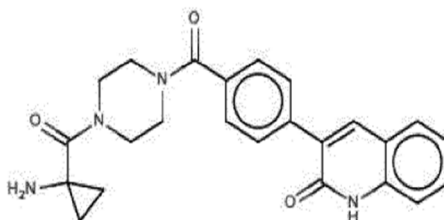
3-[4-({4-[(1-aminociclobutil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil}fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona



20

25

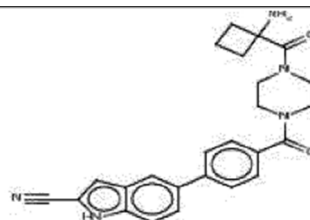
3-[4-({4-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil}fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona



30

35

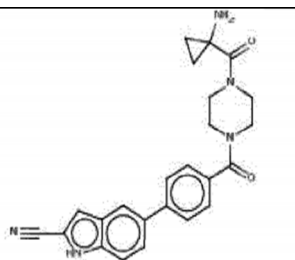
5-[4-({4-[(1-aminociclobutil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil}fenil]-1H-indol-2-carbonitril



40

45

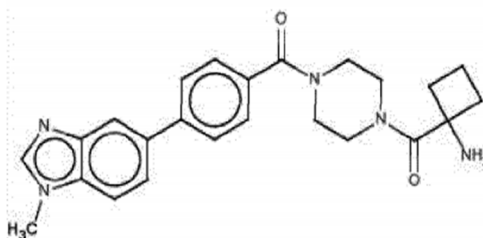
5-[4-({4-1-aminociclopropil}carbonil]piperazina-1-il)carbonil}fenil]-1H-indol-2-carbonitril



50

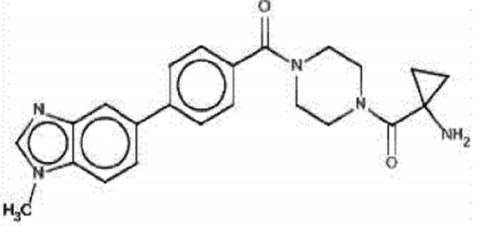
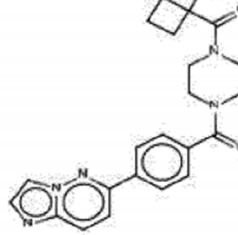
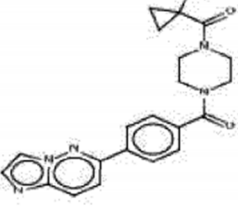
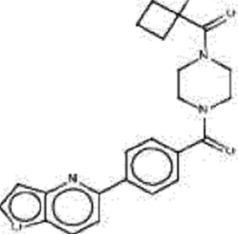
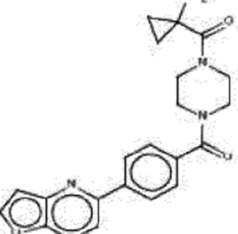
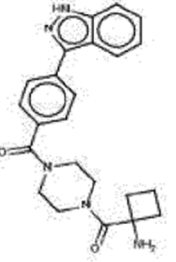
55

1-({4-({4-1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il}fenil)carbonil}piperazina-1-il)carbonil}ciclobutan-1-amina



60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-([4-([4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-amina</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-([4-([4-[imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclobutan-1-amina</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-([4-([4-[imidazo[1,2-b]piridazin-6-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-amina</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-([4-([4-[furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclobutan-1-amina</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-([4-([4-[furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-amina</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-([4-([4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclobutan-1-amina</p>	

5

10

15

20

25

30

35

40

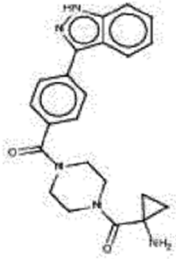
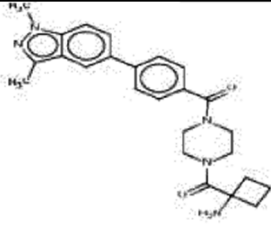
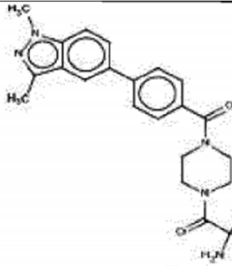
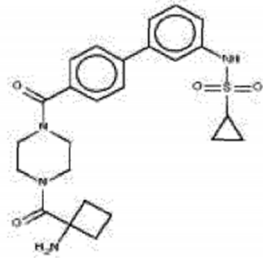
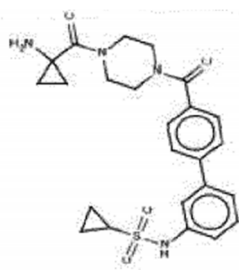
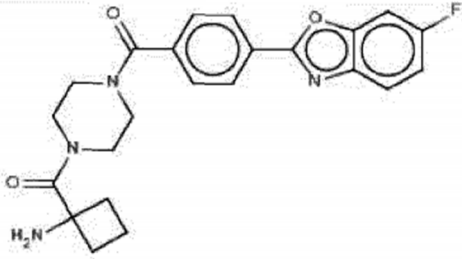
45

50

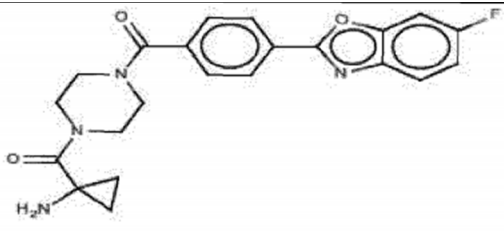
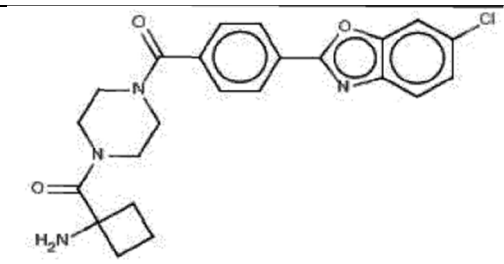
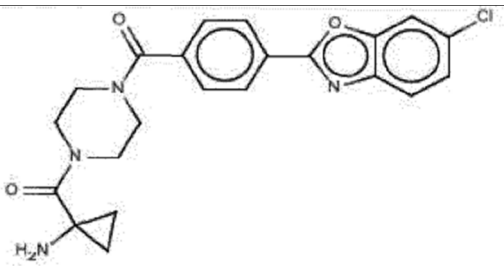
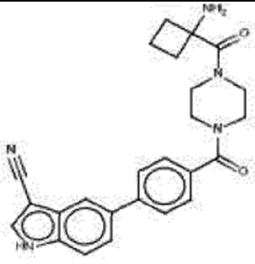
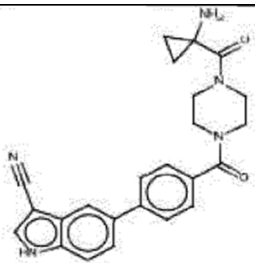
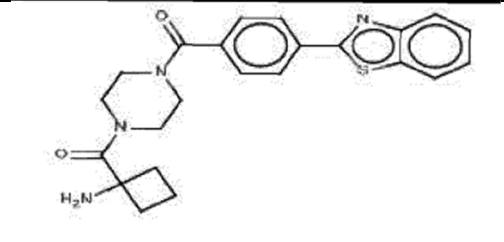
55

60

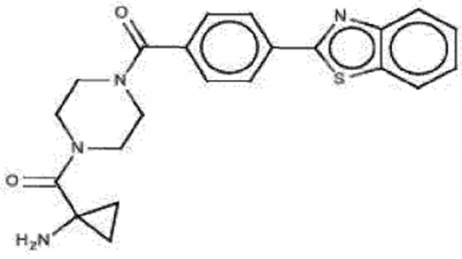
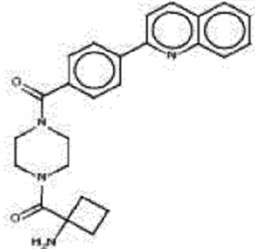
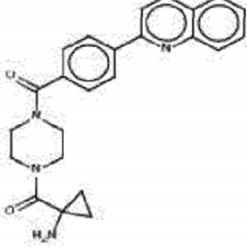
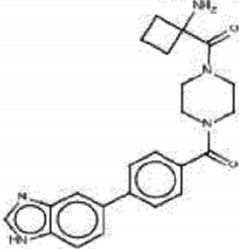
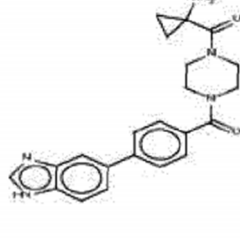
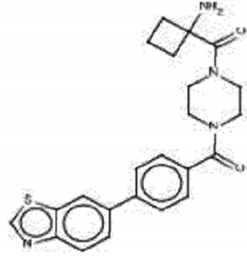
65

<p>1-[(4-{[4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>N-[3-[4-({4-[(1-aminociclobutyl)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropanosulfonamida</p>	
<p>N-[3-[4-({4-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropanosulfonamida</p>	
<p>1-[(4-{[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

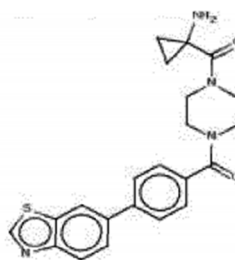
<p>1-[(4-{[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>5-[4-({[4-(1-aminociclobutill)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1H-indol-3-carbonitril</p>	
<p>5-[4-({[4-(1-aminociclopropil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil]fenil]-1H-indol-3-carbonitrilo</p>	
<p>1-[(4-{[4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]carbonil}piperazina-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	

65

<p>5 10 15</p> <p>1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>20 25</p> <p>1-[(4-[(4-(quinolin-2-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	
<p>30 35</p> <p>1-[(4-[(4-(quinolin-2-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>40 45</p> <p>1-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	
<p>50 55</p> <p>1-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>60 65</p> <p>1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	

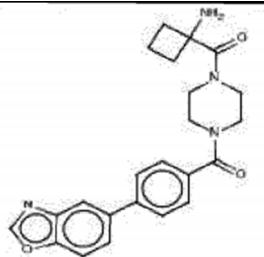
5

1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina



10

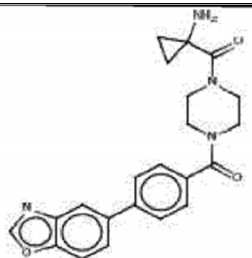
1-[(4-[(4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina



15

20

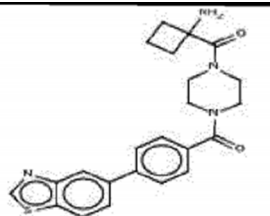
1-[(4-[(4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina



25

30

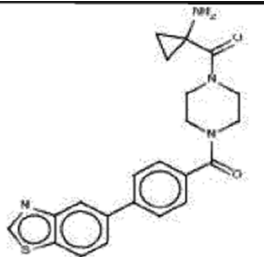
1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina



35

40

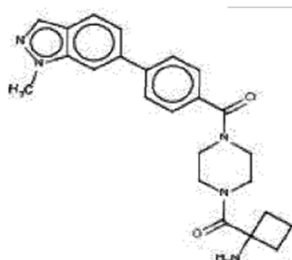
1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina



45

50

1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina

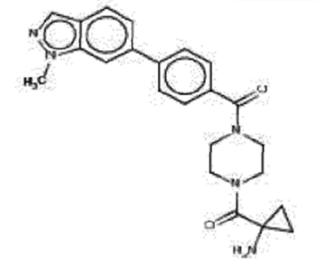
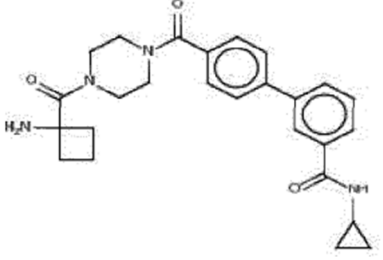
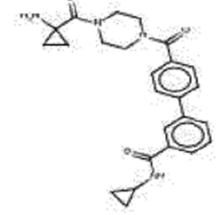
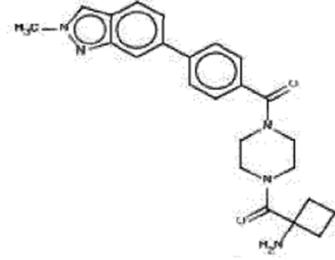
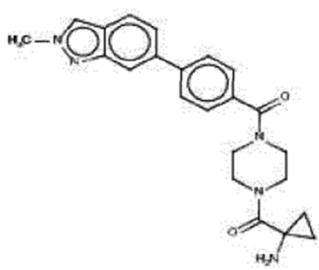
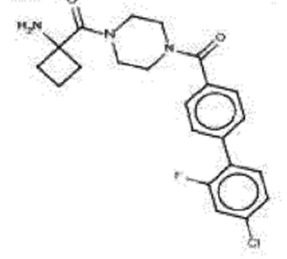


55

60

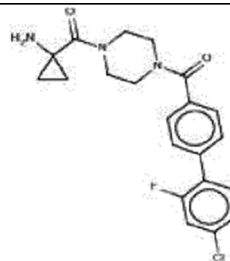
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>1-[(4-{[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>3-[4-(4-{(1-aminociclobutil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-N-ciclopropilbenzamida</p>	
<p>3-[4-({4-[(1-aminociclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-N-ciclopropilbenzamida</p>	
<p>1-[(4-{[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>1-[(4-{[4-(4-cloro-2-fluorofenina)]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	

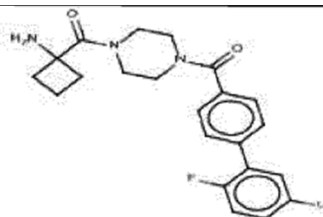
5

1-((4-[[4-(4-cloro-2-fluorofenina)]fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina



10

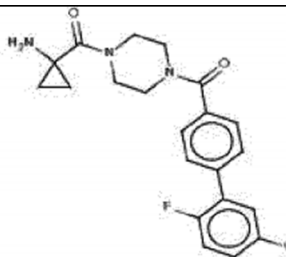
1-[(4-[[4-(5-cloro-2-fluorofenina)]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclobutan-1-amina



15

20

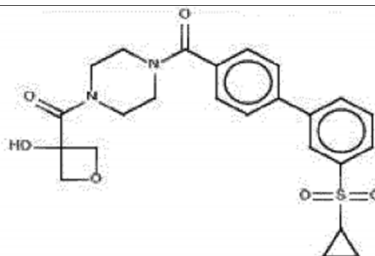
1-[(4-[[4-(5-cloro-2-fluorofenil]fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]ciclopropan-1-amina



25

30

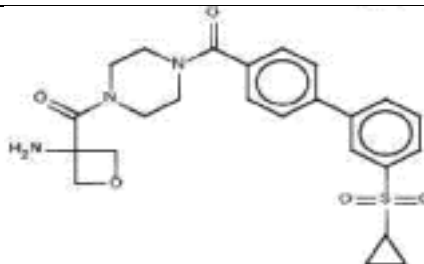
3-((4-[[4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]oxetan-3-ol



35

40

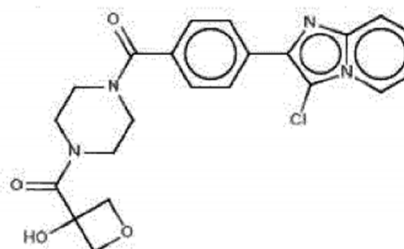
3-((4-[[4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]oxetan-3-amina



45

50

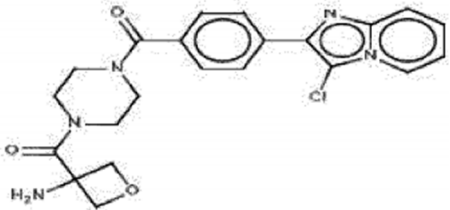
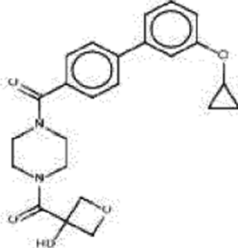
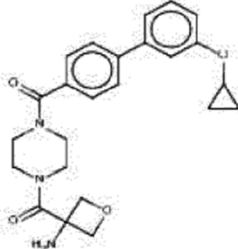
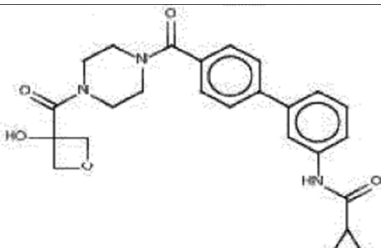
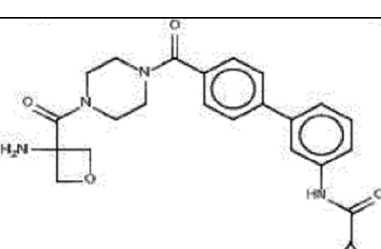
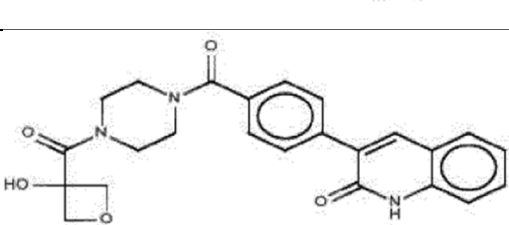
3-((4-[[4-[3-cloroimidazol-1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]oxetan-3-ol



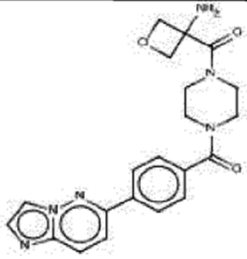
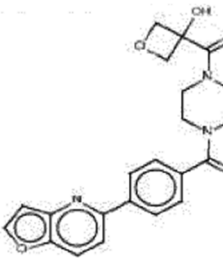
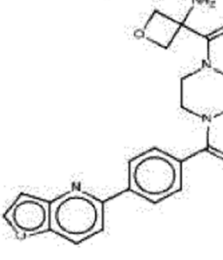
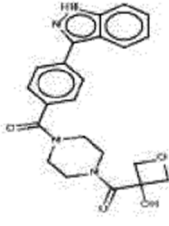
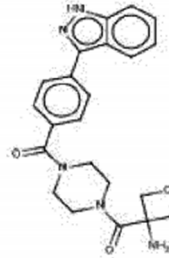
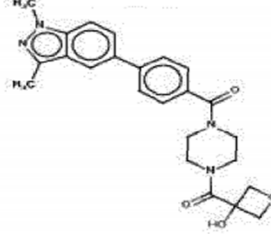
55

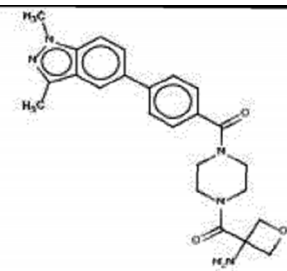
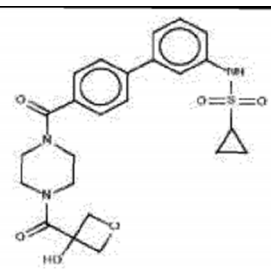
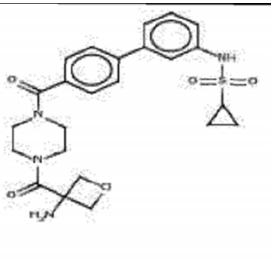
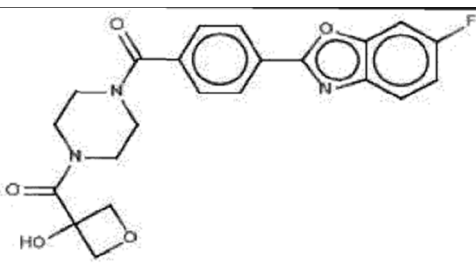
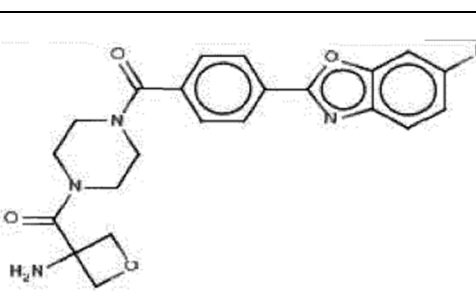
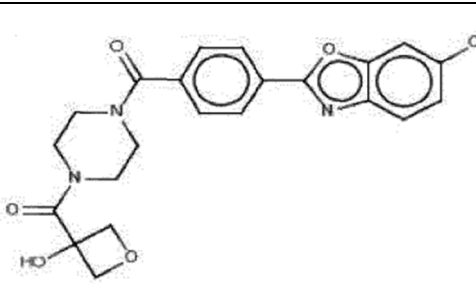
60

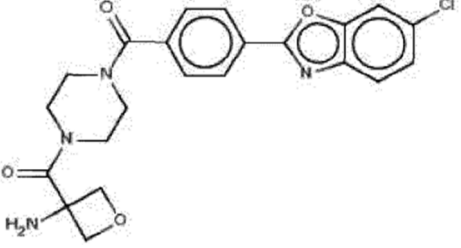
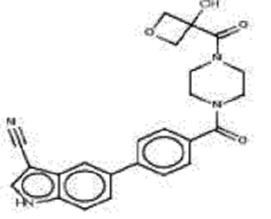
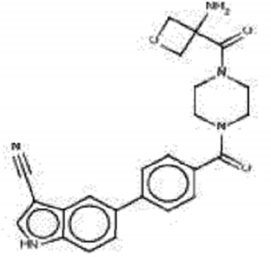
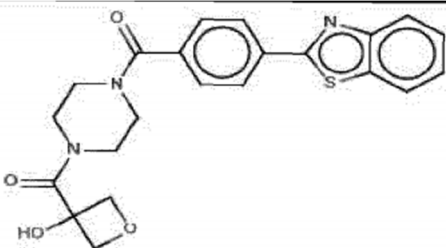
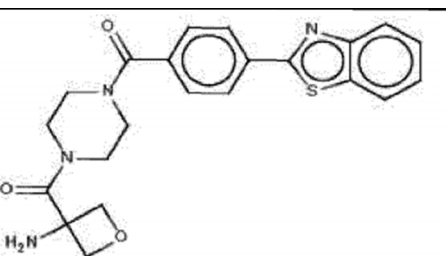
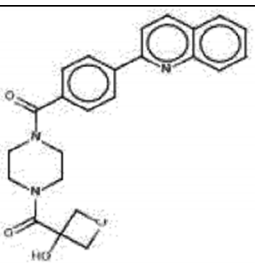
65

<p>5 10</p> <p>3-({4-[(4-[3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>15 20</p> <p>3-[4-[(4-3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>3-[4-[(4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>35 40</p> <p>N-(3-[4-[(4-[(3-hidroxioxetan-3-il]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]fenil]ciclopropanocarboxamida</p>	
<p>45 50</p> <p>N-(3-[4-[(4-[(3-aminoxetan-3-il]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]fenil]ciclopropanocarboxamida</p>	
<p>55 60</p> <p>3-[4-[(4-[(3-hidroxioxetan-3-il]carbonil]piperazin-1-il}carbonil]fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona</p>	

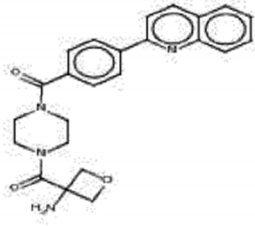
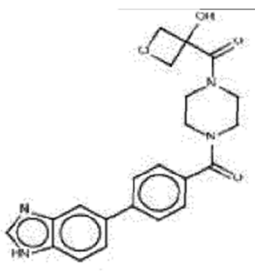
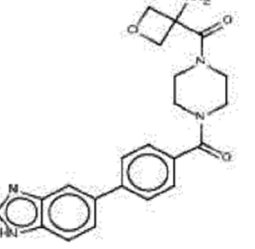
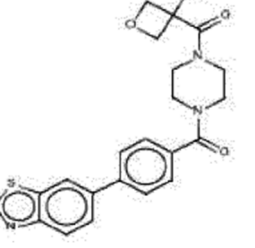
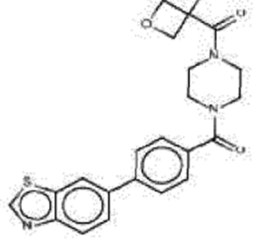
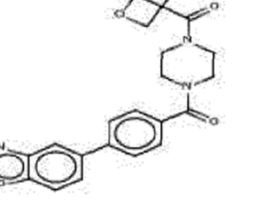
<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>3-(4-((4-[(3-aminoxetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1,2-dihidroquimolin-2-ona</p>	
<p>5-[(4-((4-[(3-hidroxioxetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1H-indol-2-carbonitril</p>	
<p>5-[(4-((4-[(3-aminoxetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil)-1H-indol-2-carbonitrilo</p>	
<p>3-(4-[[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil])piperazin-1-il)carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>3-[(4-[[4-(1-metil-1H-1,3-benzadiazol-5-il)fenil]carbonil])piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>3-((4-[(4-[imidazo]1,2-b)piridazin-6-il)fenil]carbonil) piperazin-1-il)carbonil)oxetan-3-ol</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>3-((4-[(4-[imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>3-((4-[(4-[furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>3-((4-[(4-[furo[3,2-b]piridin-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>3-[(4-[(4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>3-[(4-[(4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-ol</p>	

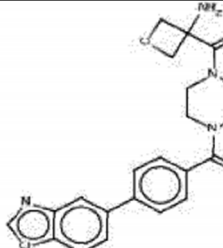
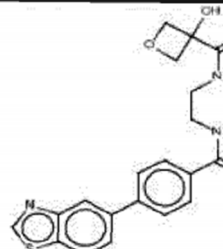
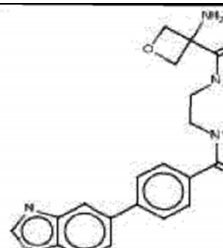
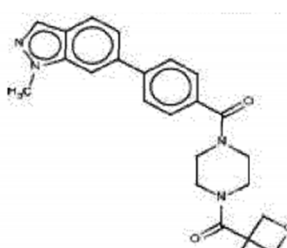
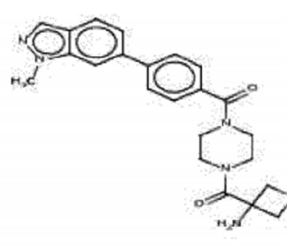
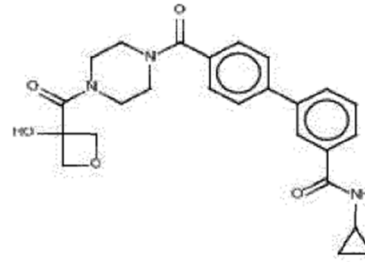
<p>5 10</p> <p>3-[(4-{[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-4-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>15 20</p> <p>NN-[3-[4-({4-[(3-hidroxi)oxetan-3-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropan osulfonamida</p>	
<p>25 30</p> <p>N-[3-[4-({4-[(3-amino)oxetan-3-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclopropan osulfonamida</p>	
<p>35 40</p> <p>3-[(4-{[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>3-[(4-{[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]xetan-3-amina</p>	
<p>55 60 65</p> <p>3-[(4-{[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-ol</p>	

<p>5</p> <p>3-[4-{4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil}carbonil]piperazina-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>15</p> <p>5-[4-((4-[(3-idroxioksetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1H-indol-3-carbonitril</p>	
<p>25</p> <p>5-[4-[(4-[(3-aminooksetan-3-il)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1H-indol-3-carbonitril</p>	
<p>35</p> <p>3-[4-{4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil}carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oksetan-3-ol</p>	
<p>45</p> <p>3-[4-{4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil}carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oksetan-3-amina</p>	
<p>55</p> <p>3-[4-{4-(quinolin-2-il)fenil}carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oksetan-3-ol</p>	

65

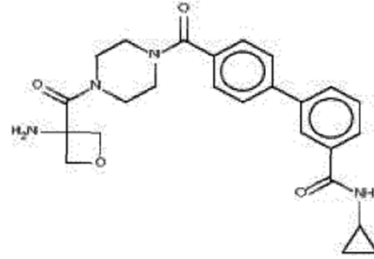
<p>5 10</p> <p>3-[(4-[[4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>15 20</p> <p>3-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>3-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>35 40</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]oxetan-3-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil-arbonato)]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina</p>	
<p>55 60</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil)]piperazin-1-il]carbonil]oxetan-3-ol</p>	

65

<p>5 10</p> <p>3-[(4-[4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>15 20</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil)piperazina-1-il]carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>3-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>35 40</p> <p>3-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)oxetan-3-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>3-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil)piperazina-1-il]carbonil)oxetan-3-amina</p>	
<p>55 60 65</p> <p>N-ciclopropil-3-[(4-[(3-hidroxioxetan-3-il)carbonil)piperazina-1-il]carbonil)fenil]benzamida</p>	

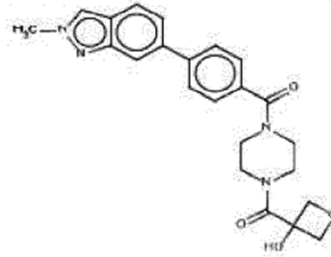
5

3-[4-((4-(3-aminooxetan-3-il)carbonil)piperazin-1-il)carbonil)fenil]-N-ciclopropilbenzamida



10

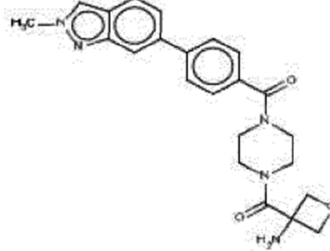
3-[4-[[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-ol



15

20

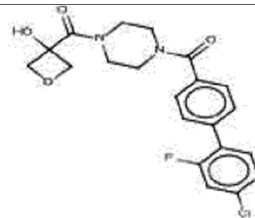
3-[4-[[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina



25

30

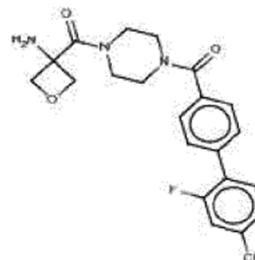
3-((4-[[4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil)oxetan-3-ol



35

40

3-[4-[[4-[[4-(4-cloro-2-fluorofenina)]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-amina

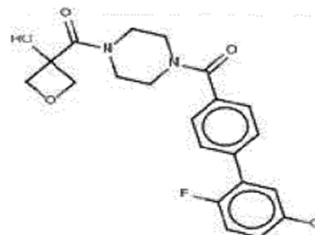


45

50

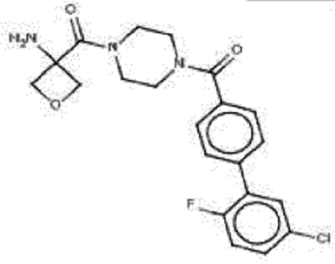
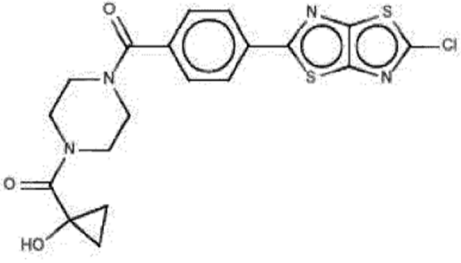
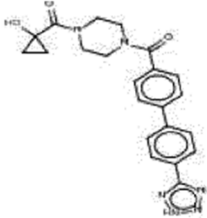
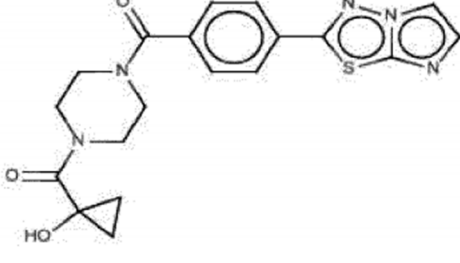
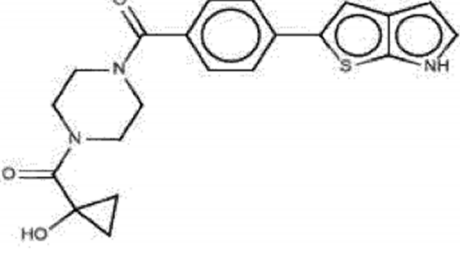
55

3-[4-[[4-[[4-(5-cloro-2-fluorofenol)]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]oxetan-3-ol



60

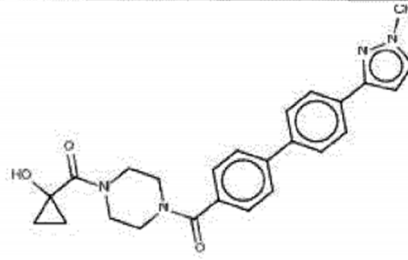
65

<p>5 10 15</p> <p>3-[(4-[(4-(5-cloro-2-fluorofenil)fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ioxetan-3-amina</p>	
<p>20 25</p> <p>1-({4-(4-[5-cloro-[1,3]tiazolo[5,4-d][1,3]tiazol-2-il}fenil)carbonil]piperazina-1-il)carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30 35</p> <p>1-[[4-((4-[4-(2H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)fenil]fenil)carbonil))piperazin-1-il]carbonil]cvcloprepan-1-ol</p>	
<p>40 45</p> <p>1-({4-[(4-[imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazol-2-il}fenil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55 60</p> <p>1-({4-[(4-[6H-tieno[2,3-b]pirrol-2-il}fenil)carbonil]piperazin-1-il)Carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-({4-[(4-(4H-tieno[3,2-b]pirrol-3-il)fenil]carbonil)piperazina-1-il]carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	<p>The structure shows a cyclopropane ring with a hydroxyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a piperazine ring, which is further connected to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a 4H-tieno[3,2-b]pirrol-3-yl group.</p>
<p>2-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)fenil]-3H-pirrolizin-3-ona</p>	<p>The structure features a 3H-pirrolizin-3-one ring system connected to a phenyl ring. This phenyl ring is linked to a piperazine ring, which is substituted with a 1-hydroxycyclopropyl carbonyl group.</p>
<p>6-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)fenil]-3H-pirrolizina-3-ona</p>	<p>The structure shows a 3H-pirrolizina-3-one ring system connected to a phenyl ring. This phenyl ring is linked to a piperazine ring, which is substituted with a 1-hydroxycyclopropyl carbonyl group.</p>
<p>1-[(4-[(4-(1-metanosulfonyl)-1H-indo)6-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	<p>The structure consists of a cyclopropane ring with a hydroxyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a piperazine ring, which is further connected to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a 4-(1-metanosulfonyl)-1H-indo-6-yl group.</p>
<p>1-[[4-[(4-[(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]fenil)]carbonil)piperazin-1-il]carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	<p>The structure shows a cyclopropane ring with a hydroxyl group and a carbonyl group. The carbonyl group is connected to a piperazine ring, which is further connected to a phenyl ring. This phenyl ring is substituted with a 4-(1-metil-1H-pirazol-5-yl)phenyl group.</p>

5

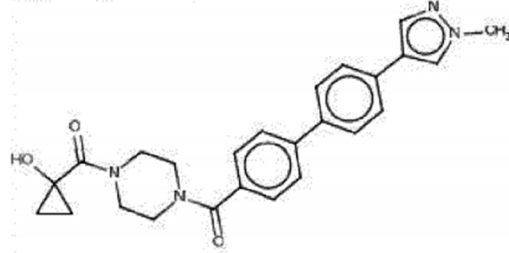
1-[[4-[[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilifenil)fenil]]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

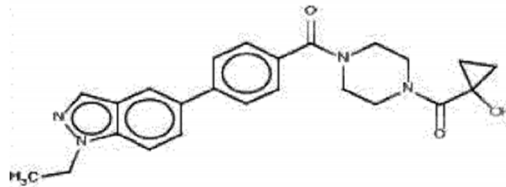
1-[[4-[[4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]fenil]]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

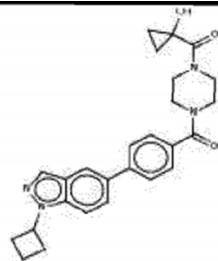
1-((4-[[4-(1-metil-1H-indazol-5-ilo)fenil]carbonil]]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

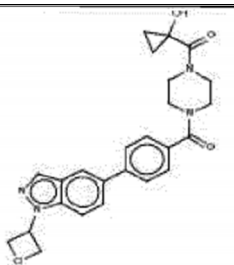
1-[[4-[[4-(1-ciclobutil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

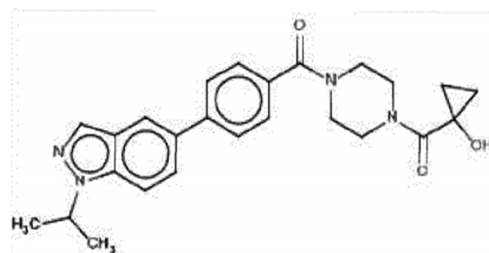
1-[[4-[[4-[1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-5-il]fenil]]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



50

55

1-[[4-[[4-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]fenil]]carbonil]]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol

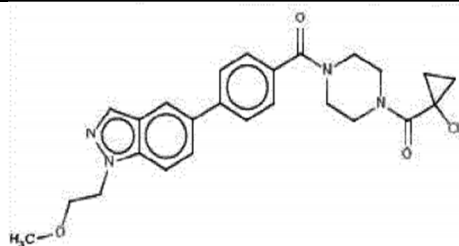


60

65

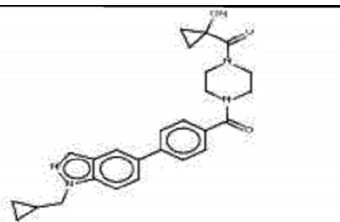
5

1-[[4-[[4-[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



10

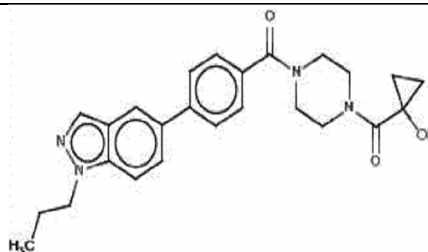
1-[[4-[[4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

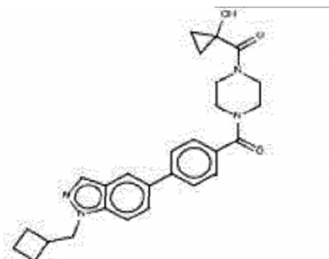
1-[[4-[[4-[1-(propil-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

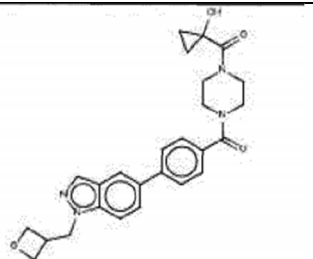
1-[[4-[[4-[1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

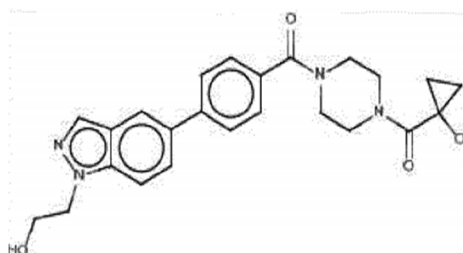
1-[[4-[[4-[1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



45

50

1-[[4-[[4-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol

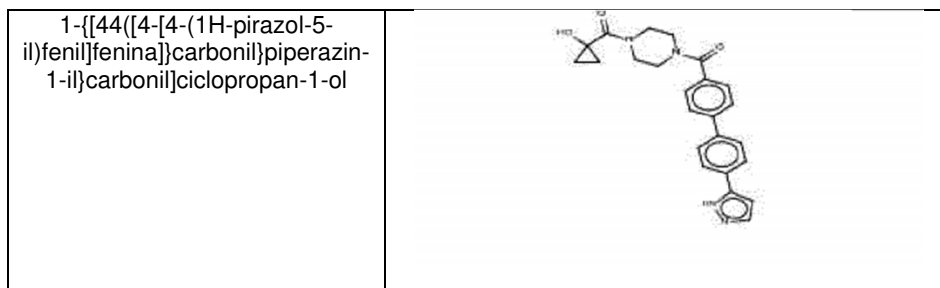


55

60

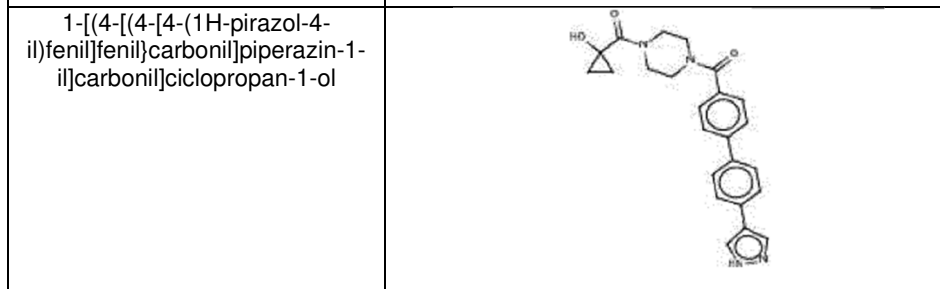
65

5



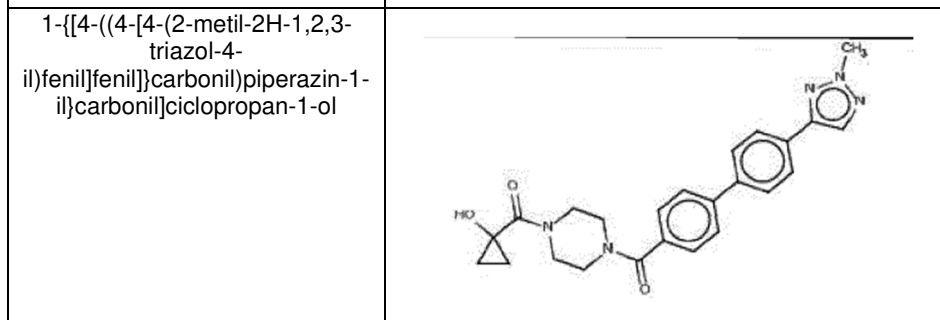
10

15



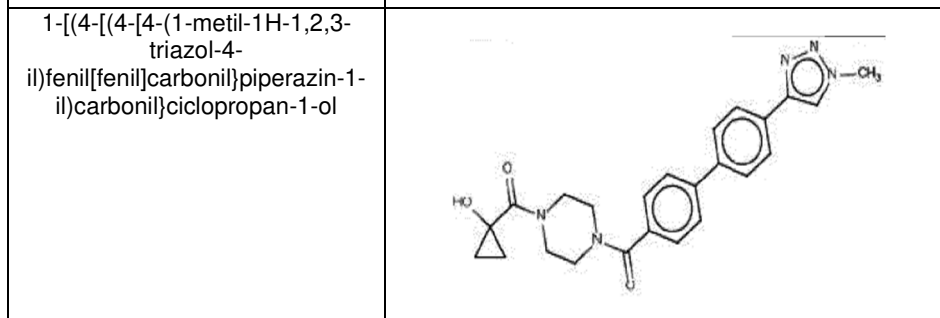
20

25



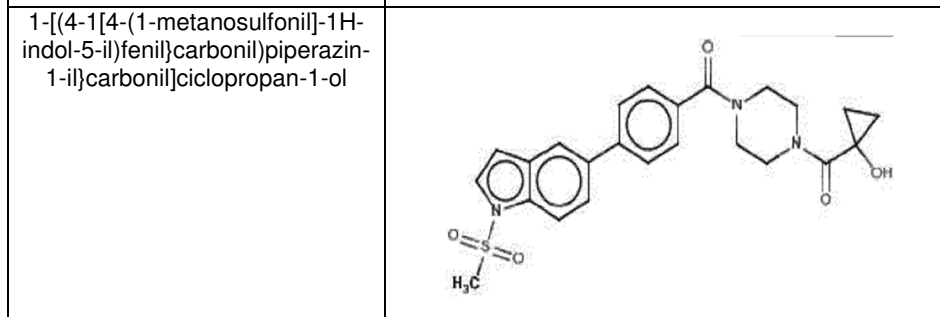
30

35



40

45

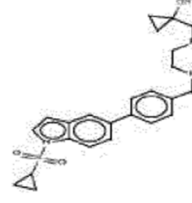
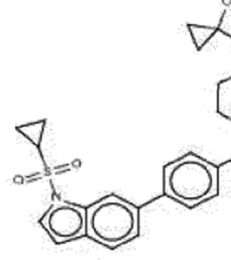
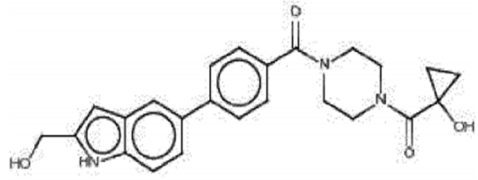
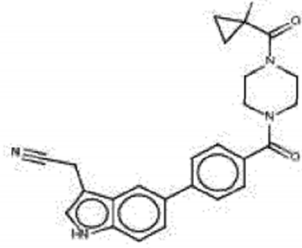
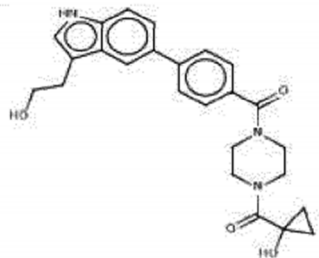
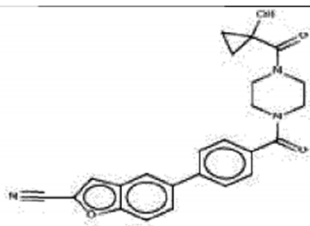


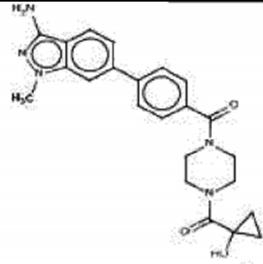
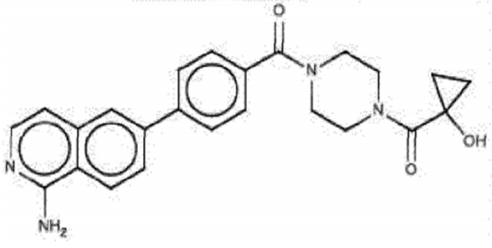
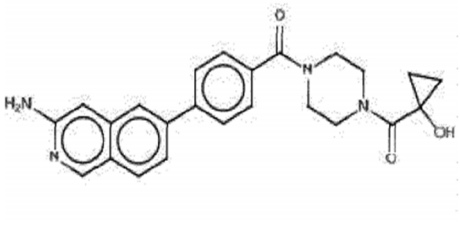
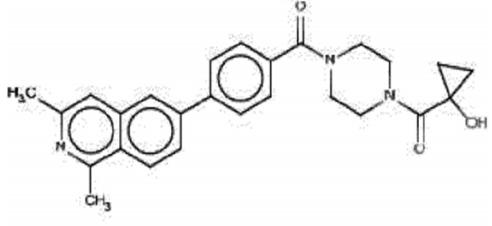
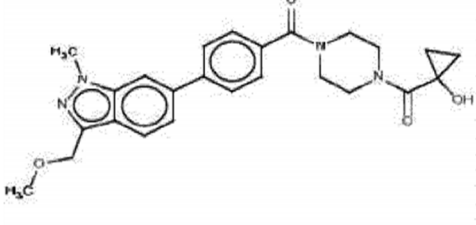
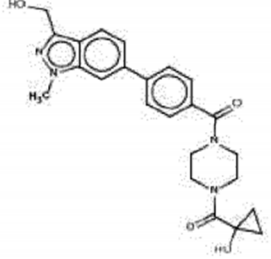
50

55

60

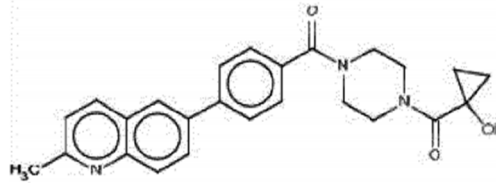
65

<p>5</p> <p>1-[[4-[[4-[1-(ciclopropanosulfonil)]-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>10</p> <p>15</p> <p>1-[[4-[[4-[1-(ciclopropanosulfonil)]-1H-indol-6-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>20</p> <p>25</p> <p>1-[[4-4-[2-(hidroximetil)-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>2-[5-[4-[[4-[[1-(hidroxiciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indol-3-il]acetonitrilo</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-[[4-[[4-[3-(2-hidroxietil)-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>5-[4-[[4-[[1-(hidroxiciclopropilcarbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1-benzofurano-2-carbonitril</p>	

<p>5 10</p> <p>1-[(4-[(4-(3-amino-1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[(4-[(4-(1-aminoisoquinolin-6-il)fenil)carbonil])piperazina-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-[(4-(3-aminoisoquinolin-6-il)fenil)carbonil])piperazina-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(4-[(4-(1,3-dimetilisoquinolin-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(4-[(4-(3-(metoximetil)-1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[(4-[(4-(3-(hidroximetil)-1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

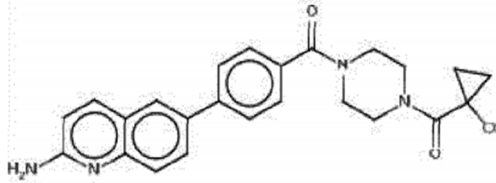
1-[(4-[(4-(2-metilquinolin-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

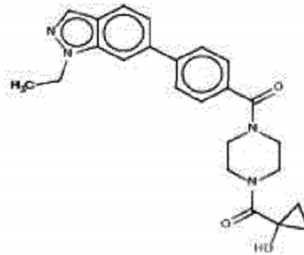
1-[(4-[(4-(2-aminoquinolin-6-il)fenil)carbonil])piperazina-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

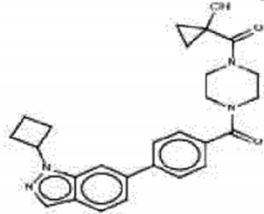
1-[(4-[(4-(1-ety)-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

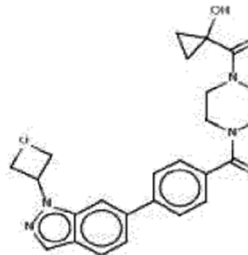
1-[(4-[(4-(ciclobutil-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

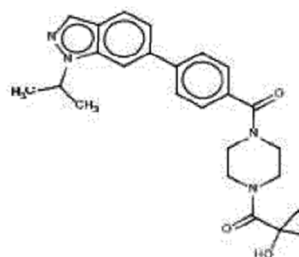
1-[(4-[(4-(1-(oxetan-3-il)-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



50

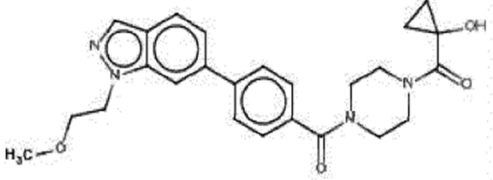
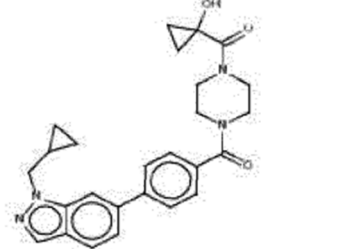
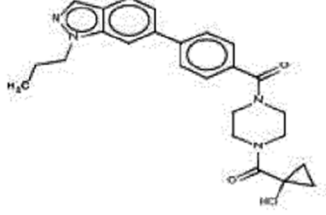
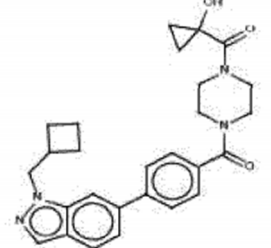
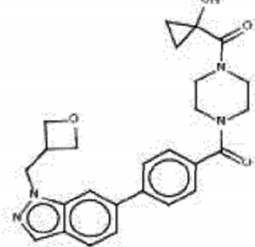
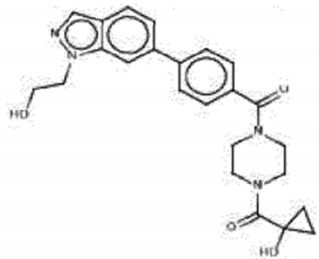
55

1-[(4-[(4-(1-(propan-2-il)-1H-indazol-6-il)fenil)carbonil])piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol

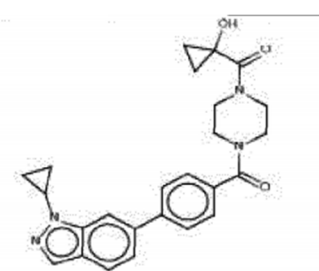
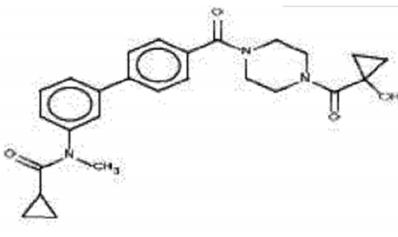
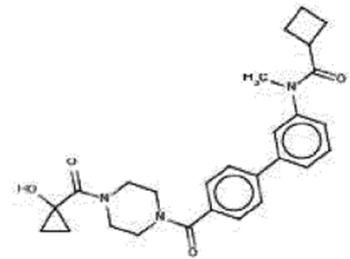
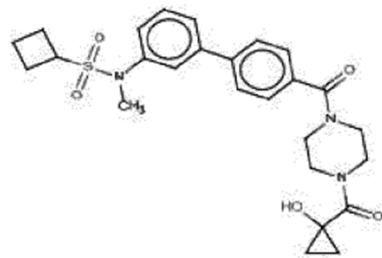
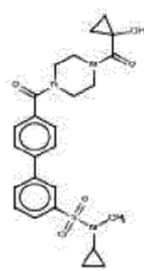


60

65

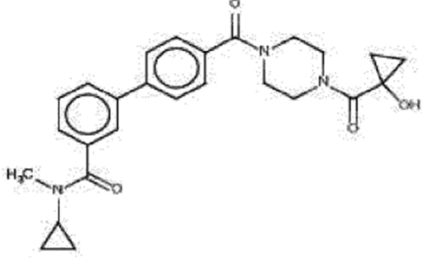
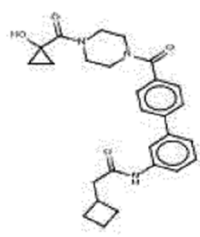
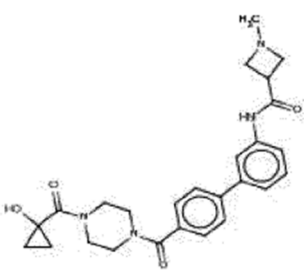
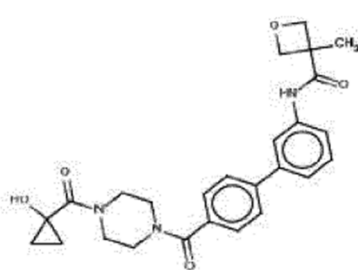
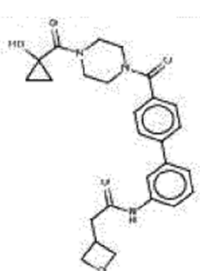
<p>5 10</p> <p>1-[(4-((4-[1-(2-metoxietil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[[4-((4-[1-(ciclopropilmetil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(4-((4-[1-(1-propil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[[4-((4-[1-(ciclobutilmetil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-((4-((4-[1-(oxetan-3-ilmetil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55 60</p> <p>1-[[4-((4-[1-(2-hidroxietil)-1H-indazol-6-il]fenil))carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-((4-([4-(1-ciclopropil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>N-(3-(4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil)-N-metilciclopropanocarboxamida</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil}-N-metiletilbutanocarboxamida</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil}-N-metilciclobutanosulfonamida</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>N-ciclopropil-3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]-N-metilbenceno-1-sulfonamida</p>	

60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>N-ciclopropil-3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-N-metilbenzamida</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>2-ciclobutil-N-[3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]acetamida</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>N-(3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil)-1-metilazetidina-3-carboxamida</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>N-[3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenina]-3-meetiloxetano-3-carboxamida</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>N-(3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenina))-2-(oxetan-3-il)acetamida</p>	

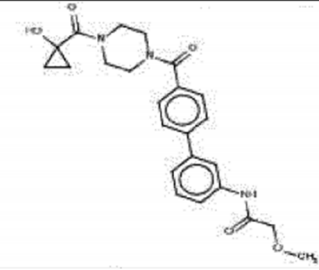
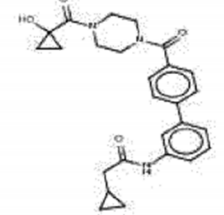
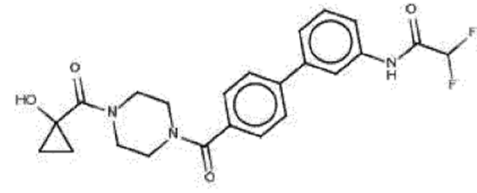
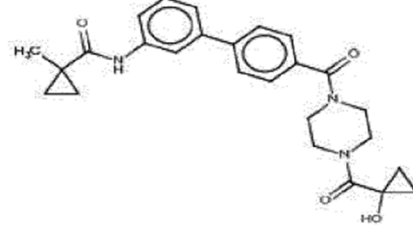
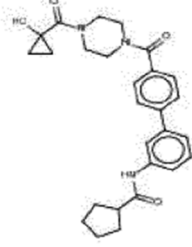
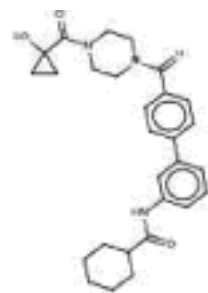
60

65

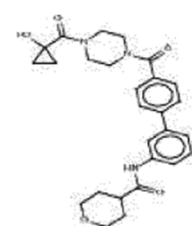
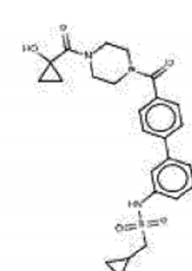
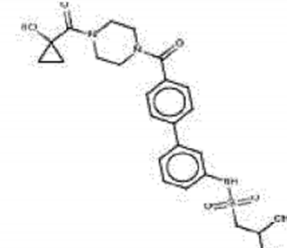
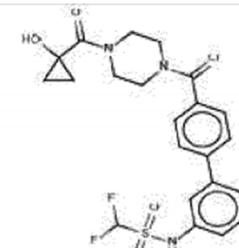
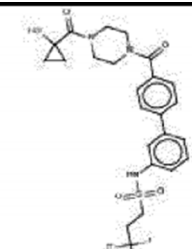
<p>5 10</p> <p>3-fluoro-N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]ciclobutano-1-carboxamida</p>	
<p>15 20</p> <p>3-etil-N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]oxetano-3-carboxamida</p>	
<p>25 30</p> <p>N-(3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]propanamida</p>	
<p>35 40</p> <p>N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]-2-metilpropanamida</p>	
<p>45 50 55</p> <p>N-[3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]butanamida</p>	

60

65

<p>5</p> <p>N-[3-(4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil)fenil]-2-metoxiacetamida</p>	
<p>15</p> <p>2-ciclopropil-N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil)acetamida</p>	
<p>25</p> <p>2,2-difluoro-N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil)acetamida</p>	
<p>35</p> <p>N-(3-[4-1[4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil)-1-metilciclopropano-1-carboxamida</p>	
<p>45</p> <p>N-(3-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil)ciclopentano carboxamida</p>	
<p>55</p> <p>N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil)ciclohexano carboxamida</p>	

65

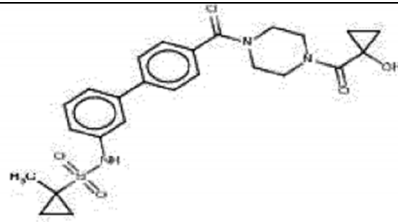
<p>5 10</p> <p>N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}oxano-4-carboxamida</p>	
<p>15 20</p> <p>1-ciclopropil-N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}metanesulfonamida</p>	
<p>25 30</p> <p>N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil)-2-metilpropano-1-sulfonamida</p>	
<p>35 40 45</p> <p>1,1-difluoro-N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}metanosulfonamida</p>	
<p>50 55</p> <p>3,3,3-trifluoro-N-[(3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-il)carbonil]fenil]fenil]propano-1-sulfonamida</p>	

60

65

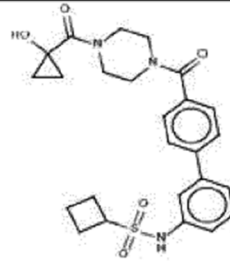
5

N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenil)-1-metilciclopropano-1-sulfonamida



10

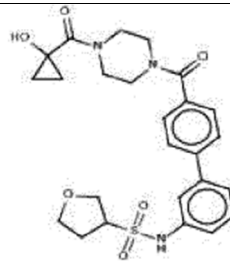
N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenina]ciclobutanosulfonamida



15

20

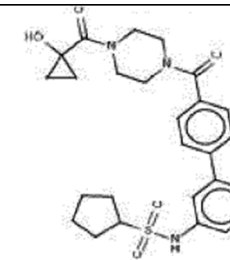
N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenil)oxolano-3-sulfonamida



25

30

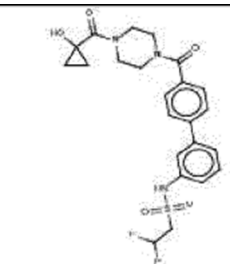
N-(3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenina]ciclopentanosulfonamida



35

40

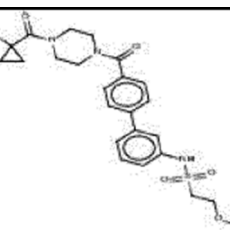
2,2-difluoro-N-[3-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenil]etano-1-sulfonamida



45

50

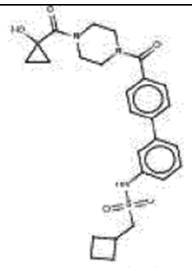
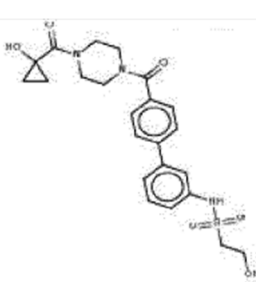
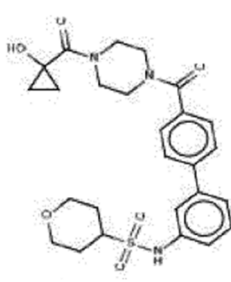
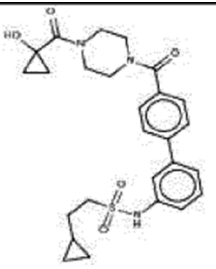
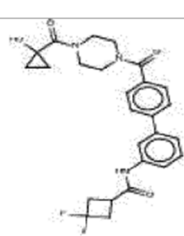
N-((3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)pipera zin-1-il]carbonil)fenil]fenil)-2-metoxietano-1-sulfonamida



55

60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-ciclobutil-N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil}metanosulfonamida</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>2-hidroxi-N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}etano1-sulfonamida</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>N-[3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]oxano4-sulfonamida</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>2-ciclopropil-N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}etano1-sulfonamida</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>3,3-difluoro-N-{3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}ciclobutano1-carboxamida</p>	

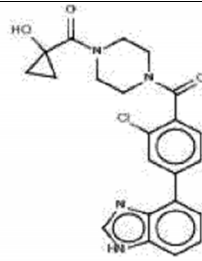
60

65

5

10

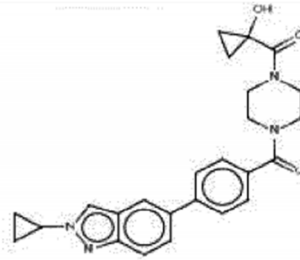
1-[(4-[[4-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-2-clorofenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

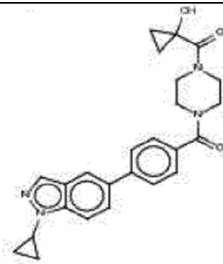
1-[(4-[[4-(2-ciclopropil-2H-indazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

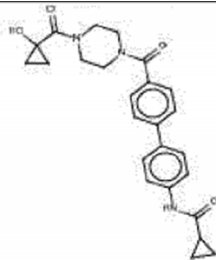
1-[(4-[[4-(1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

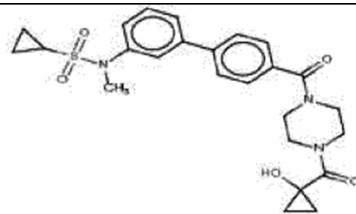
N-(4-[4-((4-(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil)ciclopropanoicarboxamida



45

50

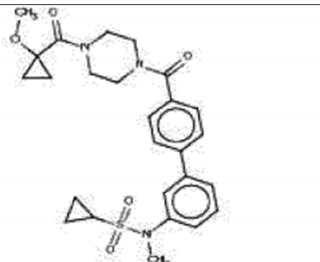
N-(3-[4-((4-(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil)-N-metilciclopropanosulfonamida



55

60

N-(3-[4-((4-(1-metoxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil)fenil]fenil)-N-metilciclopropanosulfonamida

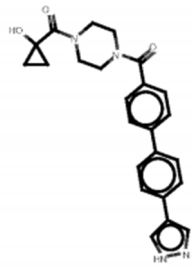
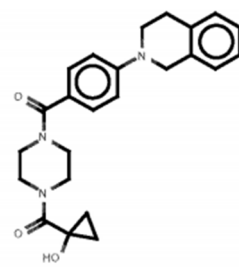
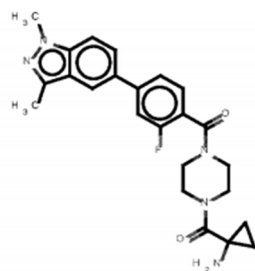
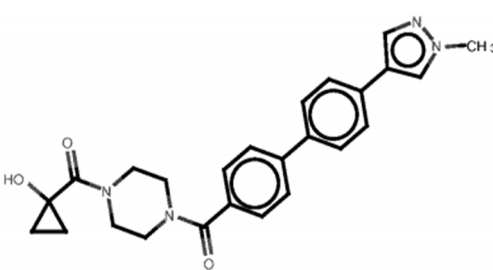
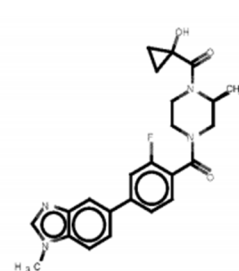


65

<p>5 10</p> <p>3-ciclopropil-1-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]urea</p>	
<p>15 20</p> <p>3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil]-ciclopropanosulfonamida</p>	
<p>25 30</p> <p>N-{4-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]fenil}ciclopropanosulfonamida</p>	
<p>35 40</p> <p>N-{3-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-il)carbonil]fenil]fenil}ciclopropano carboxamida</p>	
<p>45 50</p> <p>N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil]fenil)ciclopentanocarboxamida</p>	

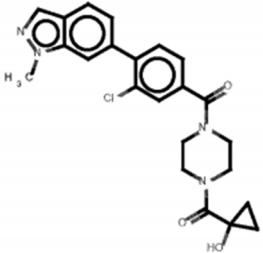
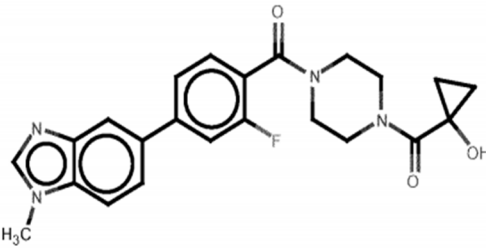
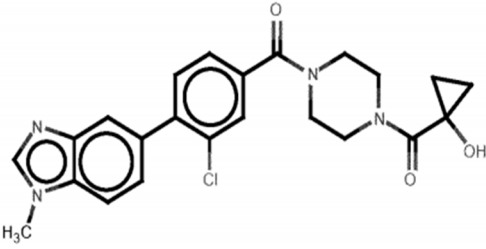
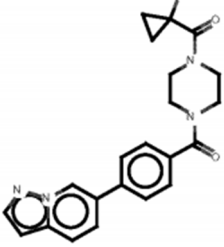
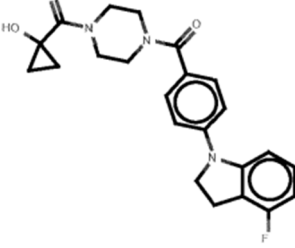
60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-(4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>1-(4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-(4-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>1-[(2S)-4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

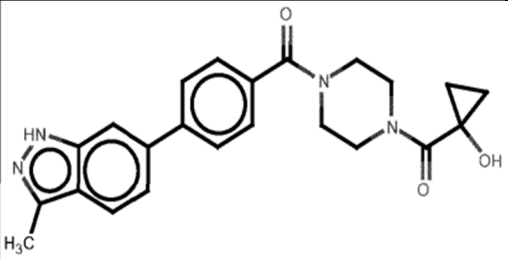
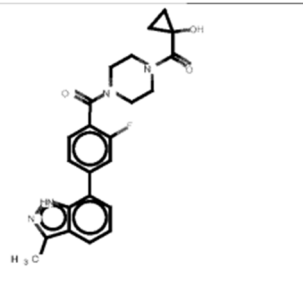
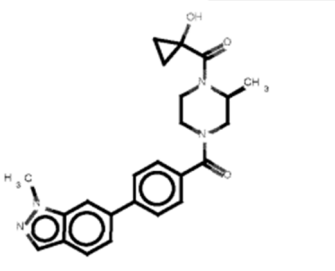
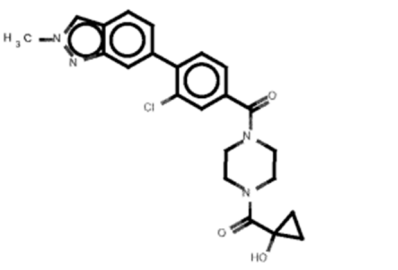
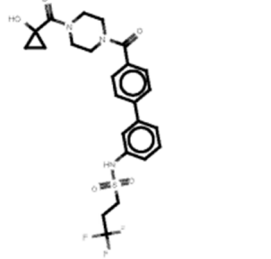
60

65

<p>5 10 15</p> <p>1-{4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>20 25</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30 35</p> <p>1-{4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40 45</p> <p>1-{4-(4-{pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoi}piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55</p> <p>1-{4-[4-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

60

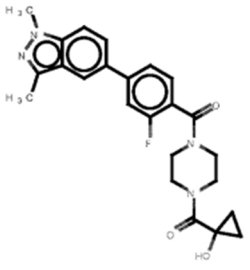
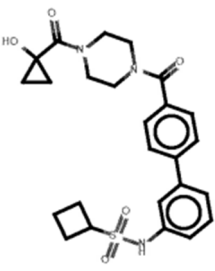
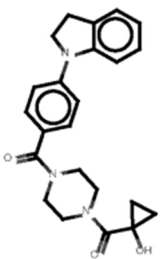
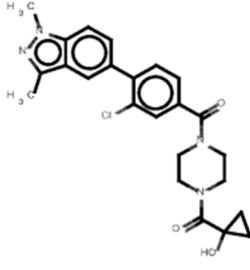
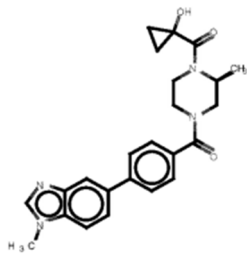
65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-[(2S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>1-{4-[3-cloro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>3,3,3-trifluoro-N-(3-{4-[4-(1-idroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil}fenil)fenil)propano-1-sulfonamida</p>	

60

65

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{3,3-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina</p>	
<p>1-{4-[3-cloro-4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

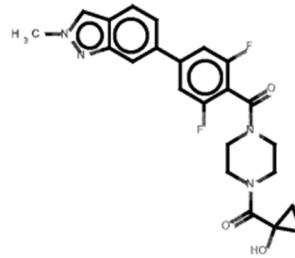
<p>5 10</p> <p>1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)ciclobutanosul fonamida</p>	
<p>25 30</p> <p>1-{4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-{4-[3-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50</p> <p>1-[(2S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

60

65

5

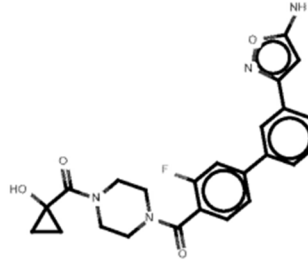
1-{4-[2,6-difluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



10

15

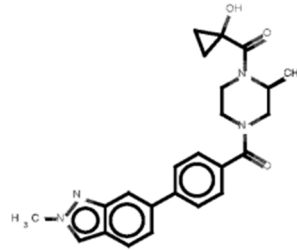
1-(4-{4-[3-(5-amino-1,2-oxazol-3-il)fenil]-2-fluorobenzoil}piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



20

25

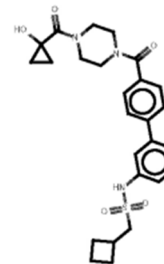
1-[(2S)-2-metil-4-[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



30

35

1-ciclobutil-N-(3-{4-[4-(1-idroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil}fenil}fenil)metanosulfonamida

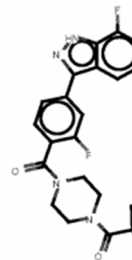


40

45

50

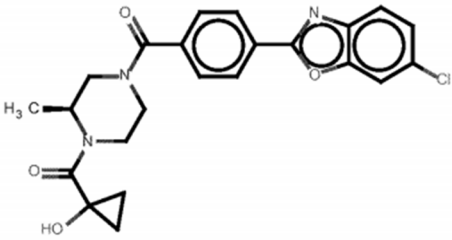
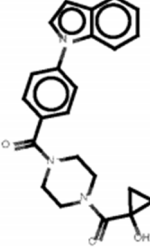
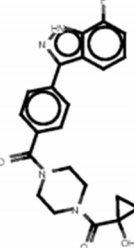
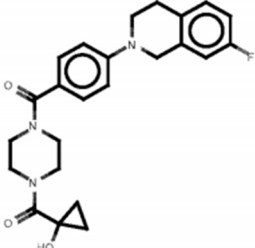
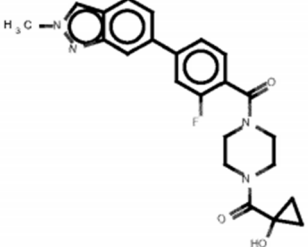
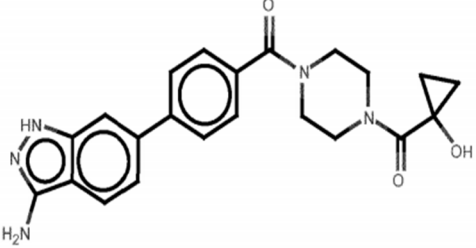
1-{4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



55

60

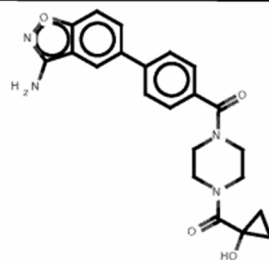
65

<p>5</p> <p>1-[(2S)-4-[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoi]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>1-{4-[4-(1H-indol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-{4-[4-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>1-{4-[4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45</p> <p>50</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>55</p> <p>60</p> <p>1-{4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

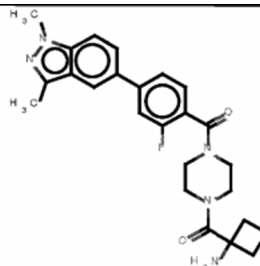
1-{4-[4-(3-amino-1,2-benzoxazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



15

20

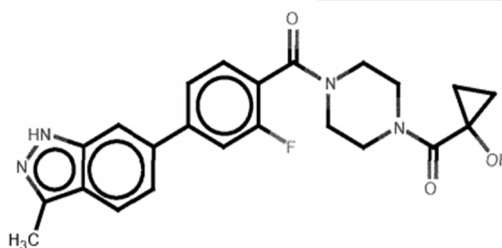
1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina



25

30

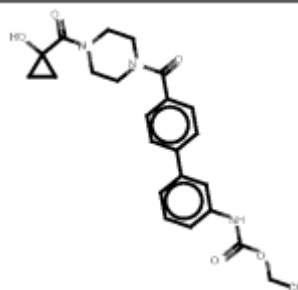
1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



35

40

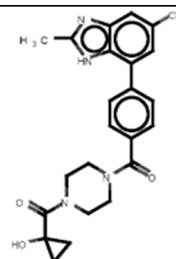
etilo N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil}fenil}fenil)carbamato



45

50

1-{4-[4-(5-cloro-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



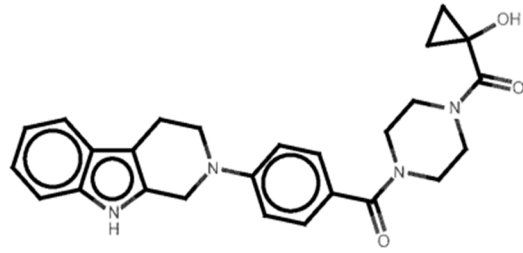
55

60

65

5

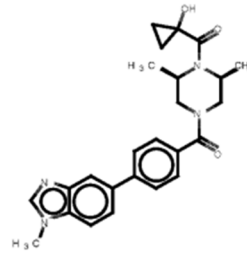
1-[4-(4-{1H,2H,3H,4H,9H-pirido[3,4-b]indol-2-il)benzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

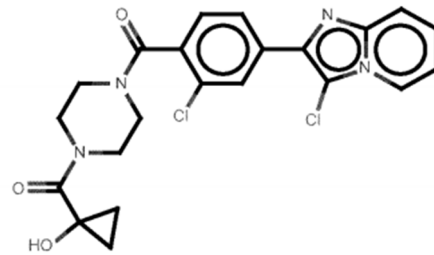
1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

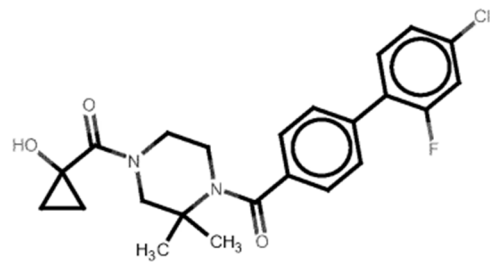
1-[4-(2-cloro-4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

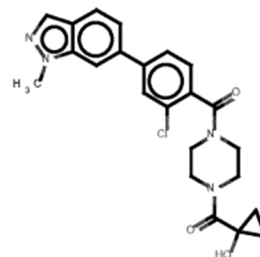
1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



40

45

1-[4-[2-cloro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



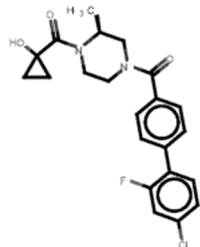
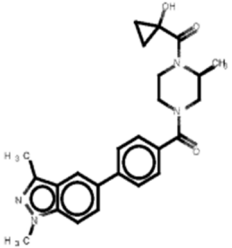
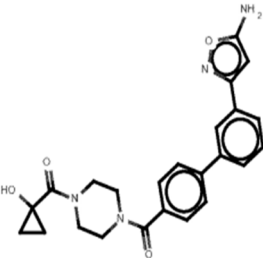
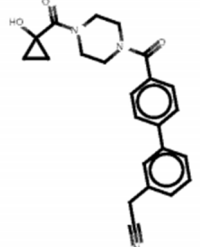
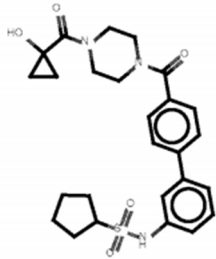
50

55

60

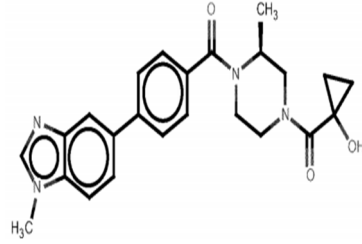
65

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

<p>1-[(2S)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoi]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(2S)-4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoi]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-(4-[4-[3-(5-amino-1,2-oxazol-3-il)fenil]benzoi]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)acetoniitrilo</p>	
<p>N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)ciclopentanosulfonamida</p>	

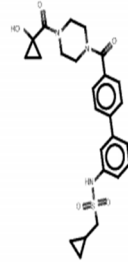
5

1-[(3S)-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



10

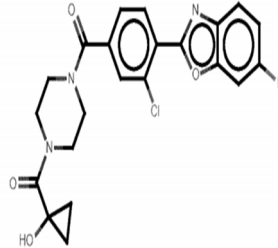
1-ciclopropil-N-(3-{4-[4-(1-idroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)metanosulfonamida



15

20

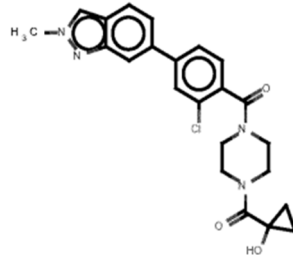
1-{4-[3-cloro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



25

30

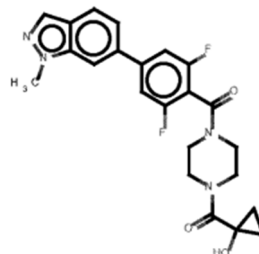
1-{4-[2-cloro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



35

40

1-{4-[2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



45

50

55

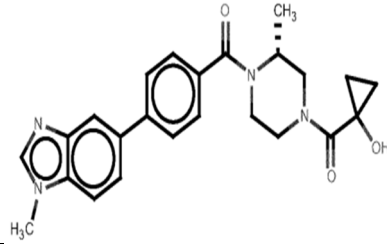
60

65

5

10

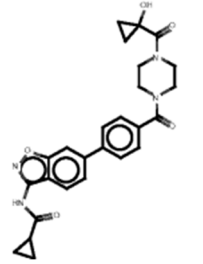
1-[(3R)-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



15

20

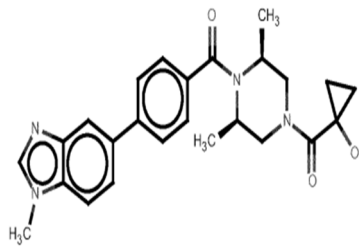
N-(6-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2-benzoxazol-3-il)ciclopropanocarbamida



25

30

1-[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol

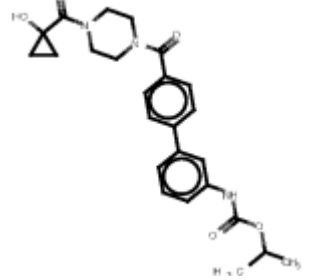


35

40

45

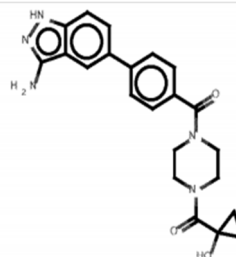
propan-2-il N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)carbamato



50

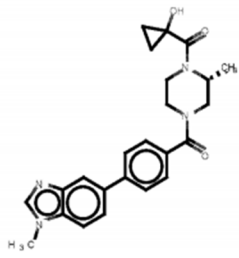
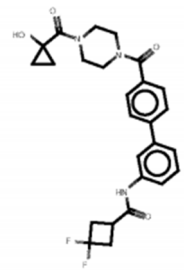
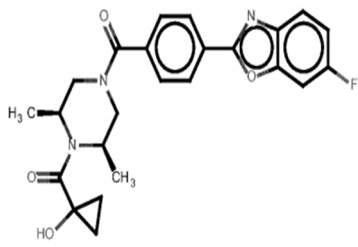
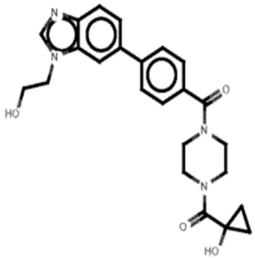
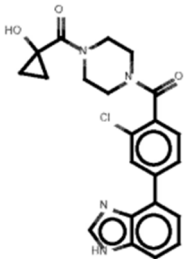
55

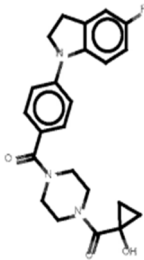
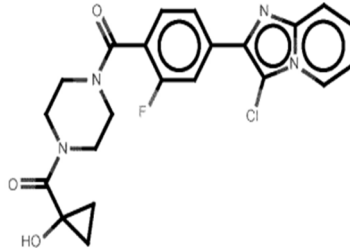
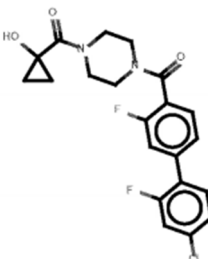
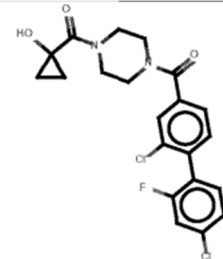
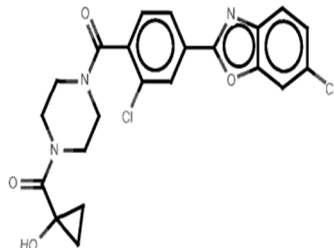
1-[4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol

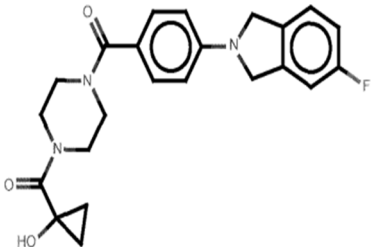
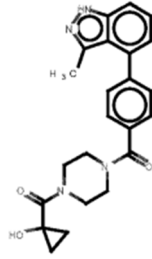
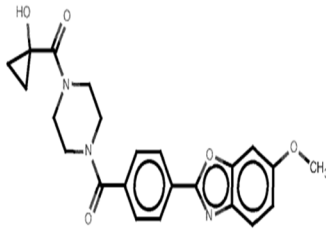
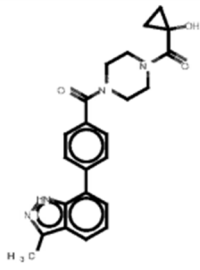
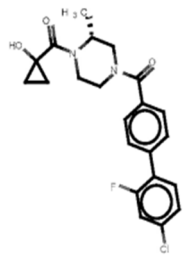


60

65

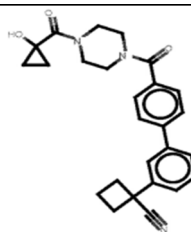
<p>5</p> <p>10</p> <p>1-[(2R)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoi]]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>3,3-difluoro-N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil]fenil]fenil)ciclobutano-1-carboxamida</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>1-[(2S,6R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoi]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-(4-{4-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]benzoi]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>1-{4-[4-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-2-clorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10 15</p> <p>1-{4-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20 25</p> <p>1-[4-(4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-2-fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30 35</p> <p>1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40 45</p> <p>1-{4-[3-cloro-4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50 55 60 65</p> <p>1-{4-[2-cloro-4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-{4-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-4-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-olCH,</p>	
<p>1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

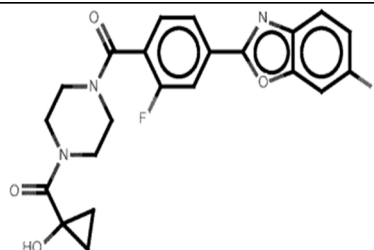
5

1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)ciclobutano-1-carbonitrilo



10

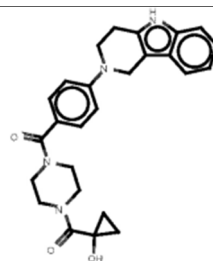
1-{4-[2-fluoro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



15

20

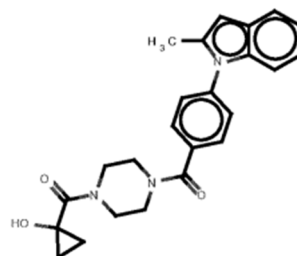
1-[4-(4-{1H,2H,3H,4H,5H-pirido[4,3-b]indol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



25

30

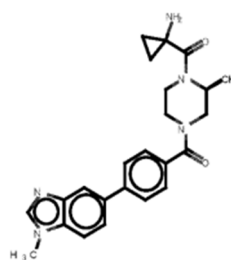
1-{4-[4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



35

40

1-[(2S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina

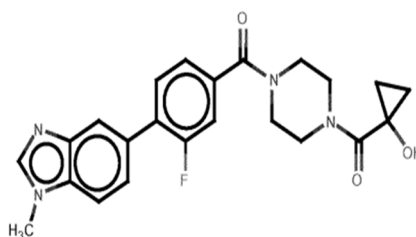


45

50

55

1-[4-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



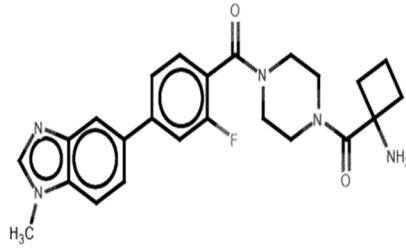
60

65

5

10

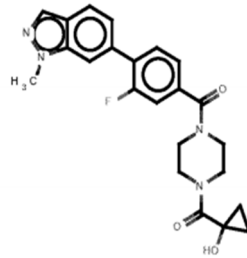
1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina



15

20

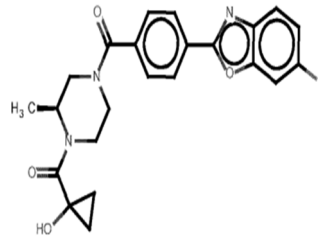
1-{4-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



25

30

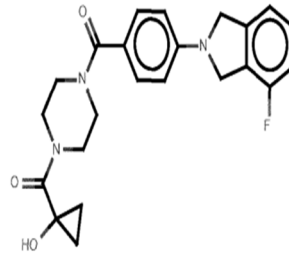
1-[(2S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



35

40

1-{4-[4-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol

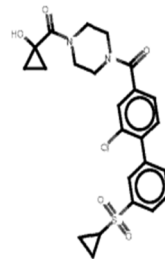


45

50

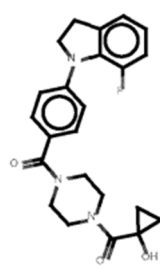
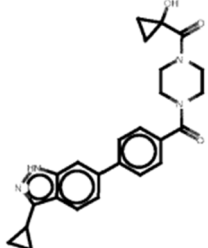
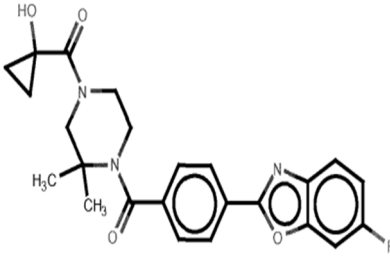
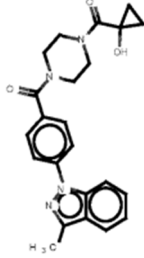
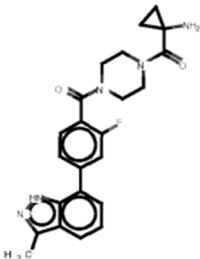
55

1-(4-{3-cloro-4-[3-(ciclopropanosulfonyl)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol



60

65

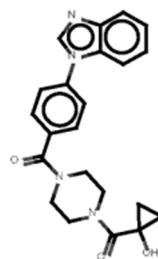
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>1-{-4-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>1-{-4-[4-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>1-{-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoi]-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-{-4-[4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>1-{-4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	

<p>5 10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65</p> <p>1-{4-[4-(1-metanosulfonil-1H-indol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>1-{4-[4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[4-(5-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-{4-[3-cloro-4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>1-[(2S,6R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

5

10

1-{4-[4-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol

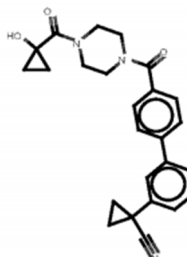


15

20

25

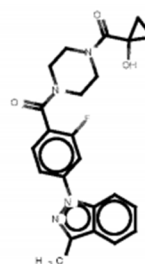
1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



30

35

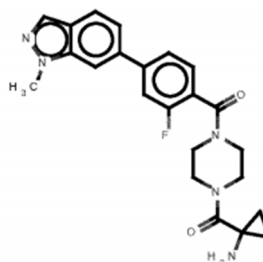
1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol



40

45

1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina

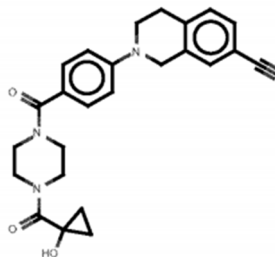


50

55

60

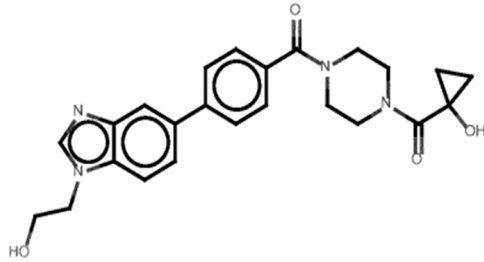
2-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-7-carbonitrilo



65

5

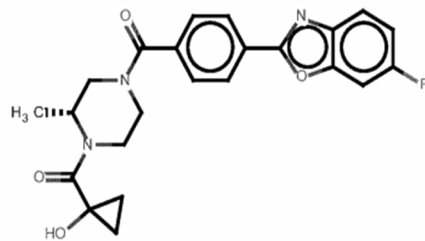
1-(4-[4-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol



10

15

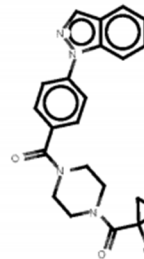
1-[(2R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

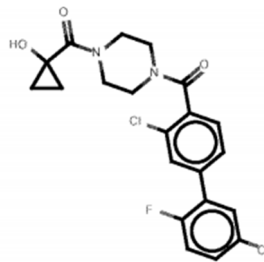
1-[4-[4-(1H-indazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



30

35

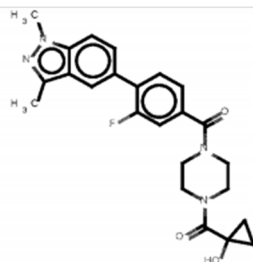
1-[4-[2-cloro-4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

1-[4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol

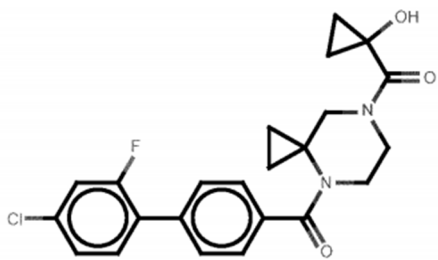
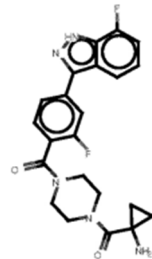
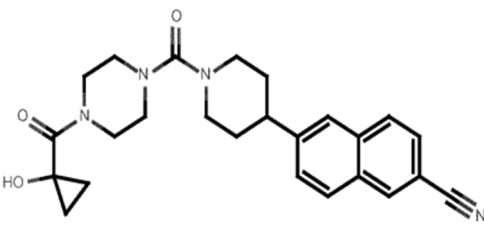
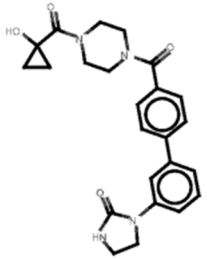
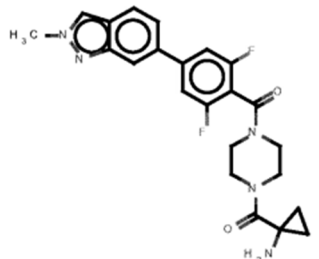


50

55

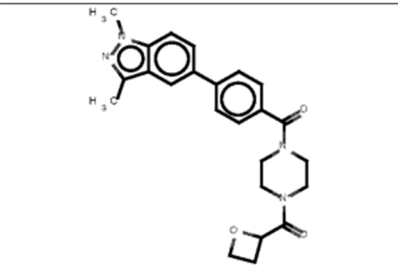
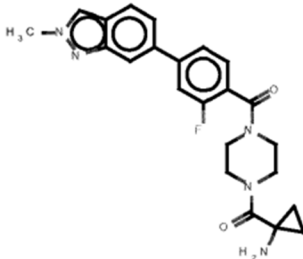
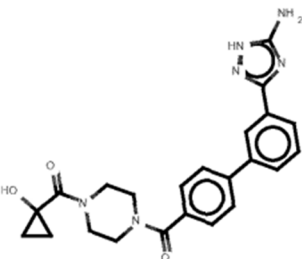
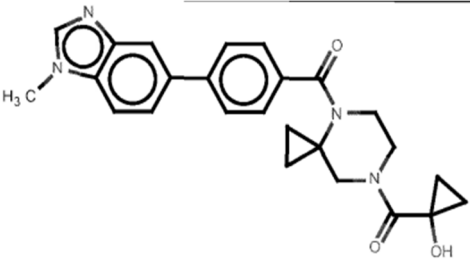
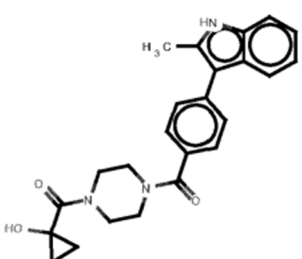
60

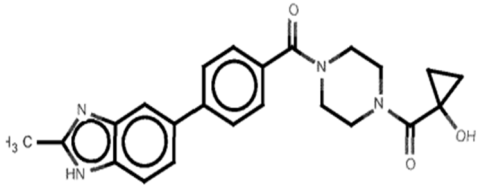
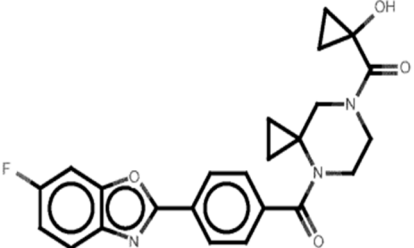
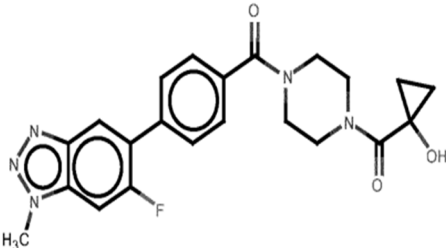
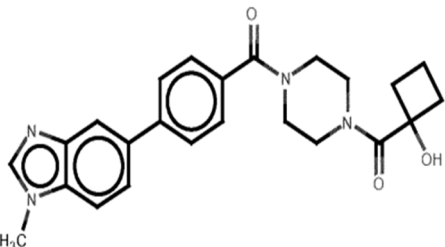
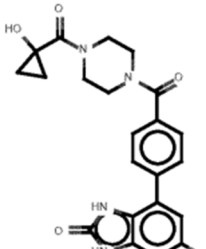
65

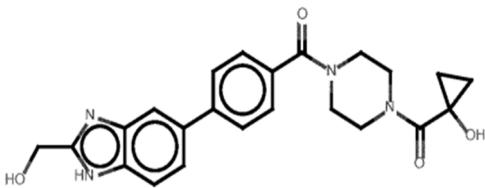
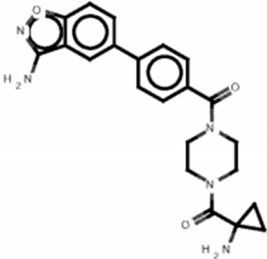
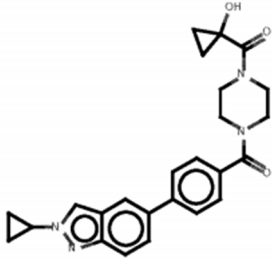
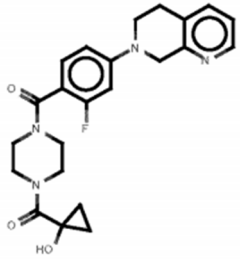
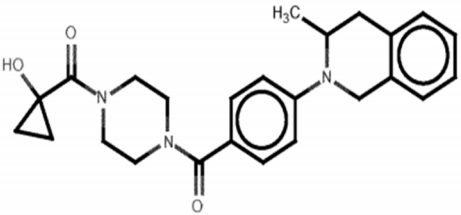
<p>5 10</p> <p>1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoilo]-4,7-diazaspiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>25 30</p> <p>6-{1-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]piperidin-4-il}naftaleno-2-carbonitrilo</p>	
<p>35 40</p> <p>1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)imidazolidin-2-ona</p>	
<p>50 55</p> <p>1-{4-[2,6-difluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	

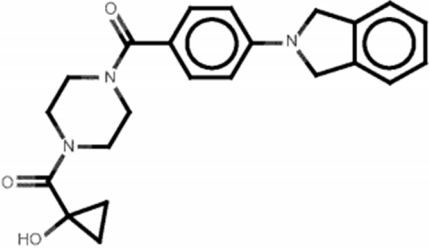
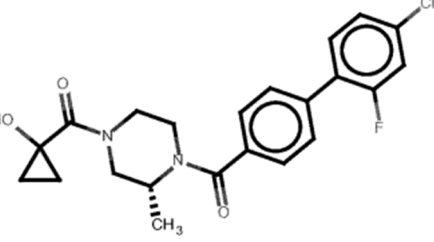
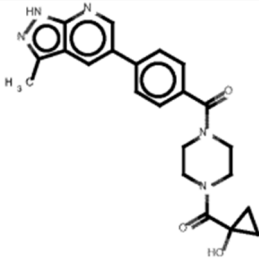
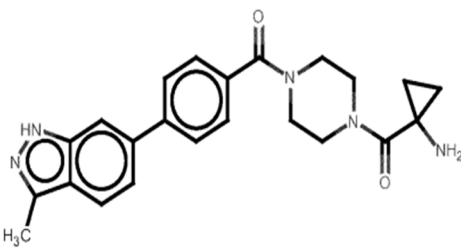
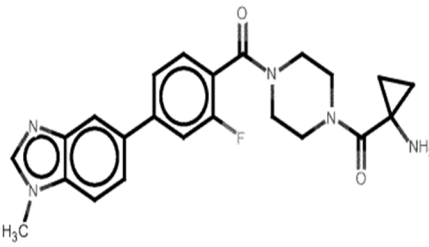
60

65

<p>5</p> <p>10</p> <p>1,3-dimetil-5-{4-[4-(oxetano-2-carbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1H-indazol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>1-(4-[4-[3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoi]-4,7-diazaspiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>1-{4-[4-(2-metil-1H-indol-3-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

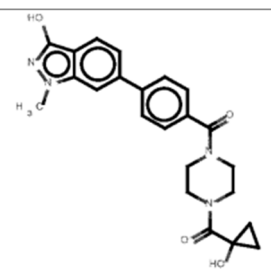
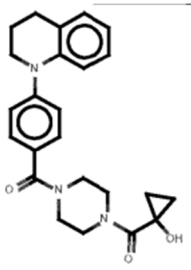
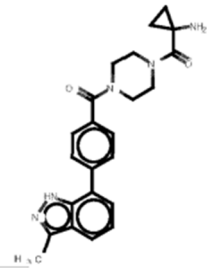
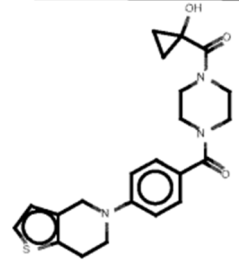
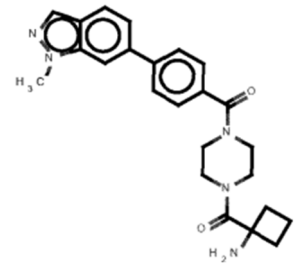
<p>5 10 15</p> <p>1-{4-[4-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20 25</p> <p>1-{4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-4,7-diazaspiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30 35</p> <p>1-{4-[4-(6-fluoro-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40 45</p> <p>1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutano-1-ol</p>	
<p>50 55 60 65</p> <p>6-cloro-4-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona</p>	

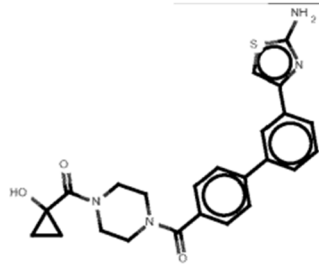
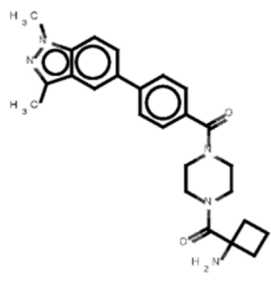
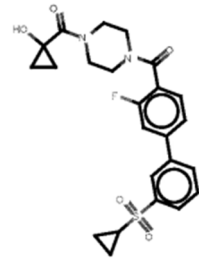
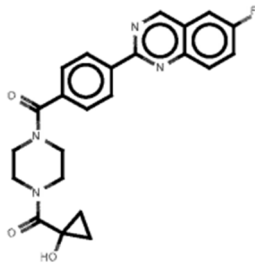
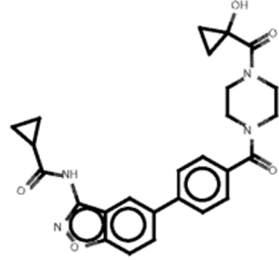
<p>5</p> <p>10</p> <p>1-(4-{4-[2-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>5-{4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2-benzoxazol-3-amina</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-{4-[4-(2-ciclopropil-2H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>1-{4-[2-fluoro-4-(5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naftiridin-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p> <p>1-{4-[4-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	

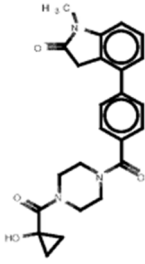
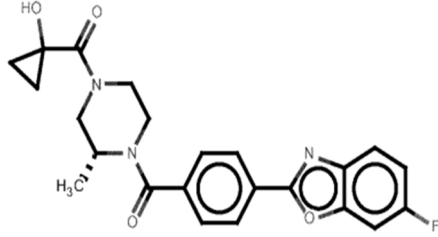
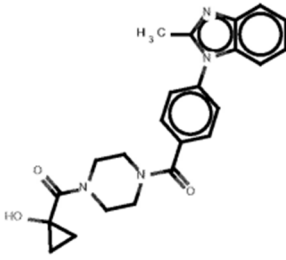
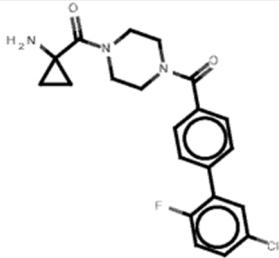
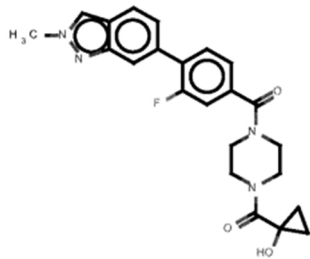
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>1-{4-[4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>1-[(3R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30</p> <p>35</p> <p>1-4-(4-{3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridin-5-il}benzoil)piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>40</p> <p>45</p> <p>1-4-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>1-4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	

60

65

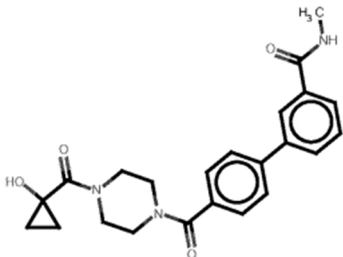
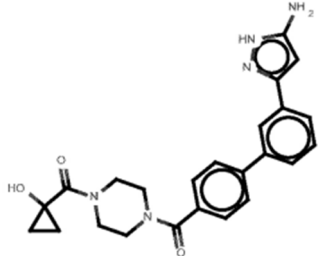
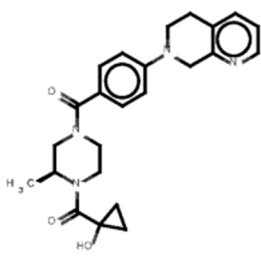
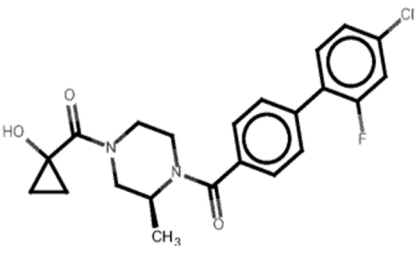
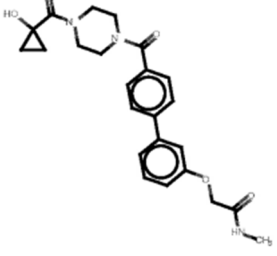
<p>5 10 15</p> <p>6-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil]fenil}-1-metil-1H-indazol-3</p>	
<p>20 25</p> <p>1-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>30 35</p> <p>1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>40 45</p> <p>1-[4-(4-{4H,5H,6H,7H-tieno[3,2]piridina-5-il}benzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55 60</p> <p>1-[4-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclobutan-1-amina</p>	

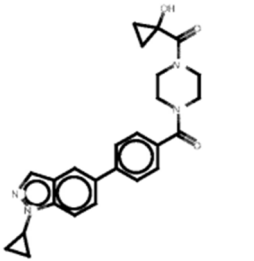
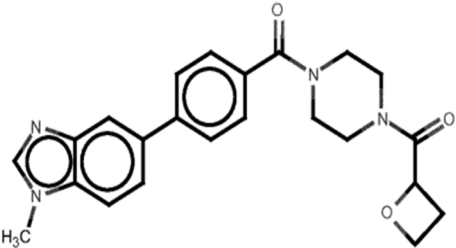
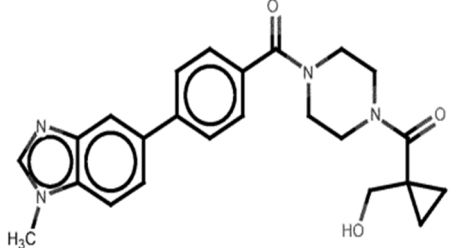
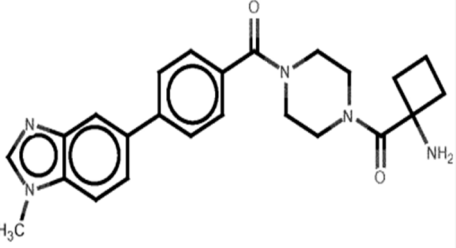
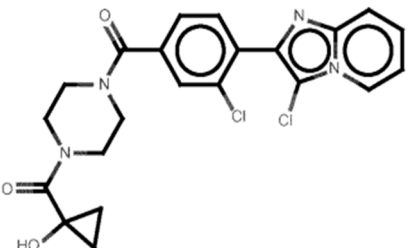
<p>5 10 15</p> <p>1-(4-{4-[3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20 25</p> <p>1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina</p>	
<p>25 30 35</p> <p>1-(4-{4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]-2-fluorobenzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35 40 45</p> <p>1-{4-[4-(6-fluoroquinazolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>45 50 55 60 65</p> <p>N-(5-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2-benzoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>4-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-2-ona</p>	
<p>15</p> <p>20</p> <p>1-[(3R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoi]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25</p> <p>30</p> <p>1-{4-[4-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>1-{4-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p>	
<p>50</p> <p>55</p> <p>1-{4-[3-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

60

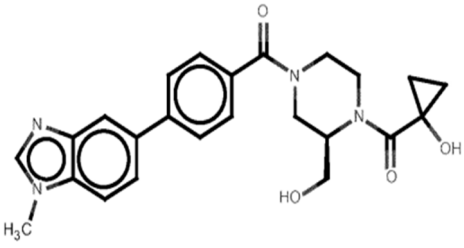
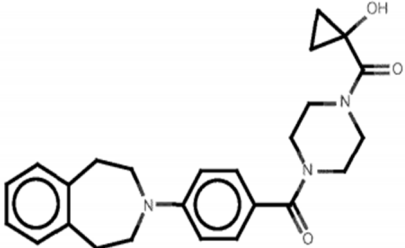
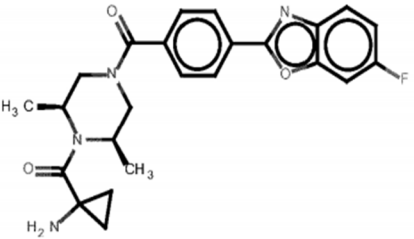
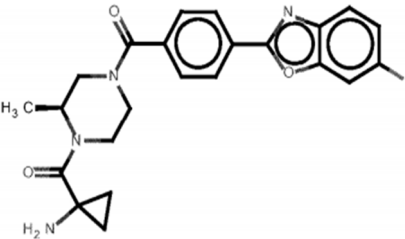
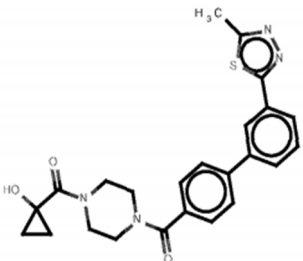
65

<p>5</p> <p>3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-N-metilbenzamida</p> <p>10</p>	
<p>15</p> <p>1-(4-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol</p> <p>20</p> <p>25</p>	
<p>30</p> <p>1-[(2S)-2-metil-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p> <p>35</p>	
<p>40</p> <p>1-[(3S)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p> <p>45</p>	
<p>50</p> <p>2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenoxi)-N-metilacetamida</p> <p>55</p> <p>60</p>	

<p>5 10 15</p> <p>1-{4-[4-(1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-metil-5-{4-[4-(oxetano-2-carbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1H-1,3-benzodiazol</p>	
<p>25 30</p> <p>(1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropil)metanol</p>	
<p>35 40</p> <p>1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina</p>	
<p>45 50 55</p> <p>1-{4-(3-cloro-4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoil}piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p>	

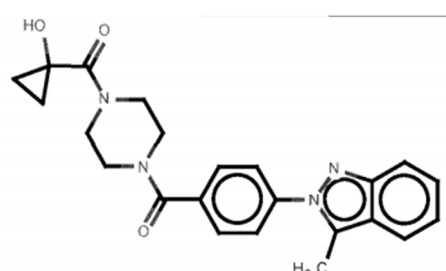
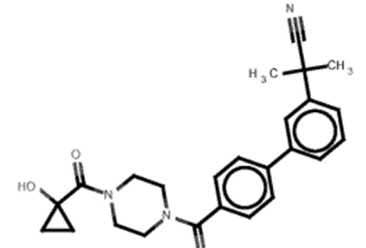
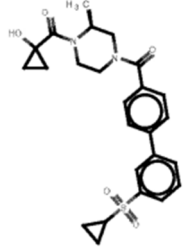
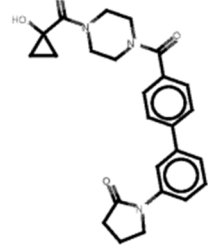
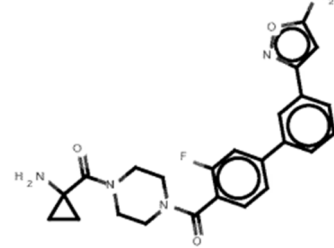
60

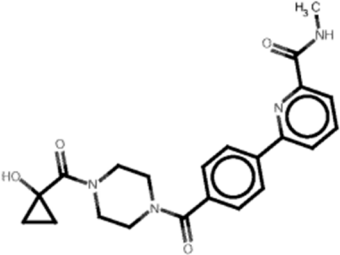
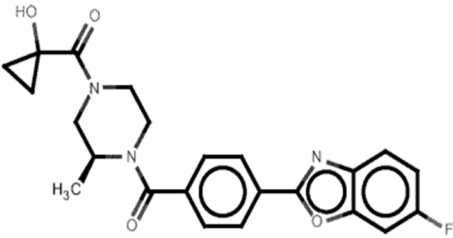
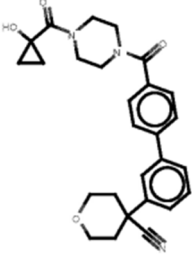
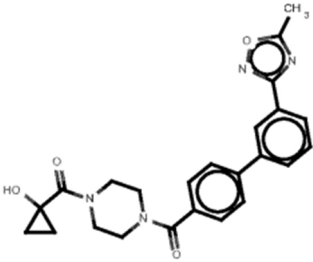
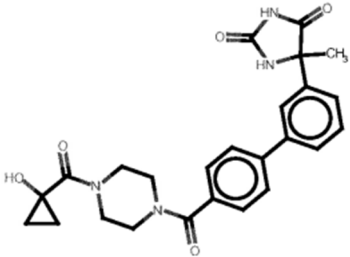
65

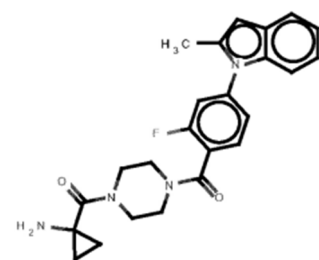
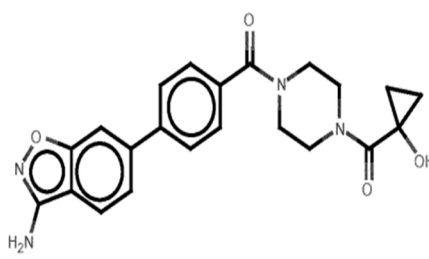
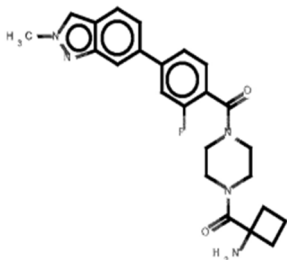
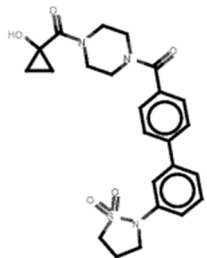
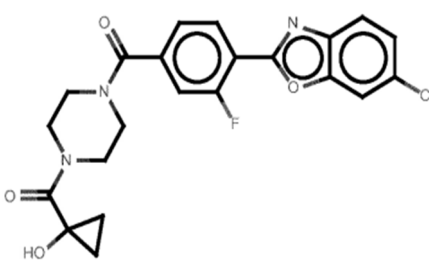
<p>5 10 15</p> <p>1-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[4-[4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30</p> <p>1-[(2S,6R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>35 40</p> <p>1-[(2S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina</p>	
<p>45 50</p> <p>1-(4-[4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	

60

65

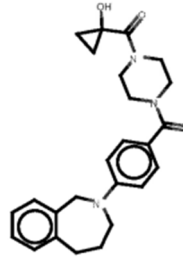
<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>1-{4-[4-(3-metil-2H-indazol-2-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p> 
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)-2-metilpropanitrilo</p> 
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>1-[(2S)-4-{4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]benzoi}-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p> 
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)pirrolidin-2-ona</p> 
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>3-(3-{4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil}fenil)-1,2-oxazol-5-amina</p> 

<p>5 10</p> <p>6-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida</p>	
<p>15 20</p> <p>1-[(3S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoi]l]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>25 30 35</p> <p>4-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)oxano-4-carbonitrilo</p>	
<p>40 45</p> <p>1-(4-{4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]benzoi]l}piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol</p>	
<p>50 55 60</p> <p>5-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil]fenil}fenil)-5-metilimidazolidina-2,4-diona</p>	

<p>5</p> <p>10</p> <p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p>	<p>1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina</p> 
<p>15</p> <p>20</p> <p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p>	<p>1-{4-[4-(3-amino-1,2-benzoxazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p> 
<p>25</p> <p>30</p> <p>35</p> <p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p>	<p>1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoi]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina</p> 
<p>40</p> <p>45</p> <p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)]piperazina-1-carbonil}fenil}fenil)-1,2-tiazolidina-1,1-diona</p> 
<p>50</p> <p>55</p> <p>60</p> <p>65</p>	<p>1-{4-[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3-fluorobenzoi]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol</p> 

5

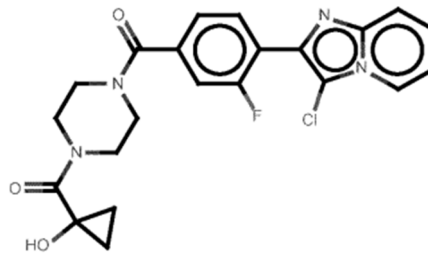
1-[4-[4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



10

15

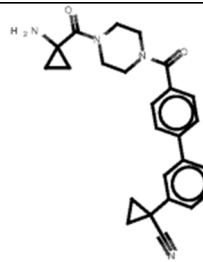
1-[4-(4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}-3-fluorobenzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



20

25

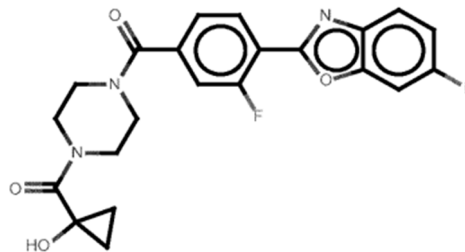
1-(3-[4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil]fenil)ciclopropano-1-carbonitrilo



30

35

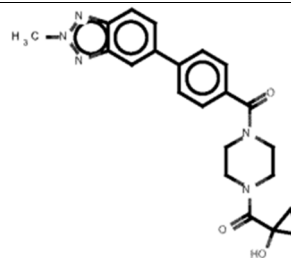
1-[4-[3-fluoro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



40

45

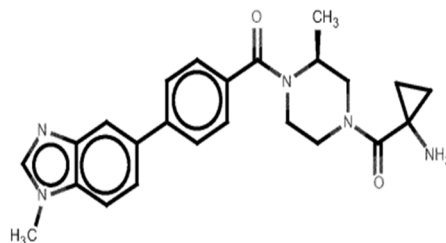
1-[4-[4-(2-metil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol



50

55

1-[(3S)-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina



60

65

Ejemplos

[0243] Los siguientes son ilustrativos, pero no limitativos, ejemplos de ciertas realizaciones de la presente invención. Los esquemas sintéticos se presentan para la síntesis de ciertos compuestos en el presente documento se da a conocer. También se describen el proceso y los resultados para los ensayos que prueban la inhibición de FASN y los efectos sobre la proliferación de línea celular de cáncer.

Definiciones utilizadas en los siguientes Esquemas y en otras partes en el presente documento son:

10 **[0244]**

	Ar-B(OH) ₂	aril ácido borónico
	Ar-B(OR) ₂	aril éster borónico
15	Ar-X	haluro de arilo
	Atm	atmósfera
	BOP	4-(3-(piridin-3-Imetilo)ureido)bencenosulfonato de amonio
	δ	desplazamiento químico (ppm)
	CbzCl	cloroformato de bencilo
20	DCM	diclorometano o cloruro de metileno
	DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano- <i>p</i> -benzoquinona
	DIEA	N,N-diisopropiletiloamina
	DMA	N,N-dimetiloacetamida
	DMF	N,N-dimetiloformamida
25	DMSO	dimetilosulfóxido
	EDC	clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina
	ES	electrospray
	Et ₃ N	tritolamina
	EtOAc	acetato de etilo
30	EtOH	etanol
	EtN(i-Pr) ₂	amina de diisopropiletilo
	equiv	equivalentes
	FCC	cromatografía de columna flash
	GF/F	filtro de microfibra de vidrio
35	¹ H RMN	resonancia magnética nuclear de protones
	HCl	cloruro de hidrógeno
	HOAc	ácido acético
	HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio hexafluorofosfato
	HBTU	O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-hexafluorofosfato de tetrametiluronio
40	HOBt	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	i-PrOH	isopropanol
	(i-Pr) ₂ NEt	N,N-Diisopropiletiloamina
	LC-MS	cromatografía líquida/espectrometría de masas
45	LiOH	hidróxido de masa
	(M+1)	masa + 1
	m/z	relación de masa a carga
	MS	espectrometría de masa o tamices moleculares
	N ₂	nitrógeno
50	NaH	hidruro de sodio
	nm	nanómetro
	NaOH	hidróxido de sodio
	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
	Mel	yoduro de metilo
55	MeOH	metanol
	MeSO ₃ H	ácido sulfónico de metano
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	mmol	milimoles
	μonda	microondas
60	Pd(PPh ₃) ₄	Tetrakis(trifenilfosfina)paladio
	Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenacetona)dipaladio
	Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
	PTLC	cromatografía de capa fina preparativa
	RCO ₂ H	ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico
65	rt o RT	temperatura ambiente

	SOCl ₂	cloruro de tionilo
	TEA	trieteriloamina
	TFA	ácido trifluoroacético
5	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía de capa fina
	UV	ultravioleta
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropil-bifenil

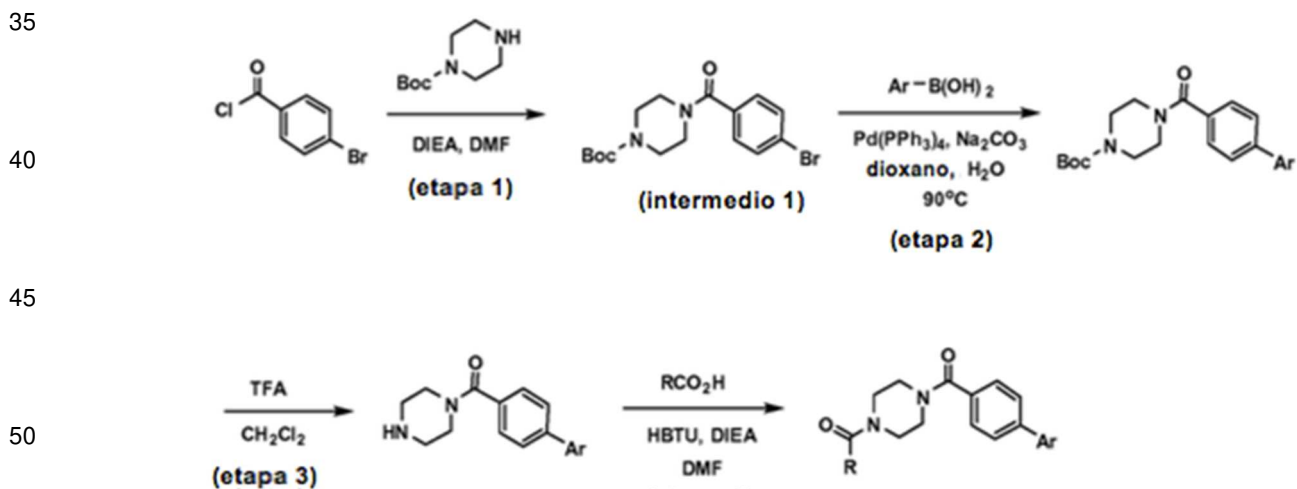
10 Materiales

[0245] A menos que se indique lo contrario, todos los materiales se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los disolventes anhidros se obtuvieron de Sigma-Aldrich (Milwaukee, WI) y se usaron directamente. Todas las reacciones con reactivos sensibles al aire o a la humedad se realizaron bajo una atmósfera de nitrógeno. Datos espectrales de masa de pureza y baja resolución fueron medidos utilizando: (1) Sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultra Waters Acquity (UPLC) (Waters Acquity UPLC con el organizador de muestras y Waters Micromass ZQ Mass Spectrometer) con detección de UV a 220 nm y un modo de iones positivos baja de electrospray de baja resonancia (ESI) (columna: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7µm 2,1 X 50 mm; gradiente: 5-100% de disolvente B (95/5/0,09%: acetonitrilo/agua/ácido fórmico) en el disolvente A (95/5/0,1%: 10 mM formato de amonio/acetonitrilo/ácido fórmico) para 2,2 min entonces 100-5% disolvente B en disolvente A durante 0,01 min, luego mantenga a 5% disolvente B en disolvente A durante 0,29 min) o el (2) sistema de cromatografía líquida de alta resolución Waters HT2790 Alliance (HPLC) (Waters 996 PDA y Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer) con detección de UV a 220 nm y 254 nm y un modo de ionización electrospray de baja resonancia (positivo/negativo) (ESI) (columna: fenil XBridge o C18, 5µm 4,6x50 mm; gradiente: 5-95% de disolvente B (95% de metanol/5% de agua con 0,1% de ácido fórmico) en el disolvente A (95% de agua/5% de metanol con 0,1% de ácido fórmico) durante 2,5 minutos a continuación, mantenga al 95% de Disolvente B en disolvente a durante 1 min).

Métodos generales para la síntesis de compuestos:

[0246]

Método 1



Etapa 1 terc-butilo 4-(4-bromobenzoyl)piperazina-1-carboxilato (Intermedio 1)

[0247] N,N-diisopropiletilamina (28,6 ml, 164 mmol) se añadió a una solución a 0°C de terc-butilo piperazina-1-carboxilato de metilo (10,18 g, 54,7 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoylo (12,0 g, 54,7 mmol) en DMF (80 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 6 h. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante la noche y luego se filtró y driedto proporcionar terc-butílico del ácido 4-(4-bromobenzoyl)piperazina-1-carboxilato de metilo (19,388 g, 52,5 mmol, 96% de rendimiento) como un solid.MS blancuzcos (. ESI, ión pos) m/z: 369, 371 (m + 1).

Etapa 2. terc-butilo 4-(4'-cloro-2'-fluorobifenil}carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0248] Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,565 g, 1,354 mmol) a una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromobenzoyl)piperazina-1-carboxilato (5,00 g, 13,54 mmol), 4-cloro-2-ácido fluorofenilborónico (2,95 g, 16,93 mmol), y carbonil de sodio (5,74 g, 54,2 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml). La mezcla se agitó a 70°C

durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para dar un aceite naranja. Este material era cromatografía en columna purificada sobre gel de sílice (columna Biotage de 100 g, gradiente de elución con 0-50% acetato de etilo-hexano) para producir terc-butilo 4-(4'-cloro-2'-fluorobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato de etilo (5,508 g, 13,15 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (. ESI, ión pos.) m/z: 419 (M + 1).

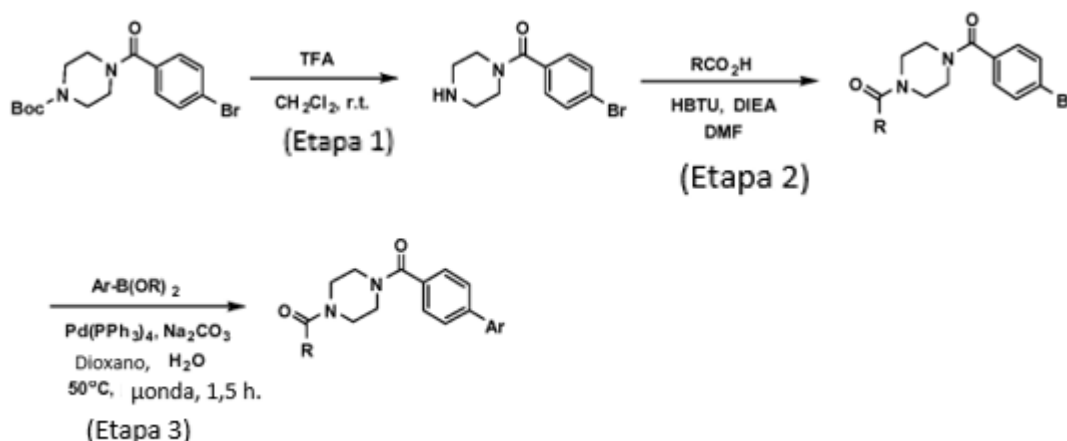
Etapa 3. (4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato

[0249] Se añadió ácido trifluoroacético (20,0 ml, 260 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(4'-cloro-2'-fluorobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato de metilo (11,35 g, 27,1 mmol) en diclorometano (100 ml) y la solución se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar (4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (12,02 g, 27,8 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI, ión pos) m/z: 319 (M + 1).

Etapa 4. (4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)(4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)piperazin-1-il)metanona

[0250] N,N-Diisopropiletilamina (9,12 ml, 52,2 mmol) se añadió a una solución de (4'-cloro-2'-fluorobifenil-4-il)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (5,647 g, 13,05 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (1,332g, 13,05 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (7,42 g, 19,57 mmol) en DMF (50,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Biotage 100 gcolumn, mmol, 30% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos) m/z: 403 (M + 1).

Método 2.



Etapa 1. (4-bromofenil) (piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato

[0251] Se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml, 64,9 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato (2,00 g, 5,42 mmol) en diclorometano (25,0 ml), y la solución se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico para producir (4-bromofenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato. (1,992 g, 5,20 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos) m/z: 269, 271 (M + 1).

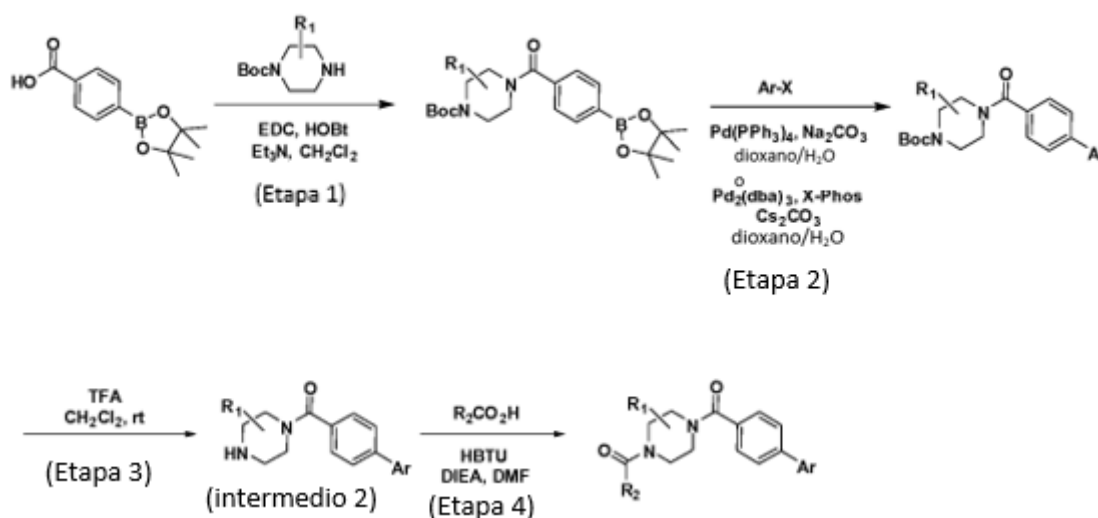
Etapa 2. (4-(4-bromobenzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0252] N,N-diisopropiletilamina (0,46 ml, 2,6 mmol) se añadió a una solución de (4-bromofenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,250 g, 0,652 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (0,067 g, 0,652 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,371 g, 0,979 mmol) en DMF (5,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar anorange aceite. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, elución con gradiente 0-5% de metanol-diclorometano) para proporcionar (4-(4-bromobenzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona (0,195 g, 0,552 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido de color naranja claro. MS (ESI, ión pos) m/z: 353, 355 (M + 1).

Etapa 3. (4-(4-(benzo[d]tiazol-5-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0253] Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió (0,016 g, 0,014 mmol) a una mezcla de (4-(4-bromobenzil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona (0,050 g, 0,142 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol (0,055 g, 0,212 mmol), y carbonil de sodio (0,060 g, 0,566 mmol) en dioxano (1,5 ml) y agua (0,30 ml). La mezcla se agitó en el microondas a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage 25 g, gradiente de elución con 0-5% de metanol-acetato de etilo) para proporcionar (4-(4-(benzo[d]tiazol-5-il)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona (0,020 g, 0,049 mmol, 35% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 408 (M + 1).

Método 3.



Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0254] Una mezcla de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ácido benzoico (15 g, 60,5 mmol), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (11,26 g, 60,5 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidrato (4,63 g, 30,2 mmol), NI-[[etilimino)metileno]-N3,N3-dimetilpropano-1,3-hidrocloruro de diamina (12,75 g, 66,5 mmol), y trietilamina (33,7 ml, 242 mmol) en diclorometano (180 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturada acuosa (75 ml), solución HCl 0,5 M (75 ml), y de nuevo con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el sólido resultante se suspendió en una solución de 1:1 metil terc-butilo éter/hexano (200 ml). El material se filtró y se secó para proporcionar terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (20,03 g, 48,1 mmol, 80%). MS (ESI, ión pos) m/z: 417 (M + 1).

Etapa 2 (Pd(PPh₃)₄). terc-butilo 4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0255] Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,028 g, 0,024 mmol) a una mezcla de terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,050 g, 0,120 mmol), 2-bromo-1H-benzo[d]imidazol (0,035 g, 0,180 mmol), y carbonil de sodio (0,051 g, 0,480 mmol) en dioxano (1,5 ml) y se agitó en el microondas a 50°C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 10 g Biotage, gradiente de elución con 0-50% acetato de etilo-hexano) para proporcionar terc-butilo 4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,027 g, 0,066 mmol, 55% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 407 (M + 1).

Etapa 2 (X-Phos). terc-butilo 4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0256] Una mezcla de terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,100 g, 0,240 mmol), 2-cloropirazolo[1,5-a]piridina (0,046 g, 0,300 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0,011 g, 0,012 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropil-bifenil (X-Phos, 0,011 g, 0,024 mmol), y carbonil de cesio (0,235 g, 0,721 mmol) en dioxano (2,5 ml) y agua (0,50 ml) se agitó en el microondas a 80°C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo-marrón. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con 0-50-100% acetato-hexano etilo) para proporcionar terc-butilo 4-(4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,056 g, 0,138 mmol, 57% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos.)

m/z: 407 (M + 1).

Etapa 3. (4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (Intermedio 2)

5 [0257] Se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,027 g, 0,066 mmol) en diclorometano (3,0 ml), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar (4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,028 g, 0,067 mmol, 100% de rendimiento) como una película marrón. MS (ESI, ión pos) m/z: 307 (M + 1).

10

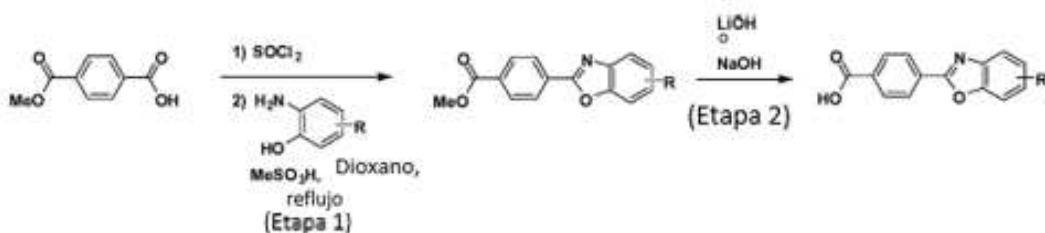
Etapa 4. (4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

15 [0258] DIEA (0,047 ml, 0,266 mmol) se añadió a una solución de (4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,028 g, 0,067 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (7,14 mg, 0,070 mmol) y O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,038 g, 0,100 mmol) en DMF (1,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se añadió agua y la mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró para proporcionar un aceite marrón. Este material se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 10 g Biotage, gradiente de elución con 0-5% de metanol-acetato de etilo) para proporcionar (4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)benzoil) (1-hidrox ciclopropil)metanona piperazin-1-il)(0,004 g, 10,24 μmol, 15% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI, ión pos) m/z: 391 (M + 1).

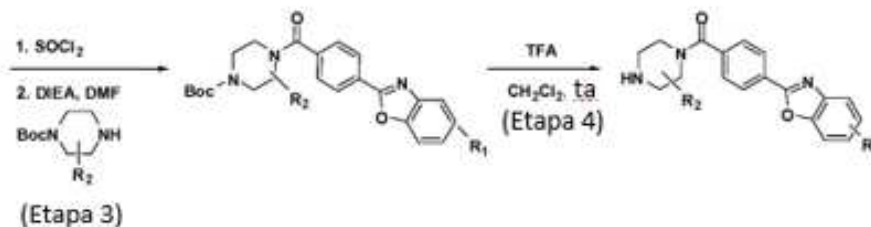
20

Método 4.

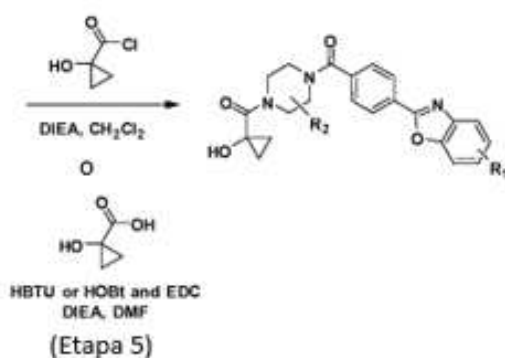
25



35



45



55

Etapa 1. 4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoato de metilo

60 [0259] Se añadió cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) a tereftalato de mono-metilo (5,00 g, 27,8 mmol). Se añadió una gota de DMF, y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó, y los residuos se trataron con 2-aminofenol (3,03 g, 27,8 mmol) y dioxano (60 ml). Se añadió ácido metanosulfónico (5,59 ml, 86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se concentró y el residuo se repartió entre diclorometano y solución sat. ac. solución de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se lavó separadamente con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se filtró, y se concentró para proporcionar un sólido marrón. Este material se trituró con metanol, se filtró, y se secó para

65

proporcionar 4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoato de metilo (4,827 g, 19,06 mmol, rendimiento del 69%) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 254 (M + 1).

Etapa 2 (LiOH). 4-(benzo[d]oxazol-2-il)ácido benzoico

[0260] Se añadió hidróxido de litio (0,894 g, 37,3 mmol) a una solución de 4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoato de metilo (4,728 g, 18,67 mmol) en THF (25 ml), metanol (25 ml), se y agua (25 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y la solución acuosa se acidificó a pH = 5-6 con solución 1 N HCl ac. The resulting precipitado blanquecino se filtró y se secó para proporcionar 4-(benzo[d]oxazol-2-il)ácido benzoico (3,846 g, 16,08 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 240 (M + 1).

Etapa 2 (NaOH). 4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)ácido benzoico

[0261] Se añadió hidróxido de sodio (0,067 g, 1,675 mmol) a una solución de 4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)benzoato de metilo (0,233 g, 0,837 mmol) en THF (4,0 ml) y agua (2,00 ml), y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y la solución acuosa se acidificó a pH = 5-6 con solución 1 N HCl ac. El apagado resultante precipitado blanco se filtró y se secó para proporcionar 4-(5-cianobenzo[d]oxazol-2-il)ácido benzoico (0,176 g, 0,666 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 265 (M + 1).

Etapa 3. terc-butilo 4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0262] se añadió cloruro de tionilo (25,0 ml, 343 mmol) a 4-(benzo[d]oxazol-2-il)ácido benzoico (3,5 g, 14,63 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó y DMF se añadió (40 ml). Se añadieron terc-butilo piperazina-1-carboxilato (2,72 g, 14,63 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,67 mL, 43,9 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó y después se filtró y se secó para proporcionar terc-butilo 4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (5,006 g, 12,29 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido de color tostado claro. MS (ESI, ión pos) m/z: 408 (M + 1).

Etapa 4. (4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato

[0263] Se añadió ácido trifluoroacético (10,0 ml, 130 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (5,006 g, 12,29 mmol) en diclorometano (50 ml), y la solución se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar (4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (5,501 g, 13,06 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 308 (M + 1).

Etapa 5 (acoplamiento de cloruro de ácido). (4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

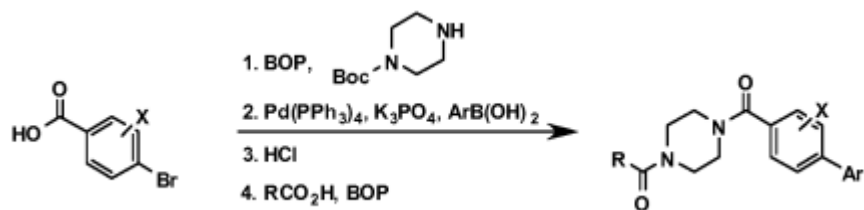
[0264] Se añadió cloruro de tionilo (2,0 ml, 27,4 mmol) a ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (0,115 g, 1,123 mmol). Se añadió una gota de DMF y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. El exceso de cloruro de tionilo fue retirado para proporcionar un aceite marrón. Este material se añadió a una solución de (4-(benzo[d]oxazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,338 g, 0,802 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,70 ml, 4,01 mmol) en diclorometano (3,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó a través de en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con 0-5% de metanol-acetato de etilo) para proporcionar (4-(4-(benzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)-metanona (0,208 g, 0,531 mmol, 66% de rendimiento) como un sólido rosa. MS (ESI, ión pos) m/z: 392 (M + 1).

Etapa 5 (acoplamiento HBTU). (4-(4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0265] N,N-diisopropiletilamina (0,376 ml, 2,150 mmol) se añadió a una solución de (4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2 trifluoroacetato (0,245 g, 0,537 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (0,058 g, 0,564 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU, 0,306 g, 0,806 mmol) en DMF (5,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. Se añadió agua y el precipitado resultante se filtró y se secó. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Columna Biotage 50 g, elución de gradiente con 0-5% metanol-acetato de etilo) para proporcionar (4-(4-(5-clorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona (0,136 g, 0,319 mmol, 59% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 426 (M + 1).

Método 5.

5



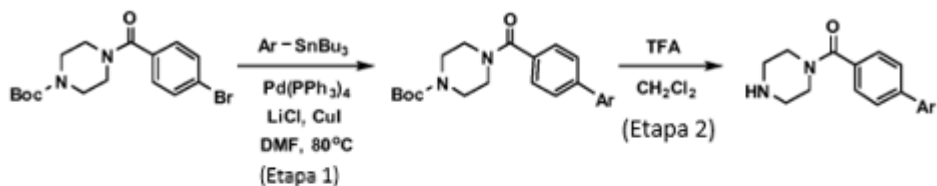
10

Preparación de (4-(2-cloro-4-(quinolin-6-il)benzoi)l)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

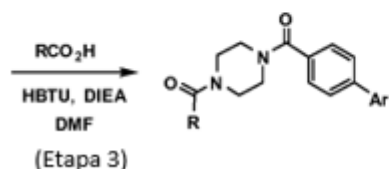
[0266] 4-Bromo-2-ácido clorobenzoico (0,2 m en 1,4-dioxano, 180 μ L, 0,036 mmol) se añadió a una solución de terc-butilpiperazina-1-carboxilato de etilo (solución 0,2 m en 1,4-dioxano con 5% de N,N-diisopropiletilamina, 150 μ L, 0,03 mmol). (Benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP, solución 0,5 m en 1,2-dicloroetano, 72 μ L, 0,036 mmol) se añadió, y la mezcla resultante se puso en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. Quinolin-6-ácido ilborónico (solución 0,2 M en 1,4-dioxano, 225 μ L, 0,045 mmol) y fosfato de potasio (1 M acuoso, 150 μ L, 0,15 mmol) se añadieron. Una solución Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 M tolueno, 75 μ L, 1,5 μ mol) se añadió entonces bajo una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla resultante se puso en un agitador en una caja de guantes bajo atmósfera de nitrógeno y calentado a 80°C durante la noche. Después de enfriar a T_a, la mezcla se diluyó con salmuera (0,30 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron y el residuo se volvió a disolver en metanol (400 μ L). Solución de HCl (4 N en 1,4-dioxano, 75 μ L, 0,2 mmol), se añadió y la mezcla se calentó en un agitador a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se secó en vacío y el residuo se volvió a disolver en una solución de 10% N,N-diisopropiletilamina en dimetilacetamida (200 μ L). Ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (0,2 m en 1,4-dioxano, 225 μ L, 0,045 mmol) se añadió seguido por la solución BOP (0,5 m en 1,2-DCE, 90 μ L, 0,045 mmol). La mezcla se puso en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio (1 N en salmuera, 0,45 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas se combinaron orgánicamente y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (recogida de fracciones de preparación HPLC dirigida por Waters Autopurification MS con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge OBD C18, 5 μ m, 19x50mm; velocidad de flujo 20 ml/min; fase móvil, agua con hidróxido de amonio 0,1% (A) y metanol con hidróxido de amonio al 0,1% (B) que se ejecuta el siguiente gradiente de 0 a 2 minutos (15% B), de 2 a 6 minutos (15-100% B); Detector ZQ Mass Detector en el modo de ionización por electrospray) para proporcionar (4-(2-cloro-4-(quinolin-6-il)benzoi)l)metanona piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil) (5,9 mg, 14 μ M | l, 45% de rendimiento). MS (ESI, ión pos) m/z: 436 (M + 1).

Método 6.

40



45



50

55

Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzoi)l)piperazina-1-carboxilato

[0267] Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió (0,313 g, 0,271 mmol) a una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 2,71 mmol), 2-(tributilestannil)benzo[d]tiazol (1,00 ml, 2,84 mmol), cloruro de litio (0,230 g, 5,42 mmol), y cobre (I) yoduro (0,026 g, 0,135 mmol) en DMF (25 ml). La mezcla stirredat 80°C durante 2 h y después a 90°C durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se particionó entre diclorometano y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite naranja. Este material se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (columna Biotage 50 g, gradiente de elución con 0-50% acetato de etilo-hexano) para proporcionar terc-butilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzoi)l)piperazina-1-carboxilato (0,586 g, 1,384 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI, ión pos) m/z: 424 (M + 1).

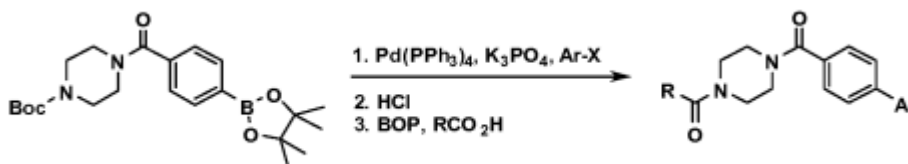
65

Etapa 2. (4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato

[0268] Se añadió ácido trifluoroacético (1,00 ml, 13,0 mmol) a una solución de terc-butilo 4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,586 g, 1,38 mmol) en diclorometano (5,0 ml), y la solución se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar (4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,542 g, 1,239 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI, ión pos) m/z: 324 (M + 1).

Etapa 3. (4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0269] N,N-diisopropiletilamina (0,87 ml, 5,0 mmol) se añadió a una solución de (4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona 2,2,2-trifluoroacetato (0,542 g, 1,239 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (0,133 g, 1,301 mmol), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,705 g, 1,859 mmol) inDMF (5,0 ml), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadió agua y el precipitado resultante se secó y se filtró. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 50 g, elución con gradiente 0-5% de metanol-acetato de etilo) para proporcionar (4-(4-(benzo[d]tiazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona (0,235 g, 0,577 mmol, 47% de rendimiento) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 408 (M + 1).

Método 7.**Preparación de 5-(4-(4-(1-hidrox ciclopropanocarboxil) piperazina-1-carboxil)fenil)-1H-indol-3-carbonitril:**

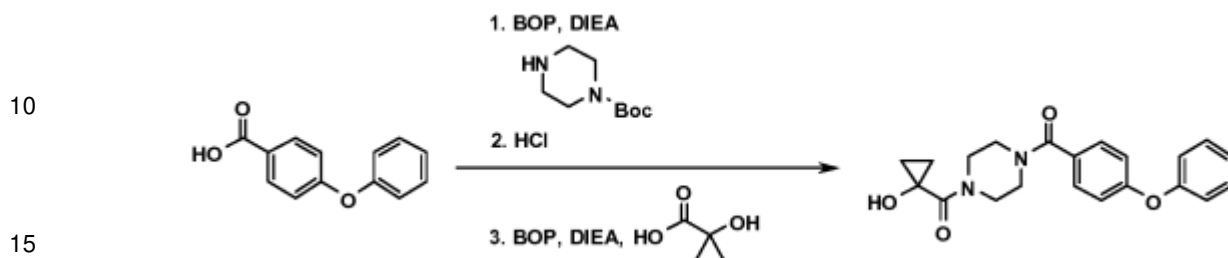
[0270] A una solución de terc-butilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,2 m en 1,4-dioxano, 100 μ L, 0,02 mmol), se añadió 5-bromo-1H-indol-3-carbonitril (0,2 m en 1,4-dioxano, 100 μ L, 0,02 mmol) y una solución de fosfato de potasio (1 M acuoso, 100 μ L, 0,1 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,02 M en tolueno, 50 μ L, 1 μ mol) se añadió. La mezcla resultante se metió en un agitador en una caja de guantes bajo atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse a ta, La mezcla se diluyó con 0,35 ml de salmuera y 0,5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disuolvió en 200 μ L de metanol. solución de HCl (50 μ L, 4 N en 1,4-dioxano, 0,2 mmol) se añadió. La mezcla se introdujo en un agitador a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una solución de 10% N,N-diisopropiletilamina en dimetilacetamida (200 μ L). Ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (0,2 M en 1,4-dioxano, 120 μ L se añadió, 0,024 mmol), seguido por solución de BOP (0,5 M en 1,2-dicloroetano, 48 μ L, 0,024 mmol). La mezcla se puso en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 0,45 ml de 1N NaOH en salmuera y 0,5 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por recogida de fracción preparativa HPLC dirigida por Water Autopurification MS con las siguientes condiciones de columna, Waters XBridge OBD C18, 5 μ m, 19x50mm; caudal de flujo 20 ml/min; fase móvil, agua con hidróxido de amonio 0,1% (A) y metanol con 0,1% hidróxido de amonio (B) que se ejecuta el siguiente gradiente de 0 a 2 minutos (15% B), 2 a 6 minutos (15-100% B); Detector ZQ Mass Detector en modo de ionización por electrospray. 5-(4-(4-(1-Hidrox ciclopropanocarboxil) piperazina-1-carboxil)fenil)-1H-indol-3-carbonitril (3,5 mg, 8,4 μ mol, rendimiento 42%). MS (ESI, ión pos) m/z: 415 (M + 1).

Método de referencia 8.**1-(4-(bifenil)carbonil) piperazin-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona**

[0271] Se añadió hidruro de sodio (9,08 mg, 0,227 mmol) a una solución de 1-(4-(bifenil)carbonil)piperazin-1-il)-2-hidrox-2-metilpropan-1-ona (32 mg, 0,091 mmol) en DMF (4 ml). Después de agitarse a ta durante 30 min, yoduro de metilo (0,028mL, 0,454 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se concentró y el

residuos purificados por medio de HPLC en fase inversa preparativa (20 ml/min, gradiente de 10 min 15%- 85% CH₃CN, 0,01% HCO₂H onan XTerra Prep MS C₁₈ OBD 5µm, columna de 19x100 mm) para dar 1-(4-(bifenil)carbonil)piperazin-1-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona (12,2 mg, 37%). MS (ESI, ión pos) m/z: 367 (M + 1).

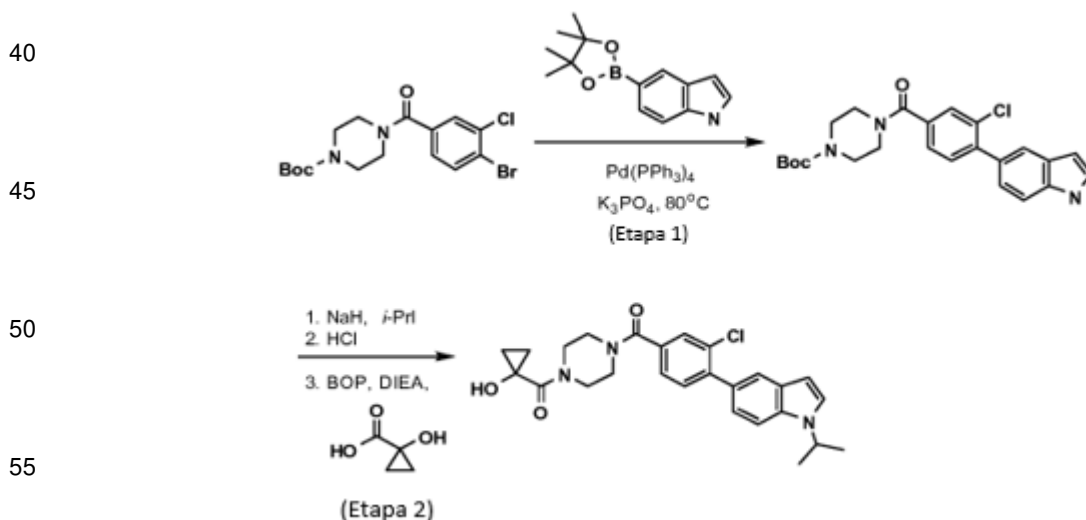
5 Método 9.



Preparación de (4-(2-cloro-4-(quinolin-6-il)benzoyl)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

[0272] A una solución de *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (0,2 m de 1,4-dioxano con 5% *N,N*-diisopropiletilamina, 150 µL, 0,03 mmol), se añadió ácido 4-fenoxibenzoico (0,2 M de 1,4-dioxano, 150 µL, 0,03 mmol), seguido de solución (benzotriazol-1-iloxi) tris(dimetilamino) fosfonio hexafluorofosfato (BOP, 0,5 M en 1,2-dicloroetano, 66 µL, 0,033 mmol). La mezcla resultante se puso en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. Solución de ácido clorhídrico (4 N en 1,4-dioxano, 75 µL) se añadió y la mezcla se puso en un agitador a 50°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró, y el residuo se volvió a disolver en una solución de 10% diisopropil etilamina en dimetilacetamida (200 µL). Ácido 1-Hidroxiciclopropanocarboxílico (0,2 M de 1,4-dioxano, 180 µL, 0,036 mmol) se añadió a la mezcla, seguido de una solución BOP (0,5 M en 1,2-dicloroetano, 72 µL, 0,036 mmol). La mezcla se agitó un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio (1 N en salmuera, 0,45 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alta resolución (recogida de fracción preparativa HPLC dirigida por Water Autopurification MS con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge OBD C₁₈, 5µm, 19x50mm; velocidad de flujo 20 ml/min; fase móvil, agua con hidróxido de amonio 0,1% (A) y metanol con hidróxido de amonio al 0,1% (B) que se ejecuta el siguiente gradiente de 0 a 2 minutos (15% B), de 2 a 6 minutos (15-100% B); Detector ZQ detector de masas en modo de ionización por electrospray) para proporcionar (4-(2-cloro-4-(quinolin-6-il)benzoyl)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona (4,1 mg, 11µmol, 37% de rendimiento). MS (ESI, pos.ion) m/z: 367 (M + 1).

Método 10.



Etapa 1. *tert*-Butilo 4-(3-cloro-4-(1H-indol-5-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato

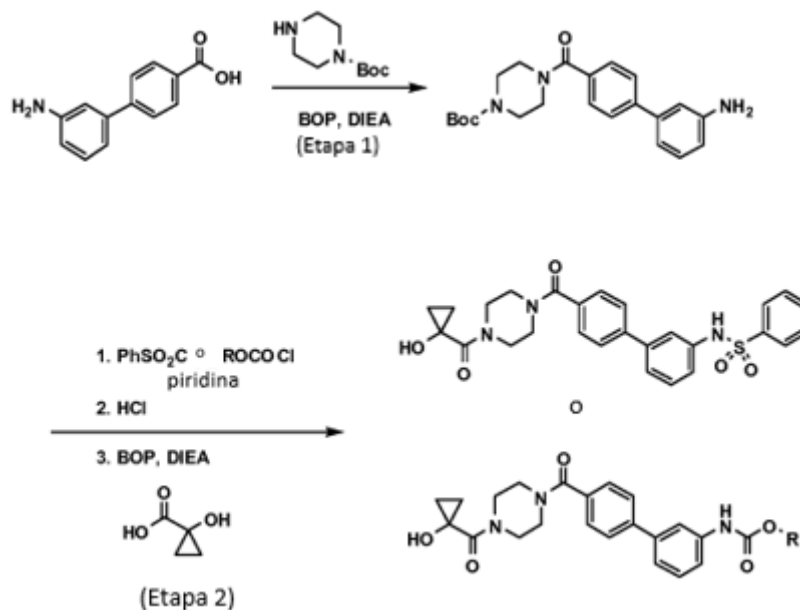
[0273] A una solución de *tert*-butilo 4-(4-bromo-3-clorobenzoyl)piperazina-1-carboxilato (505 mg, 1,25 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se añadió 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol (365 mg, 1,5 mmol), fosfato de potasio (1,06 g, 5 mmol) y agua (3 ml). La mezcla se burbujeó con (0) se añadió nitrógeno y tetrakis (trifenilfosfina)paladio (72,2 mg, 0,063 mmol). La mezcla se selló y se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriarse a rt, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se separó y la capa

acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir *tert*-butilo 4-(3-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (578 mg, 1,31 mmol, 100% de rendimiento). El producto en bruto se utilizó sin purificación adicional. MS (ESI, ión pos) *m/z*: 440 (*M* + 1).

5 **Etapa 2. (4-(3-cloro-4-(1-isopropil-1*H*-indol-5-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona**

[0274] A un vial cargado con hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,6 mg, 0,040 mmol) y DMF (0,1 ml), se añadió *tert*-butilo 4-(3-cloro-4-(1*H*-indol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,2 M en DMF, 0,1 ml, 0,02 mmol), seguido por 2-yodopropano (0,2 M en DMF, 0,2 ml, 0,04 mmol). La mezcla resultante se puso en un agitador durante 30 min. a temperatura ambiente. Después, la mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en metanol (0,3 ml) y una solución de HCl (4 N 1,4-dioxano, 50 μ L) se añadió. La mezcla se puso en un agitador a 50°C durante 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentró la mezcla. El residuo se disolvió en una solución de 5% *N,N*-diisopropiletilamina en dimetilacetamida (0,2 ml) y ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (0,2 M de 1,4-dioxano, 120 μ L, 0,024 mmol) se añadió, seguido por solución de BOP (0,5 M en 1,2-dicloroetano, 48 μ L, 0,024 mmol). La mezcla se puso en un agitador a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con solución de hidróxido sódico (1 N en salmuera, 0,45 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (recogida de fracción preparativa HPLC dirigida por Water Autopurification MS con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge OBD C18, 5 μ m, 19x50mm; velocidad de flujo 20 ml/min; mobilephase, agua con hidróxido de amonio 0,1% (A) y metanol con hidróxido de amonio al 0,1% (B) que ejecuta el following gradient 0 a 2 minutos (15% B), de 2 a 6 minutos (15-100% B); Detector de masas ZQ Detector en modo de ionización por electrospray) to afford (4-(3-cloro-4-(1-isopropil-1*H*-indol-5-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona (2,2 mg, 4,7 μ mol, 24% de rendimiento). MS (ESI, ión pos) *m/z*: 466 (*M* + 1).

Método 11.



Etapa 1. *tert*-Butilo 4-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

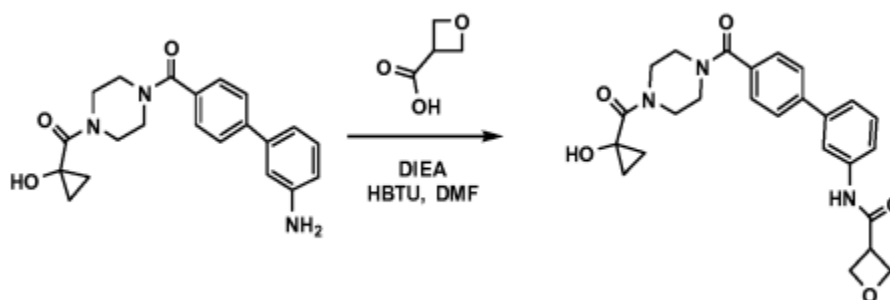
[0275] A una solución de *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (745 mg, 4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,43 ml, 8 mmol), seguido de 3'-aminobifenil-4-ácido carboxílico (853 mg, 4 mmol) y (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio hexafluorofosfato (BOP, 2,12 g, 4. 8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, la mezcla se vertió en hielo-agua (40 ml) con agitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al aire para dar *tert*-butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (1,2 g, 3,15 mmol, 79% de rendimiento). El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI, ión pos) *m/z*: 382 (*M* + 1).

Etapa 2. *N*-(4'-(4-(1-Hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)benzenosulfonamida o etilo (4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)carbamato

[0276] A una solución de *tert*-Butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (0,2 M de 1,4-dioxano, 150 μ L, 0,03 mmol) se añadió piridina (9,7 μ L, 0,12 mmol) seguido de cloruro de benzenosulfonilo (0,2 M en 1,4-dioxano,

300 μ L, 0,06 mmol) o clorocarbonil de etilo (0,2 M en 1,4-dioxano, 300 μ L, 0,06 mmol). La mezcla resultante se puso en un agitador a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio (1 N en salmuera, 0,45 ml) y acetato de etilo (0,6 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (200 μ L) y solución HCl (4 N en 1,4-dioxano, 75 μ L) se añadió. La mezcla se puso en un agitador a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en una solución de dimetilacetamida con 10% N,N-diisopropiletilamina (200 μ L). ácido 1-Hidroxiciclopropanocarboxílico (0,2 M en 1,4-dioxano, 180 μ L, 0,036 mmol) se añadió seguido por solución BOP (0,5 M en 1,2-dicloroetano, 72 μ L, 0,036 mmol). La mezcla se puso en un shakerat durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con solución de hidróxido de sodio (1 N en salmuera, 0,45 ml) y acetato de etilo (0,5 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (0,6 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía líquida de alto rendimiento (dirigida-MS Aguas autopurificación HPLC recogida de fracciones de preparación con las siguientes condiciones: columna: Waters XBridgeOBD C18, 5 μ m, 19x50mm; velocidad de flujo 20 ml/min; fase móvil, agua con hidróxido de amonio 0,1% (A) y metanol con hidróxido de amonio al 0,1% (B) que se ejecuta el siguiente gradiente de 0 a 2 minutos (15% B), de 2 a 6 minutos (15-100% B); Detector de masas Detector ZQ en el modo de ionización por electrospray) para proporcionar N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropanocarboxil) piperazina-1-carboxil) bifeníl-3-il) bencenosulfonamida (7,8 mg, 15 μ mol, 51% de rendimiento). MS (ESI, ión pos) m/z: 506 (M + 1).

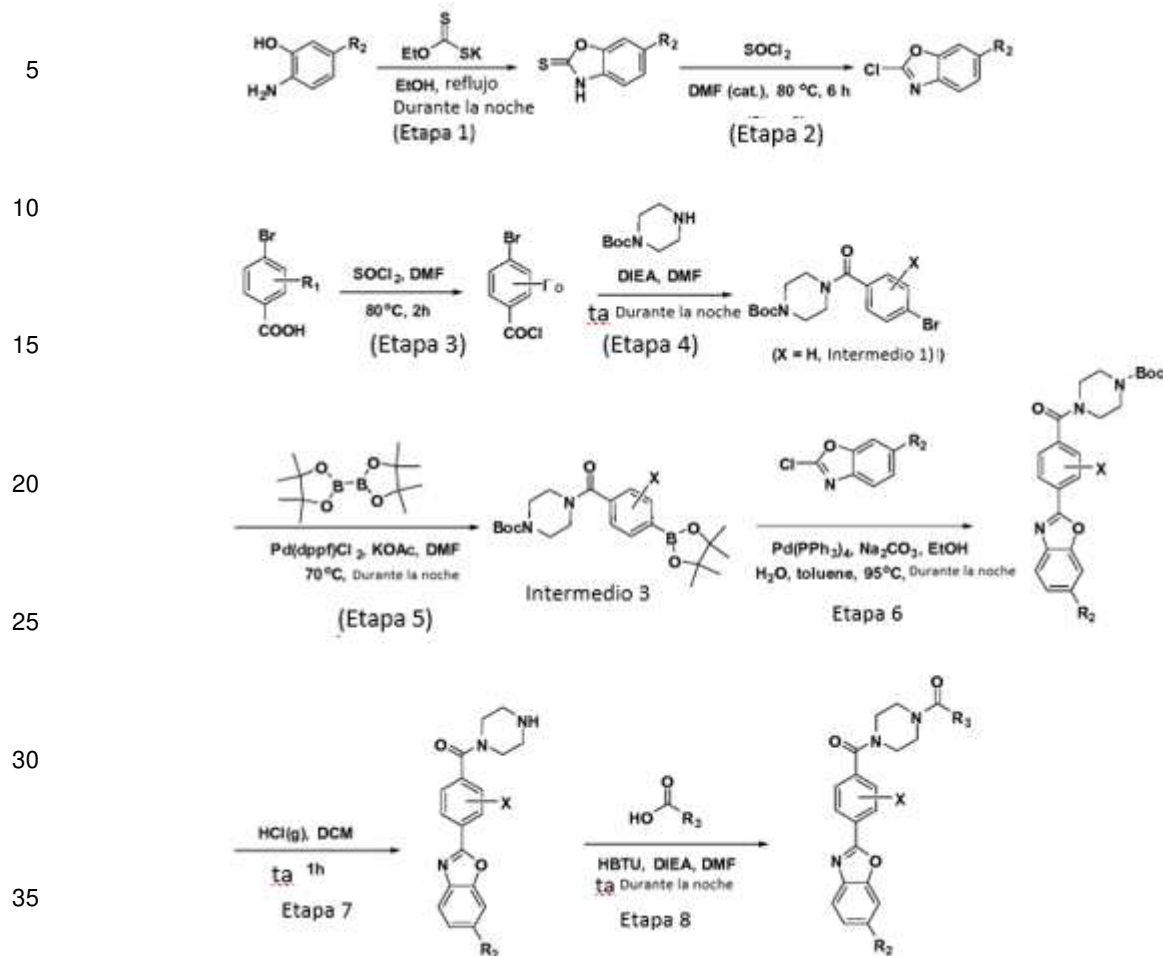
Método 12.



Preparación de N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropanocarboxil)piperazina-1-carboxil)bifeníl-3-il)oxetano-3-carboxamida

[0277] (3'-aminobifeníl-4-il)(4-(1-hidroxiciclopropanocarboxil)piperazin-1-il)metanona (0,168 g, 0,460 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,241 ml, 1,379 mmol) y oxetano-3-ácido carboxílico (0,055 g, 0,506 mmol) se combinaron en DMF (5 ml). O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,244 g, 0,644 mmol) se añadió para dar una solución de color amarillo claro. Esto se agitó durante 18 h. N,N-diisopropiletilamina (0,120 ml, 0,687 mmol), O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,18 g, 0,474 mmol), y oxetano-3-ácido carboxílico (0,025 g, 0,244 mmol) se añadieron. Se continuó agitando durante 5 h. La reacción se diluyó con 10 ml de agua y agitación. Se añadieron otros 15 ml de agua y la emulsión acuosa se extrajo con 50 ml de diclorometano y luego 20 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se llevaron con 20 mL de agua y luego con 20 mL de salmuera, secada sobre MgSO₄ y concentrada. El material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con 0-6% metanol/diclorometano). El material obtenido se volvió a purificar en columna de gel de sílice segundo ona (columna Biotage de 25 g, 4-6,5% de metanol/diclorometano). La concentración de la fracciones proporcionó una película amarilla. Este material se recogió en 40 ml de diclorometano y se lavó dos veces con 5 ml de NaHCO₃ diluido y una vez con 5ml de salmuera. La solución se secó sobre MgSO₄ y se concentró para proporcionar un aceite amarillo. Este aceite se recogió en diclorometano y se trituró con hexanos. La filtración proporcionó N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-carboxil)piperazina-1-carboxil)bifeníl-3-il)oxetano-3-carboxamida (0,036 g, 0,076 mmol, 17%) como un sólido amarillo. MS (ESI, ión pos) m/z: 450 (M + 1).

Método 13.

40 **Etapa 1. 6-fluorobenzodioxazol-2(3H)tiona**

45 **[0278]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 2-amino-5-fluorofenol (8 g, 62,93 mmol, 1,00 equiv), etoxi (potasiosulfanil)metanotiona (11,1 g, 69,25 mmol, 1,10 equiv), etanol (150 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante la noche en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente con un baño de agua y después se concentró a vacío. La suspensión resultante se diluyó con 150 ml de agua y su valor pH se ajustó a 5 con ácido acético y se formó precipitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno. Esto dio lugar a 9,2 g (86%) del compuesto del título como un sólido gris. LC-MS (ES, *m/z*) 170 [M+H]⁺

50 **Etapa 2. 2-cloro-6-fluorobenzodioxazol**

55 **[0279]** En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se colocó 6-fluoro-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-tiona (9,2 g, 54,38mmol, 1,00 equiv), cloruro de tionilo (200 ml) y DMF (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80°C en un baño de aceite. Después de la reacción, el exceso de SOCl₂ se eliminó a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100 ~ 7/93). Las fracciones se recogieron y se concentraron al vacío. Esto dio lugar a 3,5 g (38%) del compuesto del título como un aceite marrón. LC-MS (ES, *m/z*) 172 [M+H]⁺

60 **Etapa 3. Cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo**

65 **[0280]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 4-bromo-2-ácido fluorobenzoico (10 g, 45,66 mmol), cloruro de tionilo (50 ml) y N,N-dimetilformamida (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución se concentró a vacío. Esto dio lugar a 10 g (92%) del compuesto del título como aceite amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

65 **Etapa 4. terc-butilo 4-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)piperazina-1-carboxilato**

[0281] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (10 g, 42,11 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (100 ml). Esto fue seguido por la adición de terc-butilo piperazina-1-carboxilato (7,88 g, 42,31 mmol, 1,00 equiv) en varias porciones. Después, DIEA (16,25 g, 125,74 mmol, 2,99 equiv) se añadió. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El producto se precipitó por la adición de 400 ml de H₂O. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno. Esto dio lugar a 14 g (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*) 387, 389 [M+H]⁺

Paso 5. terc-butilo 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (Intermedio 3)

[0282] En un matraz de fondo redondo de 2000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (57 g, 147,19 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (800 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (76,2 g, 300,07 mmol, 2,01 equiv), PdCl₂(Dppf) (11 g, 15,03 mmol, 0,10 equiv), KOAc (44,1 g, 449,36 mmol, 3,00 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en 3 L de H₂O. Los sólidos se recogieron por filtración, se purificaron adicionalmente mediante una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (3: 7). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 30 g (47%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. LC-MS (ES, *m/z*) 435 [M+H]⁺

Paso 6. terc-butilo 4-(2-fluoro-4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0283] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (1,26 g, 2,90 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (24 ml), 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzoxazol (500 mg, 2,91 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (336 mg, 0,29 mmol, 0,10 equiv), carbonil sódico (12 ml, 2 M), etanol (3,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con 30 ml de agua y se extrajo con 2x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato y sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con EA/DCM (3/10). Este resultado en 1,1 g (86%) del compuesto del título como un sólido gris. LC-MS (ES, *m/z*) 444 [M+H]⁺

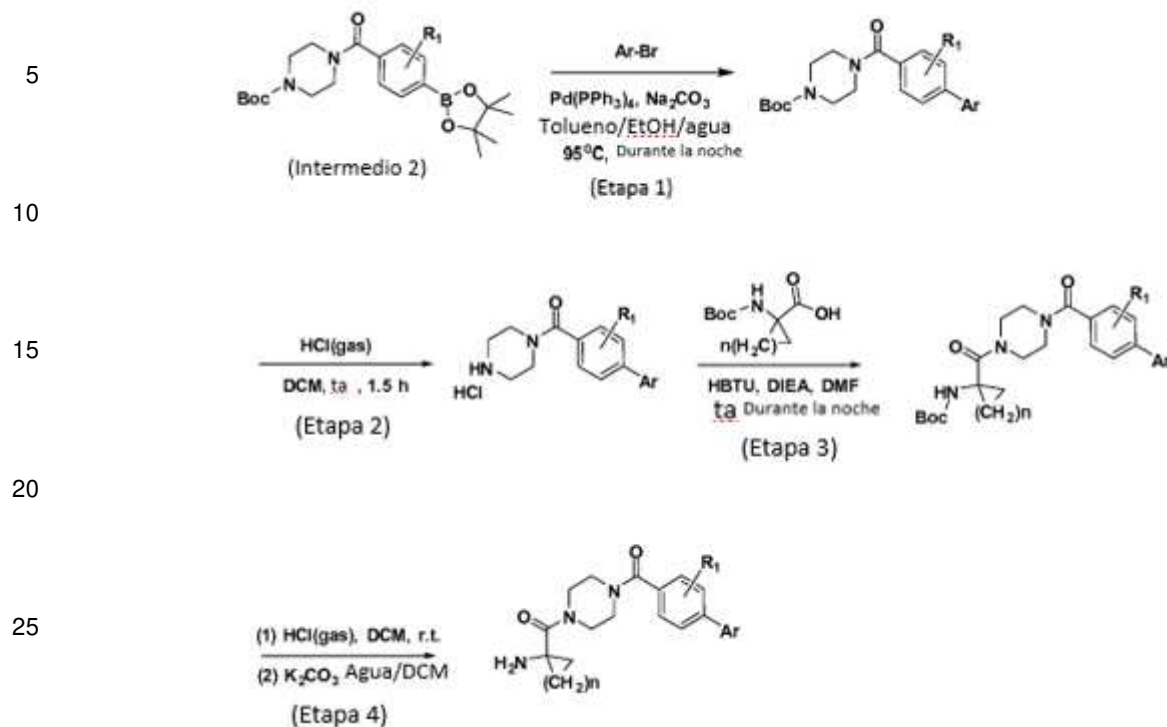
Paso 7. (2-fluoro-4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

[0284] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(2-fluoro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato de (1,1 g, 2,48 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (100 ml). A lo anterior se introdujo el gas de cloruro de hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y después se disolvieron en agua, luego se ajustaron a pH 6-7 con bicarbonato de sodio. Entonces el los sólidos fueron recogidos por filtración y se secaron en horno. Esto dio lugar a 700 mg (82%) del compuesto del título como un sólido gris. LCMS (ES, *m/z*) 344 [M+H]⁺

Paso 8. (4-(2-fluoro-4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0285] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 6-fluoro-2-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-1,3-benzoxazol (538 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml), 1-hidrox ciclopropano-1-ácido carboxílico (160 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv), HBTU (891 mg, 2,35 mmol, 1,50 equiv), DIEA (809 mg, 6,26 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 2x20 ml de diclorometano y las capas orgánicas combinadas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (7: 1). se recogió y se concentró la fracción. Este producto se recristalizó a partir de EA/PE en la relación de 10/1. Esto dio lugar a 206,7 mg (30%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*) 428 [M+H]⁺

Método 14.

30 **Etapla 1. terc-butilo 4-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato**

35 **[0286]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-[(4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbonil]piperazina-1-carboxilato (832 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), 5-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol (422 mg, 2,00 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (232 mg, 0,20 mmol, 0,10 equiv), carbonil sódico (2 N, 5 ml), tolueno (10 ml), etanol (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 95°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con 10 ml de agua, se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100 ~ 100/0). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 800 mg (95%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 421 [M+H]⁺

40 **Etapla 2. (4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona**

45 **[0287]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-[(4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazina-1-carboxilato (800 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml). A continuación, se introdujo en gas HCl. La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se secó bajo vacío. Esto dio lugar a 580 mg (95%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 321 [M+H]⁺

50 **Etapla 3. terc-butilo (1-(4-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carbonil)ciclopropil)carbamato**

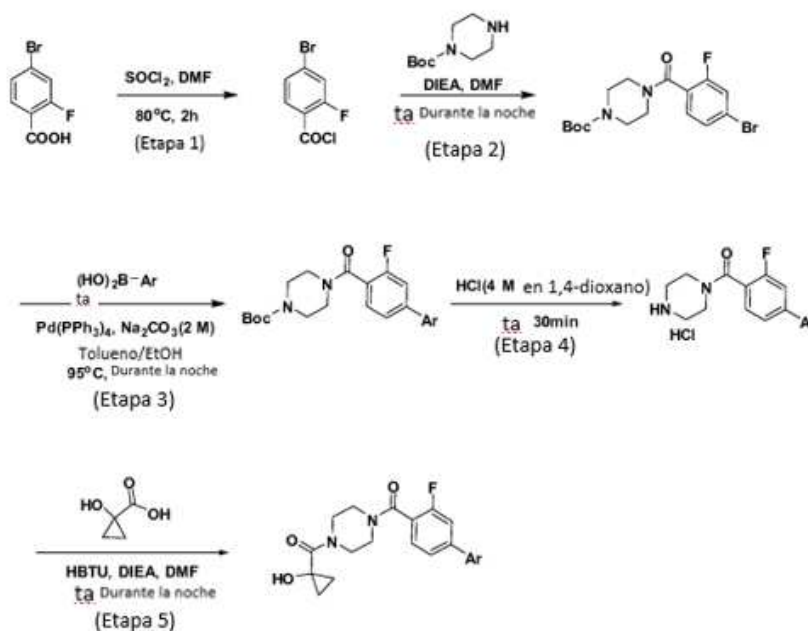
55 **[0288]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 1-metil-5-[4-[(piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-1,3-benzodiazol hidrocloreuro (580 mg, 1,63 mmol, 1,00 equiv), 1-[(terc-butoxi]carbonil)amino]ciclopropano-1-ácido carboxílico (360 mg, 1,79 mmol, 1,10 equiv), HBTU (927 mg, 2,44 mmol, 1,50 equiv), DIEA (841 mg, 6,51 mmol, 4,00 equiv), N,N-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente durante toda la noche. Los solución resultantes se diluyó con 60 ml de agua, se extrajo con 3x60 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (80/20). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 800 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro. LC-MS (ES, *m/z*): 504 [M+H]⁺

60 **Etapla 4. (4-(1-aminociclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)metanona**

65 **[0289]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo N-[1-[(4-(4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropil]carbamato (800 mg, 1,59 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (50 mL).

A continuación el gas HCl se burbujeó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con DCM (50 ml). A continuación, los sólidos se disolvieron en 5 ml de agua. El valor pH de la solución se ajustó a 8 con carbonato de potasio (2 M). La mezcla resultante se extrajo con 2x50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters III): Columna, Xbridge RP18 19*150; fase móvil, agua (0,05% NH₄HCO₃) y MeCN (15% CH₃CN hasta el 75% en 10 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 93,1 mg (15%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*) 404 [M+H]⁺.

Método 15.



Etapa 1. 4-bromo-2-cloruro de fluorobenzoilo

[0290] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó 4-bromo-2-ácido fluorobenzoico (10 g, 45,66 mmol, 1,00 equiv), cloruro de tionilo (50 ml), N,N-dimetilformamida (0,1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 80°C. después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto dio lugar a 10 g (92%) del compuesto del título como aceite amarillo claro. El producto se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa 2. terc-butilo 4-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)piperazina-1-carboxilato

[0291] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluorobenzoilo (10 g, 42,11 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (100 ml). Esto fue seguido por la adición de terc-butilo piperazina-1-carboxilato (7,88 g, 42,31 mmol, 1,00 equiv) en varias porciones. DIEA Entonces a esto se añadió (16,25 g, 125,74 mmol, 2,99 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 300 ml de agua. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron a vacío. Esto dio lugar a 14 g (86%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 387, 389 [M+H]⁺

Etapa 3. terc-butilo 4-(4'-cloro-2', 3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0292] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de terc-butilo 4-(4-bromo-2-fluorobenzoilo)piperazina-1-carboxilato (1 g, 2,58 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (10 ml), (4-cloro-2-fluorofenil)ácido borónico (540 mg, 3,10 mmol, 1,20 equiv), Pd(PPh₃)₄ (358 mg, 0,31 mmol, 0,12 equiv), carbonil de sodio (2 M en agua, 5 ml), etanol (1,4 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 105°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O y se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 3x20 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (3: 7). Se recogieron las fracciones y se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio lugar a 1 g (89%) del compuesto de título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 437 [M+H]⁺

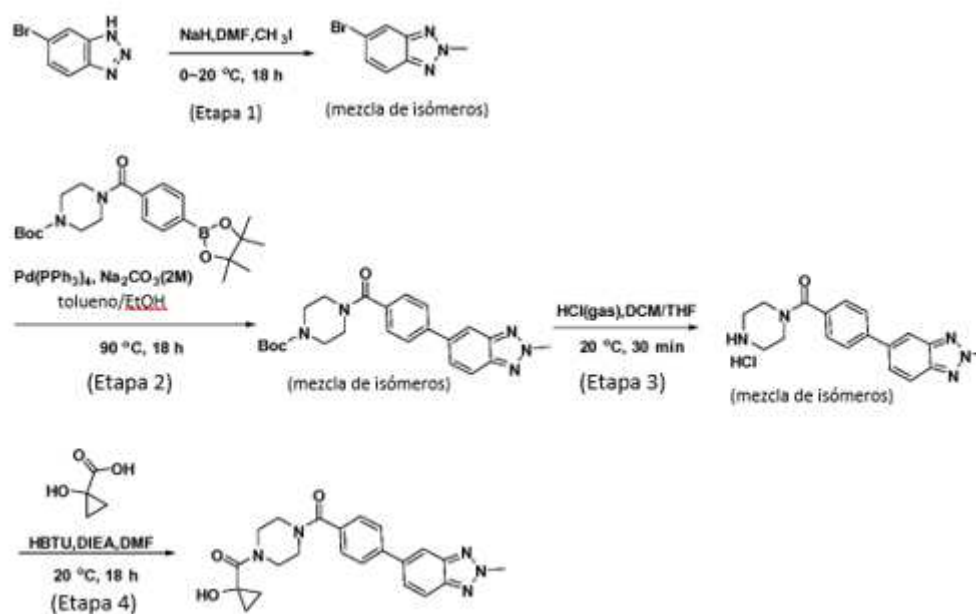
Etapa 4. (4'-cloro-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)(piperazin-1-il)hidrocloruro de metanona

[0293] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-(4'-cloro-2', 3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato de (1 g, 2,28 mmol, 1,00 equiv), ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 30 ml). La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto dio lugar a 600 mg (78%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 337 [M+H]⁺

Paso 5. (4-(4'-cloro-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

[0294] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (4'-cloro-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)(piperazin-1-il)metanona (500 mg, 1,48 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (166 mg, 1,63 mmol, 1,10 equiv), HBTU (841 mg, 2,22 mmol, 1,49 equiv), DIEA (764 mg, 5,91 mmol, 3,98 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió into 80 ml de agua y se formó precipitación. Los sólidos se recogieron por filtración y se aplicaron sobre un gel de sílice columnwith acetato de etilo/hexano (3: 2). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 260 mg (42%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 421 [M+H]⁺

Método 16.



Etapa 1. 5-bromo-N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol

[0295] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 6-bromo-1H-1,2,3-benzotriazol (600 mg, 3,03 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (60% en aceite, 303 mg, 7,58 mmol, 2,50 equiv) en porciones a 0°C. Después de agitarse durante 30 min a 0°C, CH₃I (650 mg, 4,58 mmol, 1,50 equiv) se añadió gota a gota en. La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante un adicional de 18 h a 20°C. a continuación La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de hielo/agua, se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con PE: EA (200: 1-3: 1). Esto dio lugar a 700 mg (bruto) de una mezcla de los compuestos del título como un aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 212, 214 [M+H]⁺

Etapa 2. terc-butilo 4-(4-(N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

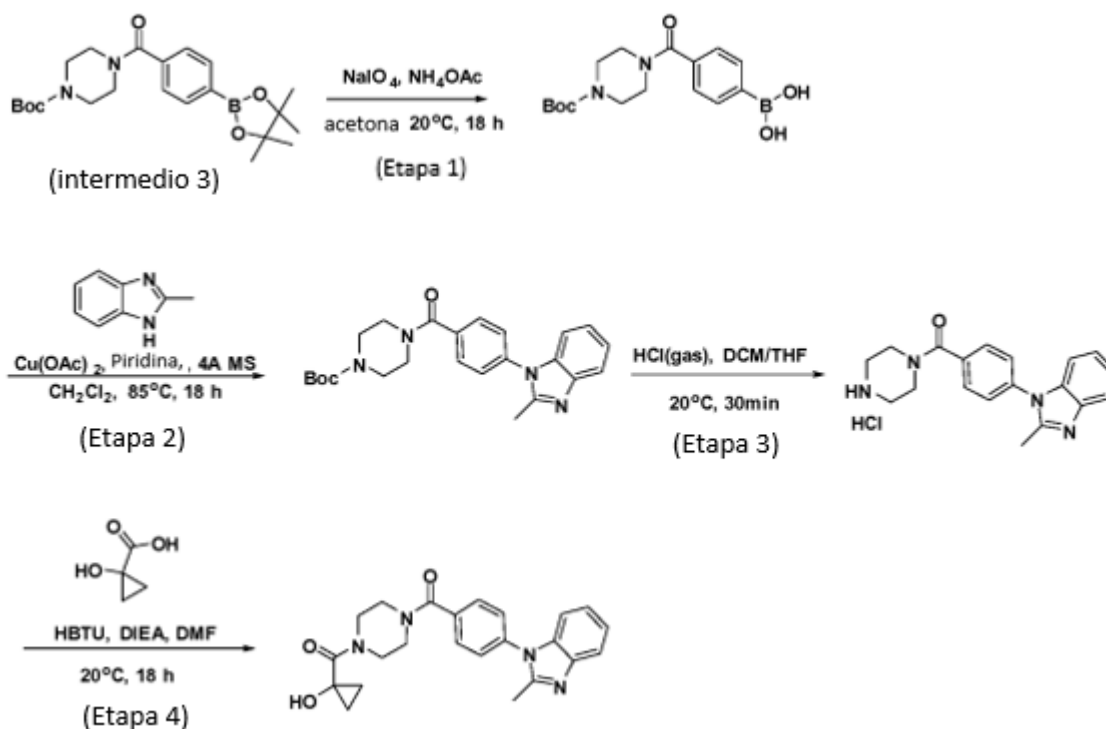
[0296] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó terc-butilo del ácido 4-[(4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-carboxilato (1,51 g, 3,63 mmol, 1,10equiv), la mezcla de 5-bromo-N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazoles (700 mg, 3,30 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (382 mg, 0,33 mmol, 0,10 equiv) y tolueno/EtOH (30/4,5 ml), carbonil sódico (15 ml, 2 M). La mezcla resultante se agitó durante 18 horas a 90°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el vacío se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (200/1 ~ 20/1). Esto resultó en 1,2 g (crudo) de una mezcla de los compuestos del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 422 [M+H]⁺

Etapas 3. (4-(N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

[0297] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó la mezcla de terc-butilo 4-(4-(N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato de etilo (1,2 g, 2,85 mmol, 1,00 equiv) y diclorometano (50 ml). Entonces, el cloruro de hidrógeno (gas) se introdujo. La solución resultante se agitó durante 30 min a 20°C. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se secaron bajo presión reducida. Esto dio lugar a 800 mg (79%) de una mezcla de los compuestos del título como sólido amarillo claro. LC-MS (ES, m/z): 322 [M+H]⁺

Etapas 4. (4-(1-hidrox ciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(2-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)metanona

[0298] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 1-hidrox ciclopropano-1-ácido carboxílico (240 mg, 2,35 mmol, 1,10 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 ml), la mezcla de (4-(N-metil-2H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (766 mg, 2,14 mmol, 1,00 equiv, 98%), HBTU (1,22 g, 3,22 mmol, 1,50 equiv), DIEA (1,11 g, 8,59 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 18 h a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua, se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters III): Columna, XBridge Prep C18 OBD Columna, 5 μ m, 19 * 150 mm; fase móvil, con 0,03 agua% NH₃H₂O y MeCN (16% de MeCN hasta un 34% en 8 min); Detector, 254 y 220 nm. Esto dio lugar a 90 mg (10%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, m/z) 406 [M+H]⁺

Método 17.**Etapas 1. (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)ácido borónico**

[0299] En un matraz de 1 L de fondo redondo se colocó **Intermedio 3** (12,5 g, 30,03 mmol, 1,00 equiv) una solución de peryodato de sodio (32,1 g, 150,00 mmol, 5,00 equiv) en acetona (300 ml), acetato de amonio (150 ml, 5,00 equiv, 1 M). La solución resultante se agitó durante 18 h a ta. La solución resultante se diluyó con 300 ml de agua y se extrajo con 3 x 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y la solución se concentró a vacío. Esto proporcionó el compuesto de título (10,1 g, 96%) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES, m/z) 335 [M+H]⁺

Etapas 2. terc-butilo 4-(4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0300] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)ácido borónico (3,34 g, 9,05 mmol, 2,00 equiv) en diclorometano (50 ml), 2-metil-1H-benzo[d]imidazol (660 mg, 4,99 mmol, 1,00 equiv), Cu (OAc)₂ (1,23 mg, 1,50 equiv), piridina (790 mg, 9,99 mmol, 2,00 equiv), 4a

molecularesieves (3 g). La mezcla resultante se agitó durante 18 h a 20°C. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado fue concentrado bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (200/1~20/1). Esto dio lugar a 1 g (27%) del compuesto del título como aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 421 [M+H]⁺

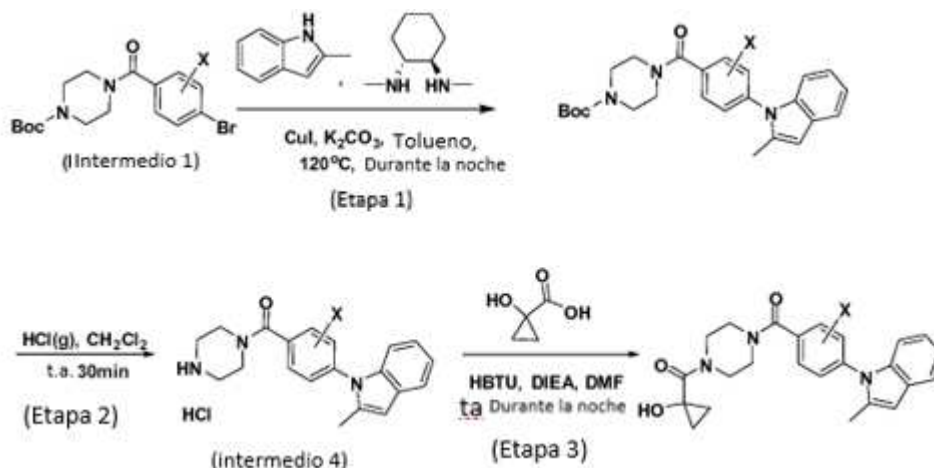
5 Etapa 3. (4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

[0301] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó *tert*-butilo 4-(4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (960 mg, 2,28 mmol, 1,00 equiv), DCM (30 ml), THF (30 ml). Entonces se introdujo cloruro de hidrógeno (gas). La solución resultante se agitó durante 30 min a 20°C. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron bajo vacío. Esto dio lugar a 600 mg del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 321 [M+H]⁺

Etapa 4. (4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)metanona

[0302] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (190 mg, 1,86 mmol, 1,10 equiv), (4-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (600 mg, 1,68 mmol, 1,00 equiv), HBTU (955 mg, 2,52 mmol, 1,50 equiv), *N,N*-dimetilformamida (10 ml), DIEA (867 mg, 6,71 mmol, 4,00 equivalentes). La solución resultante se agitó durante 18 h a 20°C. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de agua, se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, Xbridge Prep C18 OBD, 5 μ m, 19 * 150 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (16% CH₃CN hasta 34% en 10 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 130 mg (19%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 405 [M+H]⁺

Método 18.



Etapa 1. *tert*-butilo 4-(4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0303] En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de *tert*-butilo 4-[(4-bromofenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (**Intermedio 1** (X=H), 1,69 g, 4,58 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (50 ml), 2-metil-1H-indol (600 mg, 4,57 mmol, 1,00 equiv), CuI (87 mg, 0,46 mmol, 0,10 equiv), carbonil de potasio (1,9 g, 13,75 mmol, 3,00 equiv), (1*R*, 2*R*)-1-*N*, 2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (130 mg, 0,91 mmol, 0,20 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 120°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de H₂O, se extrajo con 3x50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (1: 1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 1,4 g (73%) del compuesto del título como un sólido rojo. LC-MS (ES, *m/z*): 420 [M+H]⁺

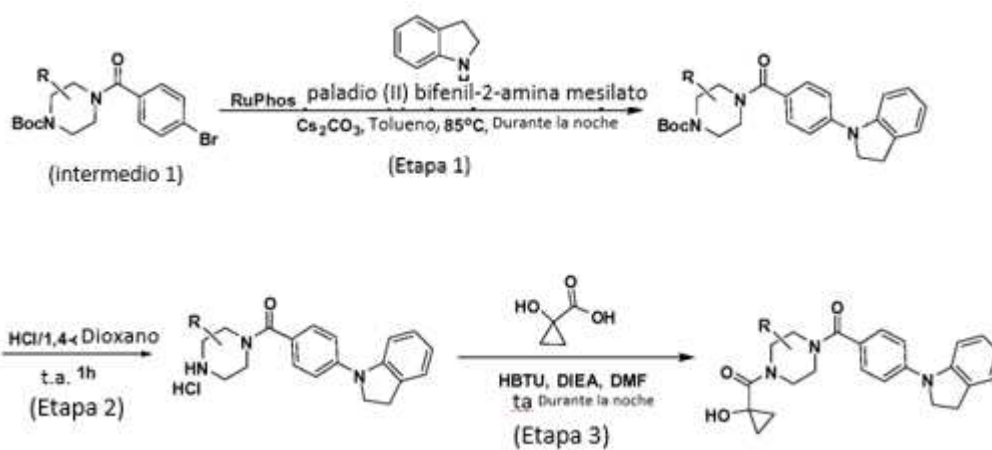
Etapa 2. (4-(2-metil-1H-indol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (**Intermedio 4**)

[0304] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de *tert*-butilo 4-(4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (1,4 g, 3,34 mmol) en diclorometano (30 ml). A lo anterior se introdujo el gas HCl anteriormente. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto resultó en 1,4 g (59%) del compuesto del título como un sólido rojo. LC-MS (ES, *m/z*): 320 [M+H]⁺

Etapa 3. (4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(2-metil-1H-indol-1-il)fenil)metanona

[0305] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (4-(2-metil-1H-indol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (658 mg, 1,85 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 ml), 1-hidroxiclopropano-1-ácido carboxílico (189 mg, 1,85 mmol, 1,00 equiv), HBTU (1,05 g, 2,77 mmol, 1,50 equiv), DIEA (955 mg, 7,39 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de agua y se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10: 1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto resultó en 112,3mg (15%) del compuesto del título como un sólido de color marrón claro. LC-MS (ES, m/z): 404 [M+H]⁺

Método 19.



Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(indolin-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0306] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,3-dihidro-1H-indol (390 mg, 3,27 mmol, 1,00 equiv), terc-butilo 4-[(4-bromofenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (**Intermedio 1** (R = H), 1,5 g, 3,60 mmol, 1,10 equiv), Cs₂CO₃ (3,74 g, 11,48 mmol, 3,51 equiv), tolueno (50 ml), se RuPhos paladio (ii) mesilato bifeníl-2-amina (276 mg). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 85°C. Después de enfriarse la temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró a vacío y se re-disolvió con 200 ml de EA. La mezcla resultante se lavó con 3x50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter/acetato de etilo de petróleo (50:50). Esto dio como resultado en 1 g (75%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, m/z): 408 [M+H]⁺

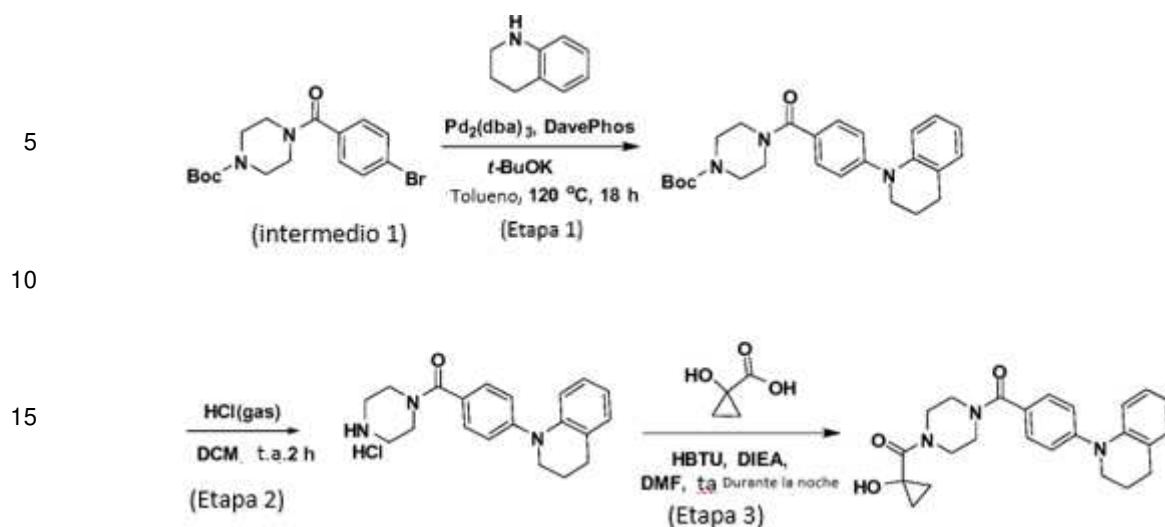
Etapa 2. (4-(indolin-1-il)fenil)(piperazin-1-il)hidrocloruro de metanona

[0307] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-(4-(indolin-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (1 g, 2,45 mmol, 1,00 equiv), una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml). La solución resultante se agita durante 1 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron bajo vacío. Esto dio lugar a 800 mg (95%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, m/z): 308 [M+H]⁺

Etapa 3. (4-(1-hidroxiclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(indolin-1-il)fenil)metanona

[0308] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó (4-(indolin-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (540 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv), 1-hidroxiclopropano-1-ácido carboxílico (160 mg, 1,57 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), HBTU (892 mg, 2,35 mmol, 1,50 equiv), DIEA (810 mg, 6,27 mmol, 3,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EA, se lavó con 3x30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, SunFire Prep C18, 5 um, 19 * 100 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (50% CH₃CN hasta el 100% en 10 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto resultó en 63,8mg (10%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 392 [M+H]⁺

Método 20.



Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

25

30

[0309] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó Pd₂(Dba)₄ (305 mg), DavePhos (627 mg), tolueno (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (700 mg, 5,26 mmol, 1,00 equiv), terc-butilo 4-[(4-bromofenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (**Intermedio 1**, 1,94 g, 5,25 mmol, 1,00 equiv), t-BuOK (1,18 g, 10,52 mmol, 2,00 equiv) se añadieron sistema util se evacuó y se volvió a llenar con N₂ para 5 veces. La mezcla resultante se agitó durante 18 h a 120°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100~45/55). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 540 mg (24%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 422 [M+H]⁺

Etapa 2. (4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

35

40

[0310] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (540 mg, 1,28 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (40 ml). Entonces se burbujeó gas cloruro de hidrógeno. La solución resultante util se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto resultó en 635 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 322 [M+H]⁺

Etapa 3. (4-(4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

45

50

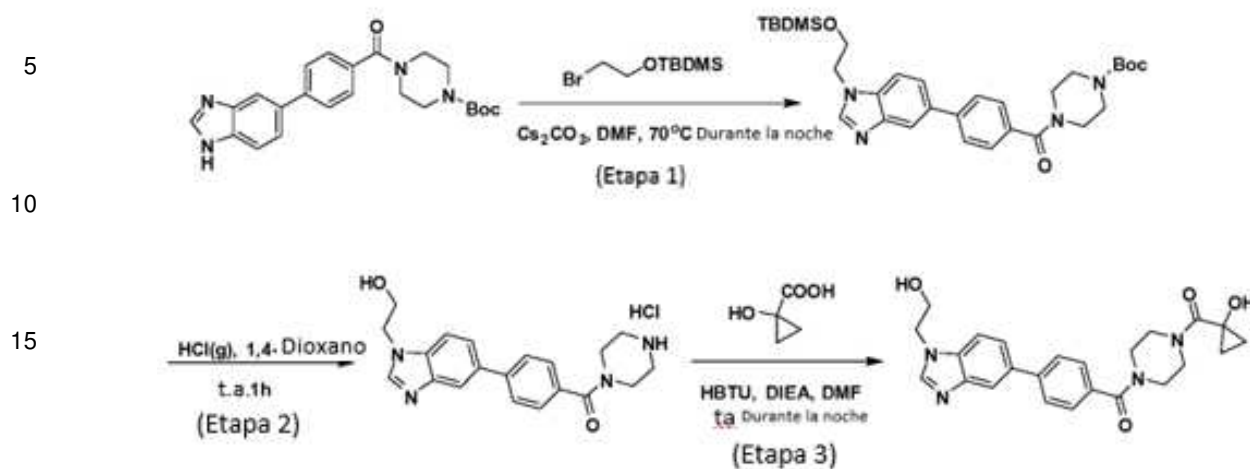
[0311] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (635 mg, 6,22 mmol, 1,00 equiv), (4-(3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (181 mg, 0,51 mmol, 0,08equiv), HBTU (1,34 g, 3,53 mmol, 0,57 equiv), N,N-dimetilformamida (15 ml), DIEA (457 mg, 3,54 mmol, 0,57 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 60 ml de EA, se lavó con 4x20 ml de agua y 1x20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100 ~ 100/0). El producto bruto resultante se purificó adicionalmente por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters III): Columna, Xbridge RP18 19 * 150; fase móvil, agua (0,05% NH₄HCO₃) y MeCN (15% CH₃CN hasta el 75% en 10 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 66,3 mg (3%) del compuesto del título como un sólido púrpura. LC-MS (ES, *m/z*): 406 [M+H]⁺

55

60

65

Método 21.



Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5 y 6-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato

25

[0312] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó terc-butilo 4-(4-(1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato (1 g, 2,46 mmol, 1,00 equiv), (2-bromoetoxi) (terc-butil) dimetilsilano (883 mg, 3,69 mmol, 1,50 equiv), N,N-dimetilformamida (50 ml), Cs₂CO₃ (2,41 g, 7,40 mmol, 3,01 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 70°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 ml de EA, se lavó con 3x50 mL de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y bajo vacío concentrado. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, SunFire Prep C18,5um, 19 * 100 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (55% CH₃CN hasta el 75% en 7 min); Detector, UV220 y 254 nm. Esto dio lugar a 380 mg (27%) de terc-butilo 4-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo y 390 mg (28%) de terc-butilo 4-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 565 [M+H]⁺

30

35

Etapa 2. (4-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

40

[0313] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo 4-(4-(1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)benzoyl)piperazina-1-carboxilato (380 mg, 0,67 mmol, 1,00 equiv) y dioxano (40 ml). Entonces el gas HCl se introdujo. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. Esto dio lugar a 250 mg (96%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 351 [M+H]⁺

Etapa 3. (4-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)metanona

45

[0314] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó (4-(1-(2-hidroxietil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (250 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (66 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), HBTU (367 mg, 0,97 mmol, 1,50 equiv), DIEA (333 mg, 2,58 mmol, 3,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, SunFire Prep C18, 5 um, 19 * 100 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (55% CH₃CN hasta el 75% en 7min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 75 mg (27%) del compuesto del título como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 435 [M+H]⁺

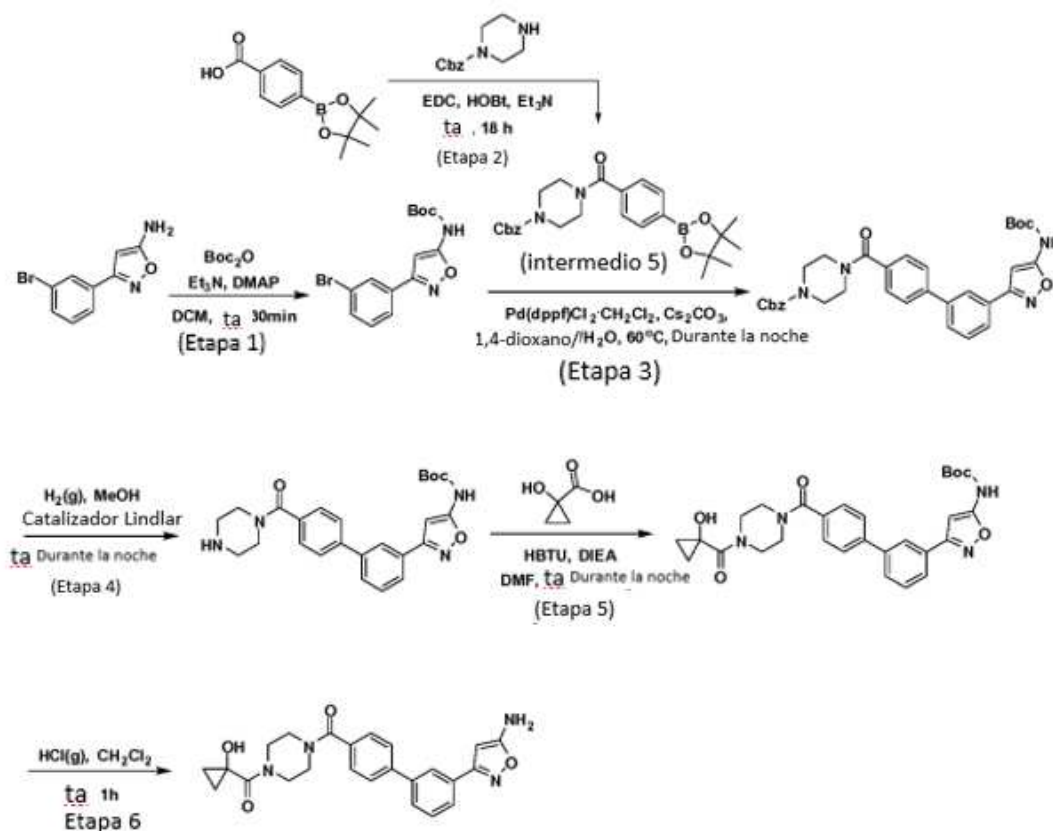
50

55

60

65

Método 22.

**Etapa 1. terc-butilo (3-(3-bromofenil)isoxazol-5-il)carbamato**

[0315] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de 3-(3-bromofenil)-1,2-oxazol-5-amina (1 g, 4,18 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (40 ml), Boc₂O (1,83 g, 8,38 mmol, 2,00 equiv), trietilamina (1,27 g, 12,55 mmol, 3,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (51,24 mg, 0,42 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x20 ml de ácido clorhídrico (0,5 M), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a vacío. Esto dio lugar a 1,42 g (bruto) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 339 [M+H]⁺

Etapa 2. bencilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoi)l)piperazina-1-carboxilato (Intermedio 5)

[0316] En un matraz de 1 L de fondo redondo se colocó bencilo piperazina-1-carboxilato (15 g, 68,10 mmol, 1,00 equiv), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoi)l)ácido benzoico (16,9 g, 68,12 mmol, 1,00 equiv), EDC (14,4 g, 75,12 mmol, 1,10equiv), HOBT (5,8 g, 42,92 mmol, 0,50 equiv) y trietilamina (27,6 g 272,75 mmol, 4,00 equiv) en diclorometano (300 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a ta. Después, la mezcla se lavó con 0,5 M de carbonil de sodio (acuoso, 75 ml). Después, la mezcla resultante se lavó con 0,5 m HCl (aq, 75 ml) seguido de 0,5 M de carbonil de sodio (acuoso, 75 ml). La solución se concentró en vacío y el producto bruto se recrystalizó en TBME/hexano (1: 1). Esto proporcionó el compuesto del título (26 g, 84%) como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 451 [M+H]⁺

Etapa 3. bencil 4-(3'-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)isoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0317] En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de terc-butilo (3-(3-bromofenil)isoxazol-5-il)carbamato de metilo (1,42 g, 4,19 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (30 ml), bencilo 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoi)l)piperazina-1-carboxilato (1,89 g, 4,20 mmol, 1,00equiv), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (410 mg, 0,50 mmol, 0,12 equiv), Cs₂CO₃ (4,11 g, 12,61 mmol, 3,01 equiv), agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con 30 ml de H₂O, se extrajo con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 30 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (1: 1). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio lugar a 780 mg (32%) del compuesto del título como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 583 [M+H]⁺

Etapas 4. terc-butilo (3-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-5-il)carbamato

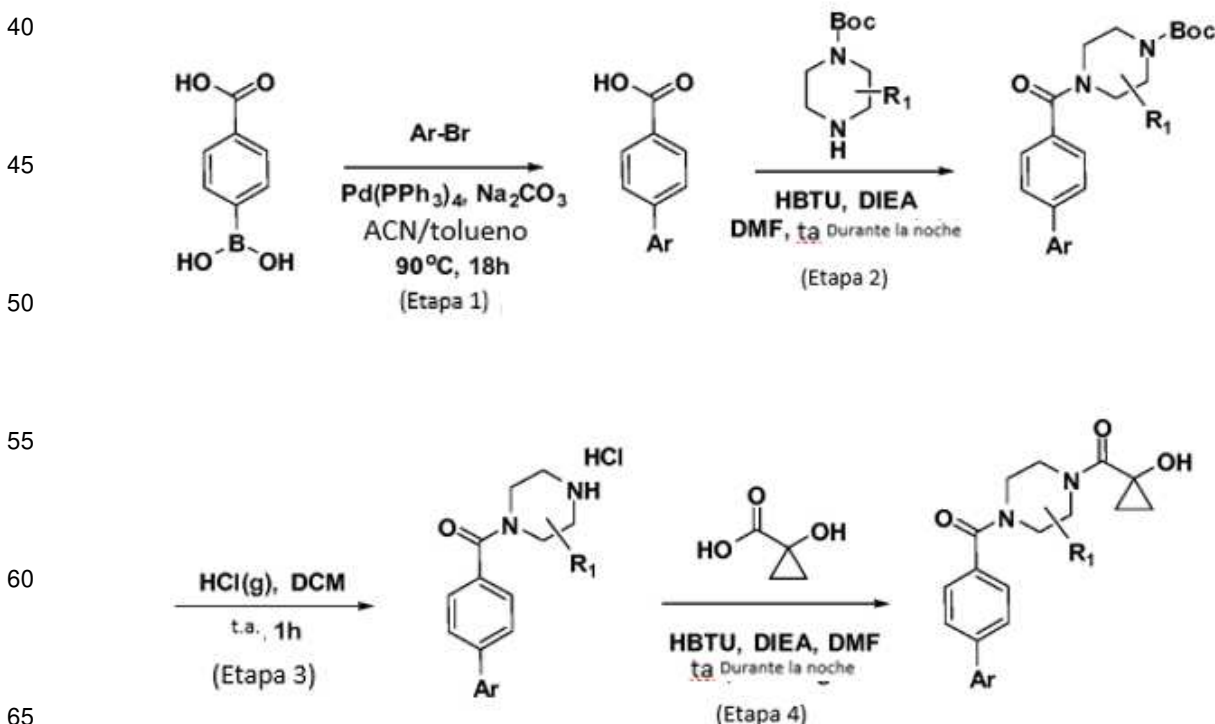
5 [0318] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó bencil 4-(3'-(5-((terc-butoxicarbonil)amino)isoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (1,8 g, 3,09 mmol, 1,00 equiv), metanol (40 ml) y catalizador de Lindlar (1,8 g). El matraz se evacuó y back-lleno de hidrógeno durante 6 veces. La solución resultante se agitó temperatura ambiente durante la noche a. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró bajo vacío. El residuo fue appliedonto una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (90:10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio lugar a 850 mg (61%) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, m/z): 449 [M+H]⁺

Etapas 5. terc-butilo (3-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-5-il)carbamato

15 [0319] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de terc-butilo (3-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-5-il)carbamato de metilo (850 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 ml), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (194 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv), HBTU (1,08 g, 2,85 mmol, 1,50 equiv), DIEA (980 mg, 7,58mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con 30 ml de EA, se lavó con 3x30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (90:10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio lugar a 600 mg (59%) del compuesto del título como un sólido marrón. LCMS (ES, m/z): 533 [M+H]⁺

Etapas 6. (4-(3'-(3-il-5-aminoisoxazol)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

25 [0320] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo (3-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)isoxazol-5-il)carbamato (600 mg, 1,13 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (30 ml). A lo anterior se introdujo el gas de HCl anteriormente. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y se disolvió en 5ml de metanol. El valor pH de la solución se ajustó a 8 con solución de bicarbonato de sodio saturado. La solución resultante se extrajo con 2x30 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por PrepHPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, Xbridge Prep C18 OBD columna, 5 μ m, 19x150 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (30% CH₃CN hasta el 70% en 9 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto resultó en 107,4 mg (22%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 433 [M+H]⁺

Método 23.**Etapas 1. 4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ácido benzoico**

5 [0321] En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ácido benzoico (2,35 g, 9,47 mmol, 1,00 equiv) en CH₃CN/tolueno (70/12 ml), 5-bromo-1-metil-1H-benzo[d]imidazol (2 g, 9,48 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (548 mg, 0,47 mmol, 0,05 equiv), carbonil sódico (0,4 M, 50 ml, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 18 h a 90°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua. La mezcla se lavó con 2x100 ml de acetato de etilo y se recogió la capa acuosa. El valor pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico (1 N). Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron bajo vacío. Esto dio lugar a 2 g (84%) del compuesto del título como un sólido blanco, que se secó al vacío. LC-MS (ES, *m/z*): 253 [M+H]⁺

10 **Etapa 2. terc-butilo (*R*)-2-metil-4-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato**

15 [0322] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)ácido benzoico (600 mg, 2,38 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml), terc-butilo (2*R*)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (476 mg, 2,38 mmol, 1,00 equiv), HBTU (1,35 g, 3,56 mmol, 1,50 equiv), DIEA (1,22 g, 9,44 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, se extrajo con 3x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con éter/acetato de etilo de petróleo (1/15). Esto dio lugar a 650 mg (63%) del compuesto del título como un aceite rojo. LC-MS (ES, *m/z*): 435 [M+H]⁺

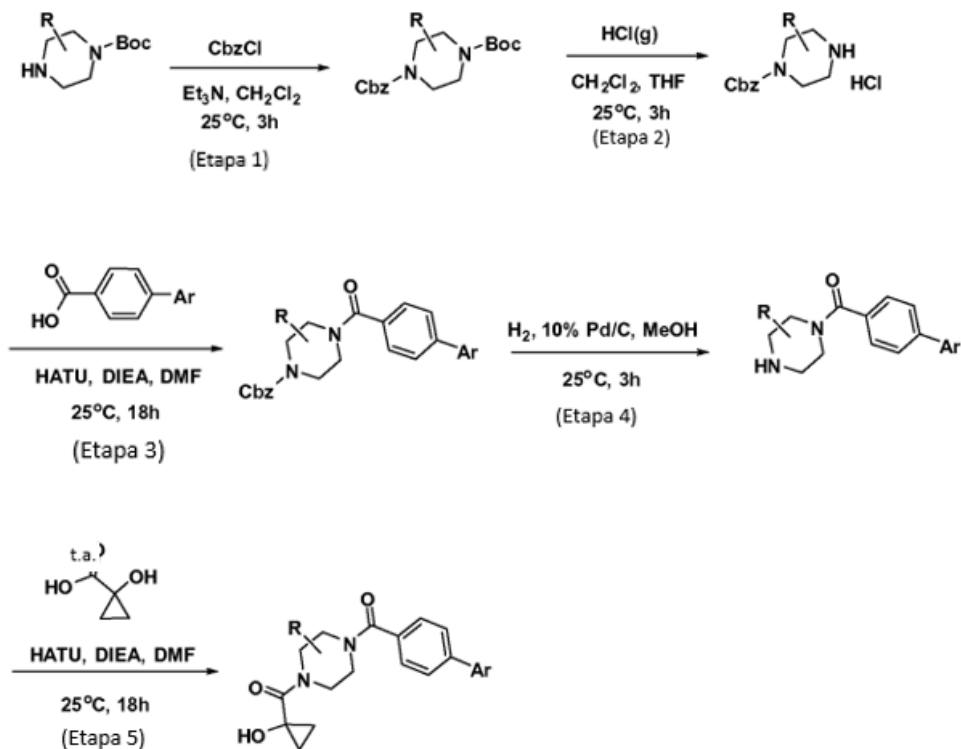
20 **Etapa 3. (*R*)-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)metanona (3-metilpiperazin-1-il)**

25 [0323] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de terc-butilo (*R*)-2-metil-4-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (650 mg, 1,50 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml). Al cloruro de abovehidrogen (gas) se introdujo en. La solución resultante se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se trituró con 2x100 ml de éter. Los sólidos se collectedby filtración y se secaron bajo vacío. Esto dio lugar a 500 mg (90%) del compuesto del título como un sólido rojo. LC-MS (ES, *m/z*): 335 [M+H]⁺

30 **Etapa 4. (*R*)-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)metanona**

35 [0324] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de (*R*)-(4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)(3-metilpiperazin-1-il)metanona (500 mg, 1,35 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (15 ml), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (137 mg, 1,34 mmol, 1,00 equiv), HBTU (766 mg, 2,02 mmol, 1,50 equiv), DIE (695 mg, 5,38 mmol, 4,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua, se extrajo con 3x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C₁₈ gel de sílice; fase móvil, CH₃CN/agua con 0,05% de NH₄HCO₃ = 20% aumentando a CH₃CN/agua con 0,05% de NH₄HCO₃ = 60% dentro de 30 min; Detector, UV 254 y 220 nm. Esto resultó en 200,3 mg (36%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 419 [M+H]⁺

Método 24.



Etapa 1. 7-bencilo 4-(terc-butilo) 4,7-diazaespiro[2,5]octano-4,7-dicarboxilato

[0325] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de terc-butilo 4, 7-diaza-espiro[2,5]octano-4-carboxilato de metilo (3 g, 14,13 mmol, 1,00 equiv) y TEA (4,25 g, 42,00 mmol, 2,97 equiv) en diclorometano (30 ml). Esto se siguió por la adición de CbzCl (2,88 g, 16,88 mmol, 1,19 equiv) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agita durante 3 h a 25°C. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, se extrajo con 3x50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con 2x100 ml de solución de carbonilo de sodio (2M), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 4 g (82%) del compuesto del título como aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 347 [M+H]⁺

Etapa 2. bencilo 4,7-diaza-espiro[2,5]octano-7-clorhidrato de carboxilato

[0326] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de 7-bencilo 4-terc-butilo 4, 7-diaza-espiro[2,5]octano-4,7-dicarboxilato (4 g, 11,55 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano/tetrahidrofurano (20/20 ml). A la solución anterior, se introdujo cloruro de hidrógeno (gas). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C. Los sólidos fueron recogidos por filtración. Esto dio lugar a 3 g (bruto) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 247 [M+H]⁺

Etapa 3. bencilo 4-(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato

[0327] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó HATU (1,55 g, 4,08 mmol, 1,00 equiv), 4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)ácido benzoico (951 mg, 3,70 mmol, 0,91 equiv), bencilo 4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-hidrógeno de carboxilato sal de cloruro (1 g, 4,06 mmol, 1,00 equiv), DIEA (955 mg, 7,39 mmol, 1,82 equiv) y N,N-dimetilformamida (30 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25°C. Después, la mezcla se diluyó con 50 ml de EA, se lavó con 2x50 ml de agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (10%-90%). Esto dio lugar a 1,2 g (bruto) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 486 [M+H]⁺

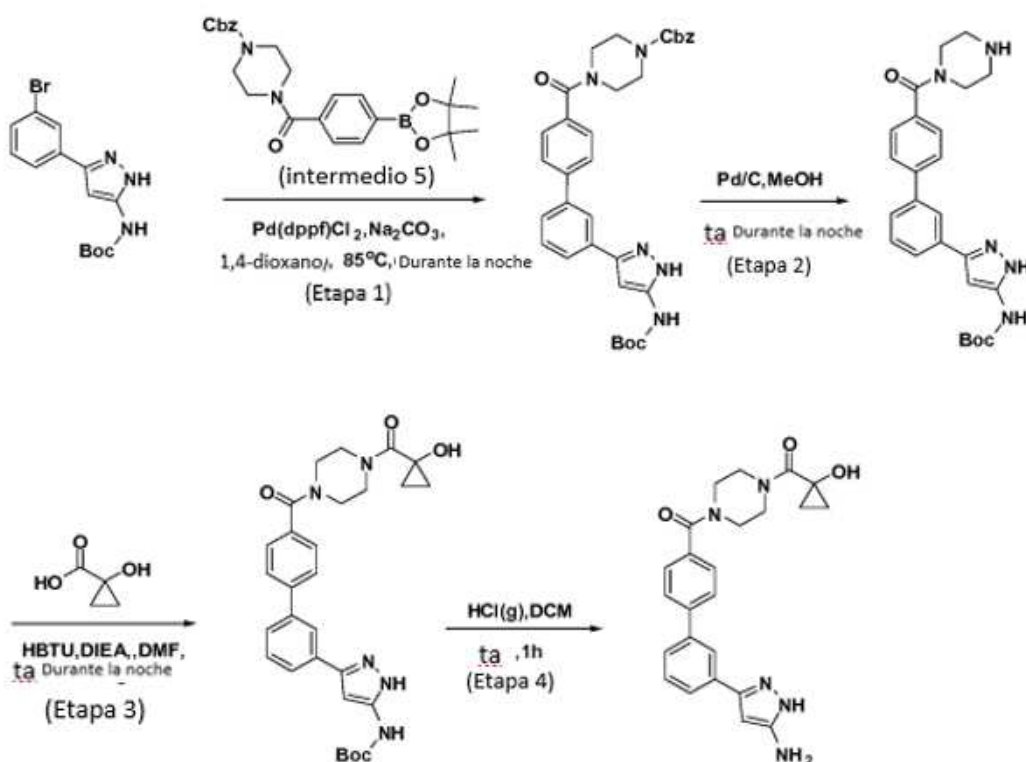
Etapa 4. (4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)(4,7-diazaespiro[2,5]octan-4-il)metanona

[0328] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó bencilo 4-[(4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carboxilato (**Intermedio 2**, 1,2 g, 2,47 mmol, 1,00 equiv), paladio sobre carbón activo (1,2 g) y metanol (30 ml). A continuación, el matraz se evacuó y se rellenoó con hidrógeno durante tres veces. La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró bajo vacío. Esto resultó en 700 mg (en bruto) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 352 [M+H]⁺

Etapa 5. (4-(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)-4,7-diazaespiro[2,5]octan-7-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

[0329] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó HATU (658 mg, 1,73 mmol, 1,00 equiv), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (160 mg, 1,57 mmol, 0,91 equiv), 2-[4-[(4,7-diazaespiro[2,5]octan-4-il)carbonil]fenil]-6-fluoro-1,3-benzoxazol (608 mg, 1,73 mmol, 1,00 equiv), DIEA (406 mg, 3,14 mmol, 1,82 equiv) y N,N-dimetilformamida (15 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (10%-90%). El producto en bruto se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, Xbridge Prep C18 OBD columna, 5 μ m, 19 \times 150 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH_4HCO_3) y CH_3CN (10% CH_3CN hasta el 40% en 9 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto resultó en 171,6 mg (23%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Método 25.



Etapa 1. bencilo 4-(3'-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)-1H-pirazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0330] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de bencilo 4-[(4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)carbonil]piperazina-1-carboxilato (**Intermedio 5**, 710 mg, 1,58 mmol, 1,00 equiv) en 1,4-dioxano (20 ml), terc-butilo N-[3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato (533,2 mg, 1,58 mmol, 1,00 equiv), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (115,5 mg, 0,16 mmol, 0,10 equiv), carbonil sódico (2 M, 5 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 85°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de agua, se extrajo con 2 \times 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (4/1). Esto dio lugar a 300 mg (33%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, m/z): 582 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapa 2. terc-butilo (3-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato

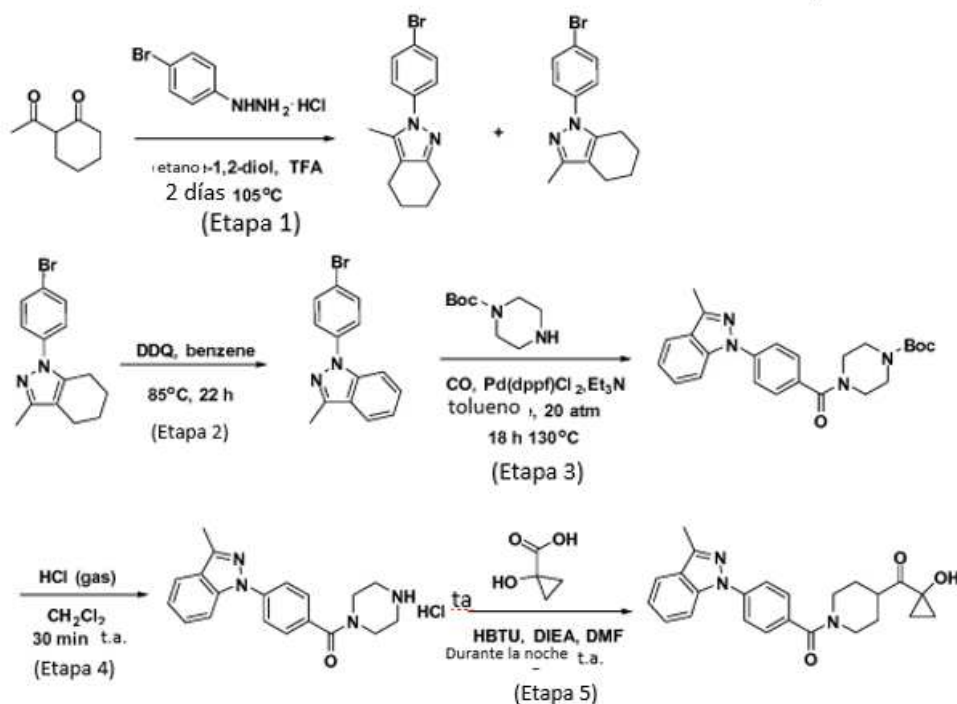
[0331] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 4-(3'-(5-((tert-butoxicarbonil)amino)-1H-pirazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (670 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 ml). Esto fue seguido por la adición de carbono de paladio (670 mg). A lo anterior se introdujo el hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración. El filtrado se concentró a vacío. Esto resultó en 515,7 mg (100%) del compuesto del título como un sólido naranja. LC-MS (ES, m/z): 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapla 3. terc-butilo (3-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1Hpirazol-5-il)carbamato

[0332] En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una solución de terc-butilo (3-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de metilo (515,7 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 ml), 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (117 mg, 1,15 mmol, 1,00 equiv), HBTU (654 mg, 1,72 mmol, 1,50 equiv), DIEA (445,5mg, 3,45 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, se extrajo con 2x150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. El residuo se aplicó en una columna de con etilo de etilo/petróleo éter gel de sílice (2/1). Esto dio lugar a 400 mg (65%) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS (ES, m/z): 532 [M+H]⁺

Etapla 4. (4-(3'-(5-amino-1H-pirazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

[0333] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de terc-butilo (3-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-1H-pirazol-5-il)carbamato de metilo (400 mg, 0,75 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (30 ml). A lo anterior se introdujo el gas de HCl. La solución resultante se agitó durante 1 h en la sala de sólidos temperatura ambiente. El se recogieron por filtración y se disolvió en 10 ml de agua. El valor de pH se ajustó a 6-7 con solución saturada de bicarbonato de sodio. Los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C₁₈ gel de sílice; fase móvil, CH₃CN/agua con 0,1% NH₄HCO₃ = 1/5 aumentando a CH₃CN/agua con 0,1% NH₄HCO₃ = 3/2 dentro de 20 min; Detector, UV 254 y 220 nm. Esto resultó en 102,9mg (32%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 432 [M+H]⁺

Método 26.**Etapla 1. N-(4-bromofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1 y 2H-indazol**

[0334] En un matraz de fondo redondo de 250 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2-acetilciclohexan-1-ona (4,08 g, 29,11 mmol, 1,00 equiv), (4-bromofenil) hidrazina (6,5 g, 29,08 mmol, 1,00 equiv), TsOH (500 mg, 2,90 mmol, 0,10 equiv), etano-1,2-diol (100 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a 105°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El producto en bruto (4 g) se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C₁₈ gel de sílice; fase móvil, solución de NH₄HCO₃ 0,05%, MeCN = 95/5 aumentando a 0,05% de solución NH₄HCO₃, MeCN = 0/100 dentro de 60 min; Detector, UV 254 nm. Se obtuvo 1,5 g de producto. Esto dio lugar a 1,5 g (18%) de 2-(4-bromofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol en forma de un sólido de color amarillo claro y 0,8 g (9%) de 1-(4-bromofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol en forma de sólido de color amarillo fuego. LC-MS (ES, m/z): 292 [M+H]⁺

Etapas 2. 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-indazol

5 **[0335]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-(4-bromofenil)-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol (3,5 g, 12,02 mmol, 1,00 equiv), benceno (100 ml), DDQ (10,9 g, 48,02 mmol, 3,99 equiv). La solución resultante se agitó durante 22 h a 85°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo vacío y se diluyó con 200 ml de EA y se lavó con 1x250 ml de agua y 3x100 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100~10/90). Esto resultó en 800 mg (23%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*) 287, 289 [M+H]⁺

Etapas 3. terc-butilo 4-(4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

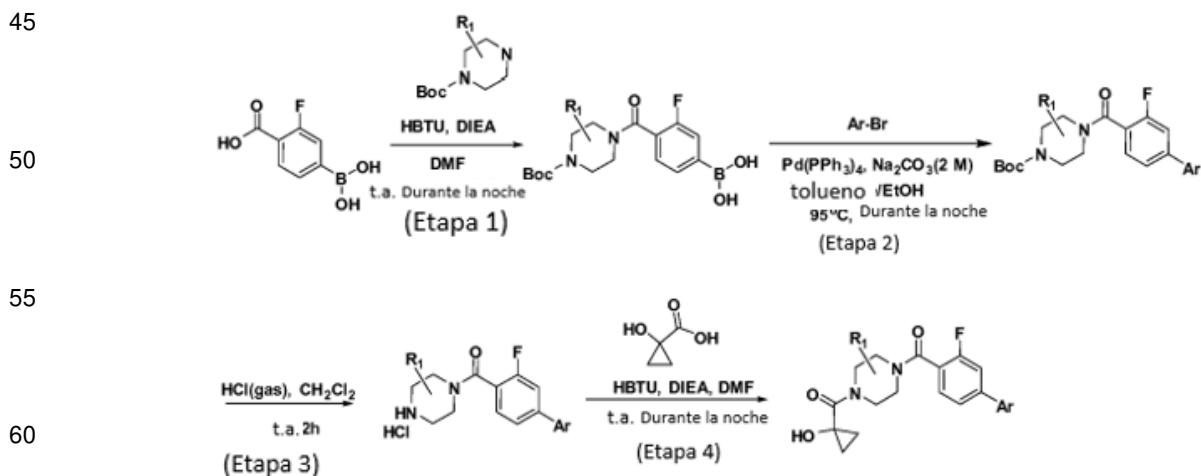
15 **[0336]** En un tanque de presión de 250 ml, se colocó 1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-indazol (800 mg, 2,79 mmol, 1,00 equiv), terc-butilo piperazina-1-carboxilato (770 mg, 4,13 mmol, 1,48 equiv), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (113 mg, 0,14 mmol, 0,05 equiv), tolueno (120 ml), trietilamina (837 mg, 8,27 mmol, 2,97 equiv). Luego se evacuó el reactor y se relleno con CO durante tres veces. La mezcla resultante se agitó durante 24 h a 130°C bajo presión de CO de 20 atm. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100~25/75). Esto dio lugar a 1,0 g (85%) del título compoundas un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*) 421 [M+H]⁺

Etapas 4. (4-(3-metil-1H-indazol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

25 **[0337]** En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó terc-butilo 4-(4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (1 g, 2,38 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (100 ml). Entonces se introdujo cloruro de hidrógeno (gas) solución resultante util se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto resultó en 930 mg (en bruto) del compuesto del título como un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*) 321 [M+H]⁺

Etapas 5. (4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazin-1-il)(4-(3-metil-1H-indazol-1-il)fenil)metanona

30 **[0338]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (265 mg, 2,60 mmol, 1,00 equiv), HBTU (1,086 g, 2,86 mmol, 1,10 equiv), N,N-dimetilformamida (20 ml), (4-(3-metil-1H-indazol-1-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (930 mg, 2,61 mmol, 1,00 equiv), DIEA (1,68 g, 13,00 mmol, 5,01 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 100 ml de EA, se lavó con 3x20 ml de agua y 1x20 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y concentrado al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (0/100~100/0). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron bajo vacío. El sólido resultante se agitó en 2x20 ml de MeCN, se recogió por filtración y se secó a presión reducida. Esto dio lugar a 228,5 mg (22%) del título compuesto como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*) 405 [M+H]⁺

Método 27.**Etapas 1. (S)-4-(4-(terc-butoxicarbonil)-3-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)ácido borónico**

65 **[0339]** En un 250 ml de flash de fondo redondo se colocó una solución de 4-(dihidroxiboranil)-2-ácido fluorobenzoico (1,84 g, 10,00 mmol, 1,00 equiv) en DMF (30 ml). HBTU (15,16 g, 39,97 mmol, 4,00 equiv) seguido por DIEA (1,94 g, 15,01 mmol, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante 10 min. a ta, a continuación, una solución de terc-

butilo (2R)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (2 g, 9,99 mmol, 1,00 equiv) en DMF (5 ml) se añadió. La solución resultante se permitió agitar durante la noche. Después, la solución se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con salmuera (3 x 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por elución FCC con diclorometano/metanol (90:10). Esto proporcionó el compuesto del título (3,5 g, 96%) como un sólido marrón. LC-MS (ES, *m/z*) 367 [M+H]⁺

Etapa 2. *terc*-butilo (S)-4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato

[0340] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de (S)-4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-3-metilpiperazina-1-carbonil)-3-fluorofenil)ácido borónico (837 mg, 2,29 mmol, 1,00 equiv) en tolueno (20 ml), se 5-bromo-1-metil-1H-1,3-benzodiazol (400 mg, 1,90 mmol, 0,83 equiv), Pd(PPh₃)₄ (264 mg, 0,23 mmol, 0,10 equiv), carbonil sódico (2 M, 10 ml), etanol (2,8 ml). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 95°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la solución resultante se diluyó con 20 ml de H₂O, se extrae con 3x30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (90:10). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron a vacío. Esto dio lugar a 800 mg (77%) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS (ES, *m/z*) 453 [M+H]⁺

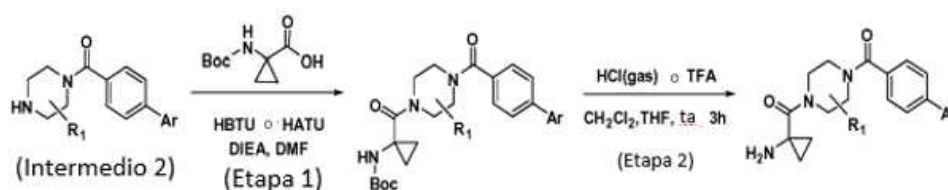
Etapa 3. (S)-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)(3-metilpiperazin-1-il)metanona

[0341] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de *terc*-butilo (S)-4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)-2-metilpiperazina-1-carboxilato (800 mg, 1,77 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (30 ml). A lo anterior se introdujo HCl (gas). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración. Esto dio lugar a 650 mg (95%) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS (ES, *m/z*) 353 [M+H]⁺

Etapa 4. (S)-(4-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)benzoil)-2-metilpiperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0342] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de (S)-(2-fluoro-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)fenil)(3-metilpiperazin-1-il)metanona (650 mg, 1,67 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 ml), 1-hidrox ciclopropano-1-ácido carboxílico (180 mg, 1,76 mmol, 1,05 equiv), HBTU (734 mg, 1,94 mmol, 1,16equiv), DIEA (908 mg, 7,03 mmol, 4,20 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de EA, se lavó con 3x30 ml de agua y 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (90:10). El producto en bruto se purificó adicionalmente por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters III): Columna, Xbridge RP18 5 um, 19x150; fase móvil, agua (0,05% NH₄HCO₃) y MeCN (10% CH₃CN hasta el 70% en 9 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 203,1 mg (28%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*) 437 [M+H]⁺

Método 28.



Etapa 1. *terc*-butilo (S)-(1-(4-(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropil)carbamato

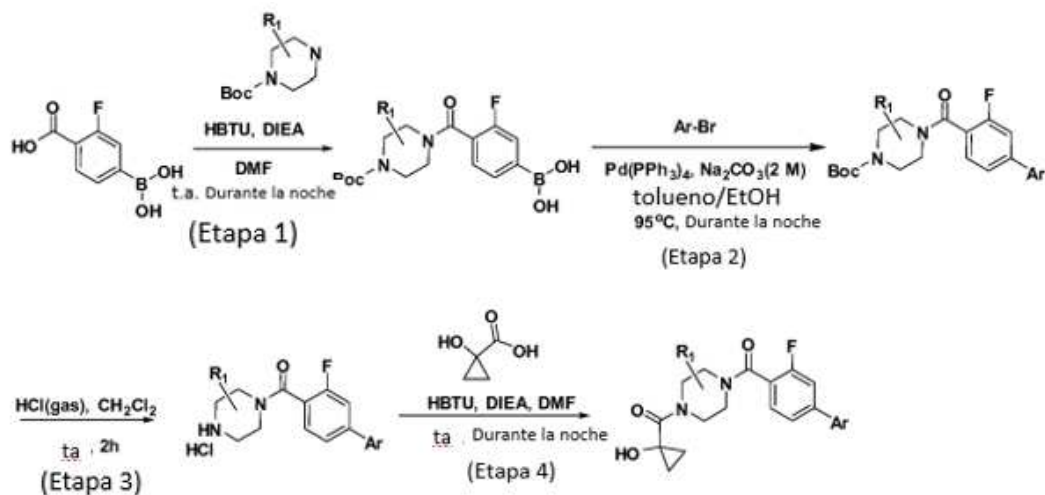
[0343] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-[(*terc*-butoxi)carbonil] aminociclopropano-1-ácido carboxílico (Intermedio 2, 400 mg, 1,99 mmol, 0,90 equiv), HBTU (830 mg, 2,19 mmol, 1,0 equiv), N,N-dimetilformamida (30 ml), (S)-(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)(3-metilpiperazin-1-il)metanona (750 mg, 2,21 mmol, 1,00equiv) y DIEA (514 mg, 3,98 mmol, 1,80 equiv). La solución resultante se agitó durante 18 h a 25°C. La solución resultante se diluyó con 50 ml de EA y se lavó con 2x50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío. Esto dio lugar a 800 mg (en bruto) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 523 [M+H]⁺

Etapa 2. (S)-(4-(1-aminociclopropano-1-carbonil)-3-metilpiperazin-1-il)(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)metanona

[0344] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó *terc*-butilo (S)-(1-(4-(4-(6-fluorobenzo[d]oxazol-2-il)benzoil)-2-metilpiperazin-1-carbonil)ciclopropil)carbamato (800 mg, 1,53 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), tetrahidrofurano (20 ml). Entonces se burbujeó cloruro de hidrógeno (gas) en la mezcla. La solución resultante se

agitó durante 3 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío y se disolvió en 10 ml de agua. El valor pH del solución se ajustó a 8 con solución saturada de carbonil sódico. Los sólidos se recogieron por filtración. El producto crudo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, Xbridge Prep C18 OBDcolumn, 5 μ m, 19 \times 150 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (7% CH₃CN hasta 35% en 10 min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 163,6 mg (25%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 423 [M+H]⁺

Método 29.



Etapa 1. terc-butilo 4-(4-(3-aminobenzo[d]isoxazol-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0345] En un matraz de fondo redondo de 250 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]carbonil]piperazina-1-carboxilato (**Intermedio 3**, 1,9 g, 4,56 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (100 ml), 6-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (1 g, 4,69 mmol, 1,00 equiv), Pd(dppf)Cl₂ (344 mg, 0,47 mmol, 0,10 equiv), carbonil sódico (20 ml, 2 M). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla resultante se diluyó con DCM, se lavó con agua y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10/1). Esto resultó en 1,6 g (83%) del compuesto del título como un sólido gris. LC-MS (ES, *m/z*) 423 [M+H]⁺

Etapa 2. terc-butilo 4-(4-(3-(ciclopropanocarboxamido)benzo[d]isoxazol-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0346] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(4-(3-amino-1,2-benzoxazol-6-il)fenil]carbonil]piperazina-1-carboxilato (800 mg, 1,89 mmol, 1,00 equiv) en piridina (20 ml), cloruro de ciclopropanocarboxil (199 mg, 1,90 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se concentró a vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (1/1). Esto dio lugar a 535 mg (58%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 491 [M+H]⁺

Etapa 3. N-(6-(4-(piperazin-1-carbonil)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida

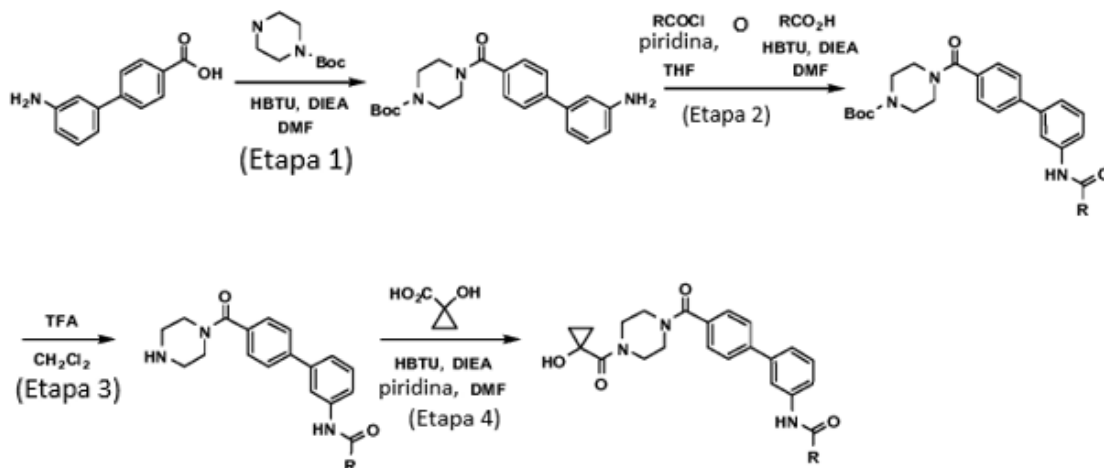
[0347] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó una solución de terc-butilo 4-[(4-(3-ciclopropanoamido-1,2-benzoxazol-6-il)fenil]carbonil]piperazina-1-carboxilato (535 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (30 ml). A lo anterior se introdujo cloruro de hidrógeno (g). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio lugar a 466 mg (cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 391 [M+H]⁺

Etapa 4. N-(6-(4-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)fenil)benzo[d]isoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida

[0348] En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (111 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 ml), HBTU (620 mg, 1,63 mmol, 1,50 equiv), DIEA (563 mg, 4,36 mmol, 4,00 equiv). La mezcla anterior se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A esto se añadió N-(6-[4-[(piperazin-1-il]carbonil)fenil]-1,2-benzoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida (466 mg, 1,09 mmol, 1,00 equiv). La resultante mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y se concentró bajo vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10/1), y se purificó adicionalmente por prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C₁₈ gel de sílice; fase móvil, CH₃CN/agua con 0,05% de NH₄HCO₃ = 40% aumentando a CH₃CN/agua con 0,05% de NH₄HCO₃ = 60% dentro de 15 minutos; Detector, UV 254 y 220 nm. Esto dio lugar a

123,9 mg (24%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 475 [M+H]⁺

Método 30.



Etapa 1. *tert*-butilo 4-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0349] Se añadió a un matraz RB de 100 ml de *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (1,310 g, 7,03 mmol), 3'-aminobifenil-4-ácido carboxílico (1,5 g, 7,03 mmol) y DIEA (2,457 ml, 14,07 mmol) en DMF (25 ml) seguido de HBTU (3,20 g, 8,44 mmol) para dar una suspensión marrón. Esto se agitó a ta durante 8 h. Se añadió agua (50 ml) y la reacción se extrajo dos veces con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo bruto se purificó por FCC (0-4% de MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (1,70 g, 63%) como un sólido amarillo. LC-MS (ES, m/z): 382 [M+H]⁺

Etapa 2 (RCOCl). *tert*-butilo 4-(3'-(ciclopentanocarboxamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0350] En un vial de centelleo de 20 ml se le añadió *tert*-butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (150 mg, 0,393 mmol), piridina (0,095 ml, 1,180 mmol), y cloruro de ciclopentanocarboxil (0,057 ml, 0,472 mmol) en THF (9 ml) para dar una suspensión de color amarillo claro. Esto se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se recogió en 75 ml de cloruro de metileno. La solución orgánica se lavó dos veces con solución diluida de bicarbonato de sodio (acuoso, 35 ml) y una vez con salmuera (15 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por FCC (EtOAc al 0-60%/hexanos) proporcionando el compuesto del título (116 mg, 62%). LC-MS (ES, m/z): 478 [M+H]⁺

Etapa 2 (RCO₂H). *tert*-Butilo 4-(3'-(3,3-difluorociclobutanocarboxamido)bifenilcarbonil)piperazina-1-carboxilato

[0351] En un vial de centelleo de 20 ml se le añadió *tert*-butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (200 mg, 0,524 mmol), ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (86 mg, 0,629 mmol) y Base de Hunig (0,275 ml, 1,573 mmol) en DMF (5 ml) seguido de HBTU (239 mg, 0,629 mmol) para dar una suspensión marrón. Esto se agitó a TA durante la noche y después la reacción se diluyó con agua (20 ml). Después, la mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por FCC (EtOAc al 0-60%/hexanos) proporcionando el compuesto del título como un vidrio espumoso. LC-MS (ES, m/z): 500 [M+H]⁺

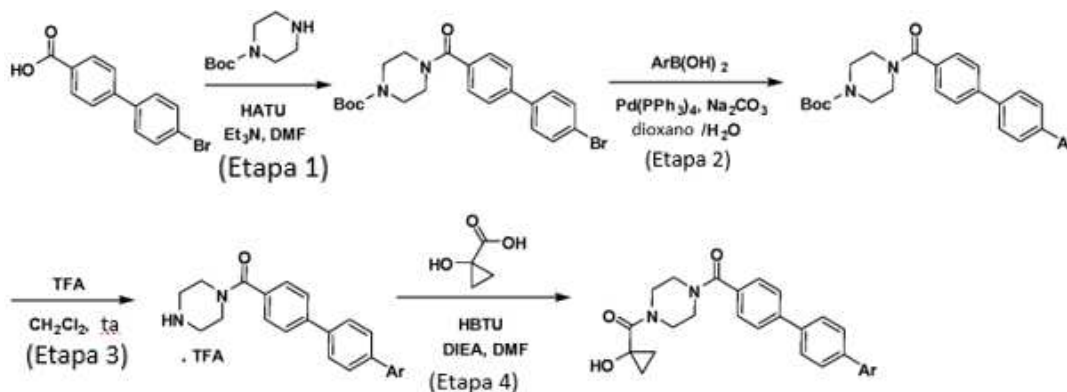
Etapa 3. N-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopentanocarboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

[0352] En un matraz de 100 ml de fondo redondo se añadió *tert*-butilo 4-(3'-(ciclopentanocarboxamido)bifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (114 mg, 0,239 mmol) en cloruro de metileno (15 ml) para dar una suspensión amarilla. Se añadió ácido trifluoroacético (0,552 ml, 7,16 mmol) poco a poco con una jeringa. La solución se agitó a ta durante 2,5 horas. La solución se concentró y el producto bruto se trituró con éter y luego se decantó. El sólido resultante se secó en vacío dando el compuesto del título (117 mg, 100%) como un sólido espumoso. LC-MS (ES, m/z): 378 [M+H]⁺

Etapa 4. N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)ciclopentanocarboxamida

[0353] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió N-(4'-(piperazina-1-carbonil)bifenil-3-il)ciclopentanocarboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (118 mg, 0,24 mmol), ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (19,60 mg, 0,192 mmol) y piridina (0,058 ml, 0,720 mmol) en DMF (5 ml) seguido de HBTU (127 mg, 0,336 mmol) para dar una suspensión amarilla. Esto se agitó a TA durante 4,5 horas. se añadió base de Hunig (0,021 ml, 0,12 mmoles) y la agitación se continuó. Después de 18 horas se añadió base de Hunig adicional (0,063 ml, 0,36 mmoles) y la solución de reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y se concentró a vacío. El producto crudo se purificó por FCC (0-7% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionando el compuesto del título (35,5 mg, 29%) como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 462 [M+H]⁺

Método 31.

Etapa 1. *tert*-Butilo 4-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0354] A una suspensión de 4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-ácido carboxílico (1,5 g, 5,4 mmol) en DMF (35 ml) se añadió TEA (1,21 ml, 8,6 mmol), seguido de *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (1,11 g, 6,0 mmol) y HATU (2,6 g, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua, ácido acético al 5%, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El material bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ para proporcionar 2,0 g (83% de rendimiento) del compuesto del título.

Etapa 2. *tert*-Butilo 4-(4'-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0355] *tert*-Butilo 4-(4'-bromo-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (1,0 g, 2,3 mmol), (1*H*-pirazol-4-il)ácido borónico (sal como HCl, 0,67 g, 4,5 mmol) y 2M K₃PO₄ (ac) (4,5 ml, 9,0 mmol) se mezclaron con 30 ml de DMF en un tubo de microondas. La mezcla resultante se aspiró varias veces y se volvió a llenar con argón antes de añadir Pd(PPh₃)₄ (0,39 g, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a microondas durante 35 min a 150°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se saturó NaHCO₃ y se extrajo con la mezcla de disolventes MeOH/CHCl₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó dos veces mediante ISCO (columna de gel de sílice 24 g) eluyendo con un gradiente de 0,7 N NH₃/MeOH en CHCl₃ para dar 160 mg (~rendimiento del 17%) del producto deseado.

Etapa 3. (4'-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(piperazin-1-il)metanona, sal de HCl

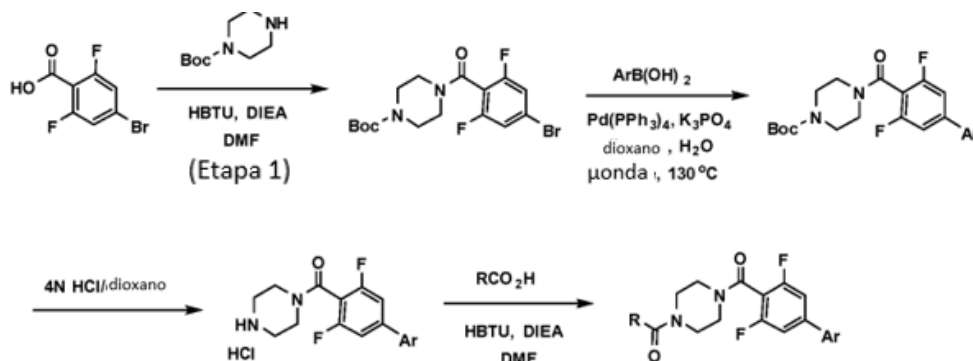
[0356] *tert*-Butilo 4-(4'-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (160 mg, 0,37 mmol) se disolvió en 18 ml de MeOH anhidro saturado con HCl (gas) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante ~3h. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con 2% MeOH en Et₂O seguido de Et₂O y pentano para proporcionar 150 mg (cuant. rendimiento) del compuesto del título como la sal de hidrocloreuro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4. (4-(4'-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazin-1-il)(1-hidroxiciclopropil)metanona

[0357] A una solución de (4'-(1*H*-pirazol-4-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)(piperazin-1-il)metanona, sal HCl (150 mg, 0,37 mol) y 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (69 se añadió mg, 0,56 mmol) en 3ml de DMF HBTU (230 mg, 0,6 mmol), seguido de la adición de DIEA (0,33 ml, 1,8 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y NaHCO₃ saturado y se extrajo varias veces con EtOAc/MeOH y la mezcla MeOH/CHCl₃ de disolventes. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante ISCO dos veces (columna de oro de gel de sílice 24 g) eluyendo con un gradiente de 0,7 N NH₃/MeOH en EtOAc y 0,7 N

NH₃/MeOH en CHCl₃. El producto obtenido después de cromatografía se trituró en Et₂O, para dar 110 mg (71% de rendimiento) del compuesto diana puro. LC-MS (ES, *m/z*): 417 [M+H]⁺

Método 32.



Etapa 1. *tert*-Butilo 4-(4-bromo-2,6-difluorobenzoil)piperazina-1-carboxilato

[0358] A una solución de 4-bromo-2,6-difluoro-ácido benzoico (1,00 g, 4,22 mmol), *tert*-butilo piperazina-1-carboxilato (0,786g, 4,22 mmol), y HBTU (1,925 g, 5,06 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió DIEA (2,95 ml, 16,88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bicarbonato sódico saturado (acuoso, 10 ml) seguido por agua (10 ml). Después, la solución de reacción se extrajo varias veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se agruparon y se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto bruto como un aceite naranja. El producto bruto se sometió a FCC (Biotage SNAP 25; eluyente: 15%- 25% de EtOAc en hexanos durante 10 CV). Esto proporcionó el compuesto del título (1,44 g, 86%) como un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 405 [M+H]⁺

Etapa 2. *tert*-butilo 4-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0359] *tert*-Butilo 4-(4-bromo-2,6-difluorobenzoil)piperazina-1-carboxilato (383,2mg, 0,946 mmol), 1-metil-1H-indazol-6-ácido ilborónico (166 mg, 0,946 mmol) y fosfato de potasio (1,00 g, 4,73 mmol) se suspendieron en una solución de nitrógeno purgada de dioxano (6,0 ml) y agua (1,2 ml). La mezcla de reacción se purgó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió paladio tetrakis (109 mg, 0,095 mmol) y la solución de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos más. La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 130°C durante 30 minutos dando como resultado una solución bifásica amarilla. Se eliminó la capa orgánica (parte superior), se filtró a través de celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto como un polvo de color rojo claro. El producto bruto se sometió a FCC (Biotage SNAP 25; gradiente de eluyente: 0 - 20% de MeOH en EtOAc con 0,5% de trietilamina sobre 15 CV). Esto proporcionó el compuesto del título (327 mg, 76%) como un polvo beige claro. LC-MS (ES, *m/z*): 421 [M+H]⁺

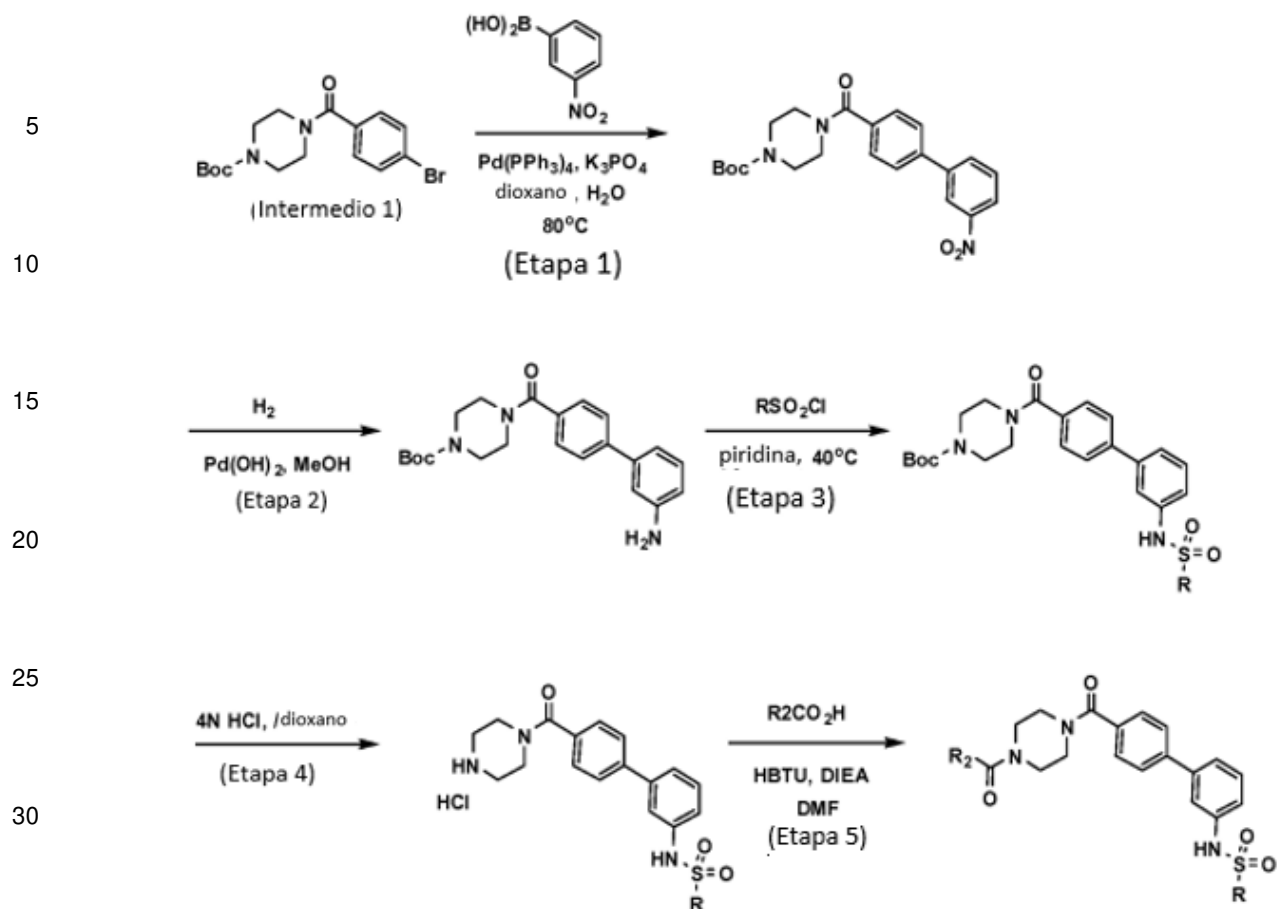
Etapa 3. (2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona

[0360] HCl (4 N en 1,4-dioxano) (0,106 ml, 3,51 mmol) se añadió a una solución de *tert*-butilo 4-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (320,0mg, 0,701 mmol) en dioxano (4,0 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas dando como resultado la formación de un precipitado blanco. Éter (10 ml) se añadió a la reacción y después el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó adicionalmente con éter (10 ml), se recogió y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (275 mg, 100%) como un polvo blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 356 [M+H]⁺

Etapa 4. (4-(2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil)piperazin-1-il)(1-hidrox ciclopropil)metanona

[0361] A una solución de (2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil)(piperazin-1-il)metanona (218,3mg, 0,556 mmol), ácido 1-hidrox ciclopropanocarboxílico (56,7 mg, 0,556 mmol), y HBTU (254 mg, 0,667 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió DIEA (0,388 ml, 2,223 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Bicarbonato de sodio saturado (acuoso, 10 ml) seguido por agua (10 ml). La solución de reacción luego se extrajo varias veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto crudo como un aceite naranja. El producto bruto se sometió a FCC (Biotage SNAP 25; eluyente: 20 - 10% hexanesin EtOAc durante 10 CV). A continuación, el producto se sometió a una purificación adicional a través de FCC (Biotage SNAP 25; eluyente gradiente: 5-15% MeOH en cloruro de metileno). Esto proporcionó el compuesto del título (105,2 mg, 43%) como un polvo blanco. LCMS (ES, *m/z*): 441 [M+H]⁺

Método 33.



Etapa 1. terc-butilo 4-(3'-nitrobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0362] A una solución de terc-butilo 4-(4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 2,71 mmol), ácido 3-nitrofenilborónico (0,452 g, 2,71 mmol) y fosfato de potasio (2,87 g, 13,54 mmol) en dioxano burbujeado por nitrógeno (10,0 ml) y agua burbujeada por nitrógeno (2,0 ml) se añadió paladio tetrakis (0,313 g, 0,271 mmol). La solución de reacción se burbujeó adicionalmente con una corriente de nitrógeno durante 15 minutos. Después, la reacción se realizó durante la noche a 80°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente dando como resultado un precipitado amarillo. El precipitado se recogió por filtración. El precipitado después se lavó con metanol (20 ml) y éter (10 ml). Esto proporcionó el compuesto del título (1,0 g, 92%) como un polvo amarillo claro. LC-MS (ES, m/z): 412 [M+H]⁺

Etapa 2. terc-Butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0363] Una mezcla de terc-butilo 4-(3'-nitrobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (1,00 g, 2,430 mmol) y paladio hidróxido sobre carbono activado (0,341 g, 2,430 mmol) se suspendió en MeOH (30 ml). La bomba se colocó en un Parr Shaker y se cargó con gas de hidrógeno a 30 psi. La reacción se dejó agitar durante 3 horas. La reacción se ventiló con nitrógeno, se filtró a través de celite y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (924 mg, 100%) como un sólido marrón claro. LC-MS (ES, m/z): 382 [M+H]⁺

Etapa 3. terc-Butilo 4-(3'-(ciclobutanosulfonamido)bifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0364] A una solución de terc-butilo 4-(3'-aminobifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (500,0mg, 1,311 mmol) en piridina anhidra (6,5 ml) se añadió cloruro de ciclobutanosulfonilo (203 mg, 1,311 mmol) a 40°C. La solución de reacción (color rojo) se agitó a 40°C durante 2 días. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). Después, la solución se extrajo varias veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron se lavaron con ácido cítrico 1M (acuoso, 20 ml), agua (20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se sometió a FCC (Biotage SNAP 50; eluyente en gradiente: 40 - 50% de EtOAc en hexanos durante 15 CV). Esto proporcionó el compuesto del título (173 mg, 26,3%) como un polvo blanco. LC-MS (ES, m/z): 500 [M+H]⁺

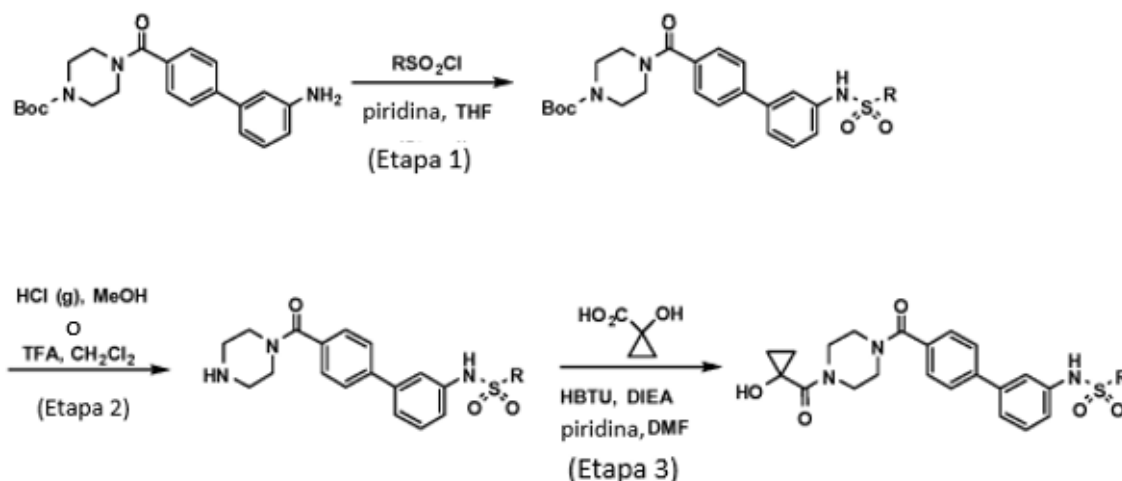
Etapa 4. N-(4'-(piperazina-1-carbonil)bifenil-3-il)ciclobutanosulfonamida

[0365] Se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 N en 1,4-dioxano) (0,438 ml, 1,751 mmol) a una solución de *tert*-butilo 4-(3'-(ciclobutanosulfonamido)bifenil)carbonil)piperazina-1-carboxilato (175,0mg, 0,350 mmol) en dioxano (2,0 ml). La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco apagado. Éter (10 ml) se añadió a la reacción y después el precipitado se recogió por filtración. El precipitado se lavó adicionalmente (10 ml), se recogió y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (153 mg, 100%) como un polvo de color blanquecino. LC-MS (ES, m/z): 400 [M+H]⁺

Etapa 5. N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)bifenil-3-il)ciclobutanosulfonamida

[0366] A una solución de N-(4'-(piperazina-1-carbonil)bifenil-3-il)ciclobutanosulfonamida (164,5mg, 0,377 mmol), ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico (38,5 mg, 0,377 mmol), y HBTU (172 mg, se añadió 0,453 mmol) en DMF (2,0 ml) DIEA (0,264 ml, 1,509 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (acuoso, 10 ml) seguido por agua (10 ml). La solución de reacción fue entonces extraída varias veces con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el producto crudo como un aceite naranja. El producto bruto se sometió a FCC (Biotage SNAP 25; eluyente: 100% EtOAc durante 10 CV) seguido por una purificación adicional FCC (Biotage SNAP 25; eluyente en gradiente: 0 - 5% de MeOH en cloruro de metileno). Esto proporcionó el compuesto del título (55 mg, 30,3%) como un sólido transparente vítreo. LC-MS (ES, m/z): 484 [M+H]⁺

Método



Etapa 1. *tert*-Butilo 4-(3'-(ciclobutilmetilosulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0367] A una solución enfriada con hielo de *tert*-butilo 4-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (300 mg, 0,79 mmol) en piridina (4 ml) cloruro de ciclobutilmetanosulfonil se añadió gota a gota (200 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 4 h y después se concentró y se mantuvo en una línea de alto vacío durante la noche. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, ácido acético al 5%, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró bajo presión reducida. El material bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice eluyendo con gradiente de EtOAc en CH₂Cl₂ para obtener 295 mg (73% de rendimiento) del compuesto del título.

Etapa 2 (HCl). 1-ciclobutil-N-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida cloruro de hidrógeno

[0368] *tert*-Butilo 4-(3'-(ciclobutilmetilosulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato (295 mg, 0,57 mmol) se disolvió en 18 ml de MeOH anhidro saturado con HCl (gas) y se agitó a temperatura ambiente durante ~ 3h. La solución resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida. El residuo se trituró con 2% de MeOH en Et₂O seguido de trituración con Et₂O y se secó para proporcionar 200 mg (rendimiento 78%) del compuesto del título como la sal de hidrocloreto que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

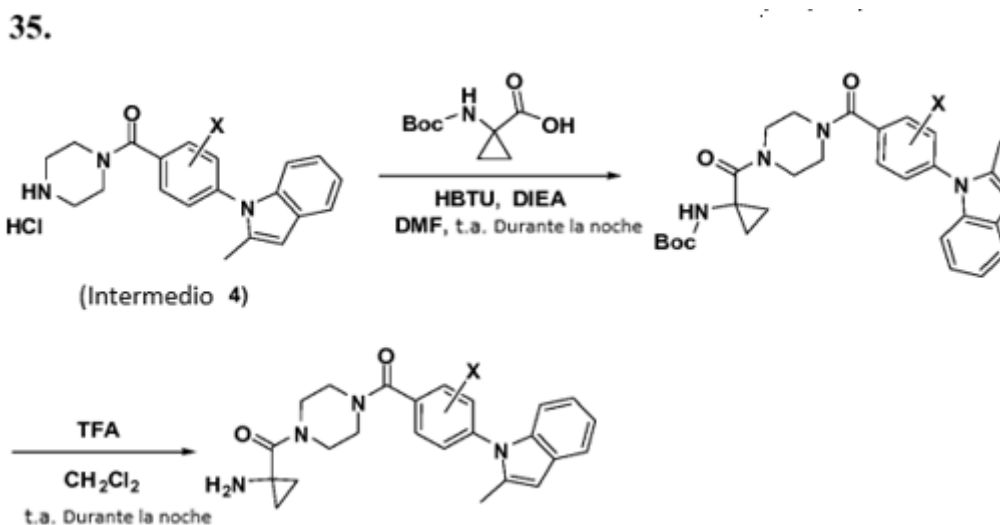
Etapa 2 (TFA). N-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)tetrahydro-2H-piran-4-sulfonamida trifluoroacetato

[0369] A una solución de *tert*-butilo 4-(3'-(tetrahydro-2H-piran-4-sulfonamido)-[1,1'-bifenil]-4-carbonil)-piperazina-1-carboxilato (70 mg, 0,13 mmol) en DCM (3 ml) se añadió TFA (0,5 ml). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la eliminación de los disolventes a presión reducida, se utilizó el compuesto del título

bruto (69 mg, 100%) directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas 3. 1-ciclobutil-N-(4'-(4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida

[0370] A una solución de 1-ciclobutil-N-(4'-(piperazina-1-carbonil)-[1,1'-bifenil]-3-il)metanosulfonamida cloruro de hidrógeno (295 mg, 0,45 mol) y 1-hidroxiciclopropano-1-ácido carboxílico (77 mg, 0,76 mmol) en 3ml de DMF se añadió HBTU (300 mg, 0,81 mmol) seguido de una adición de DIEA (0,42 ml, 2,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y saturó con NaHCO_3 y se extrajo varias veces con mezcla de disolventes CH_2Cl_2 y $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material bruto se purificó dos veces mediante ISCO (columna de oro de gel de sílice 40 g) eluyendo con un gradiente de MeOH en CH_2Cl_2 y después se trituró en 2-3% de MeOH en Et_2O proporcionando 129 mg (58% de rendimiento) del compuesto del título. LC-MS (ES, m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$



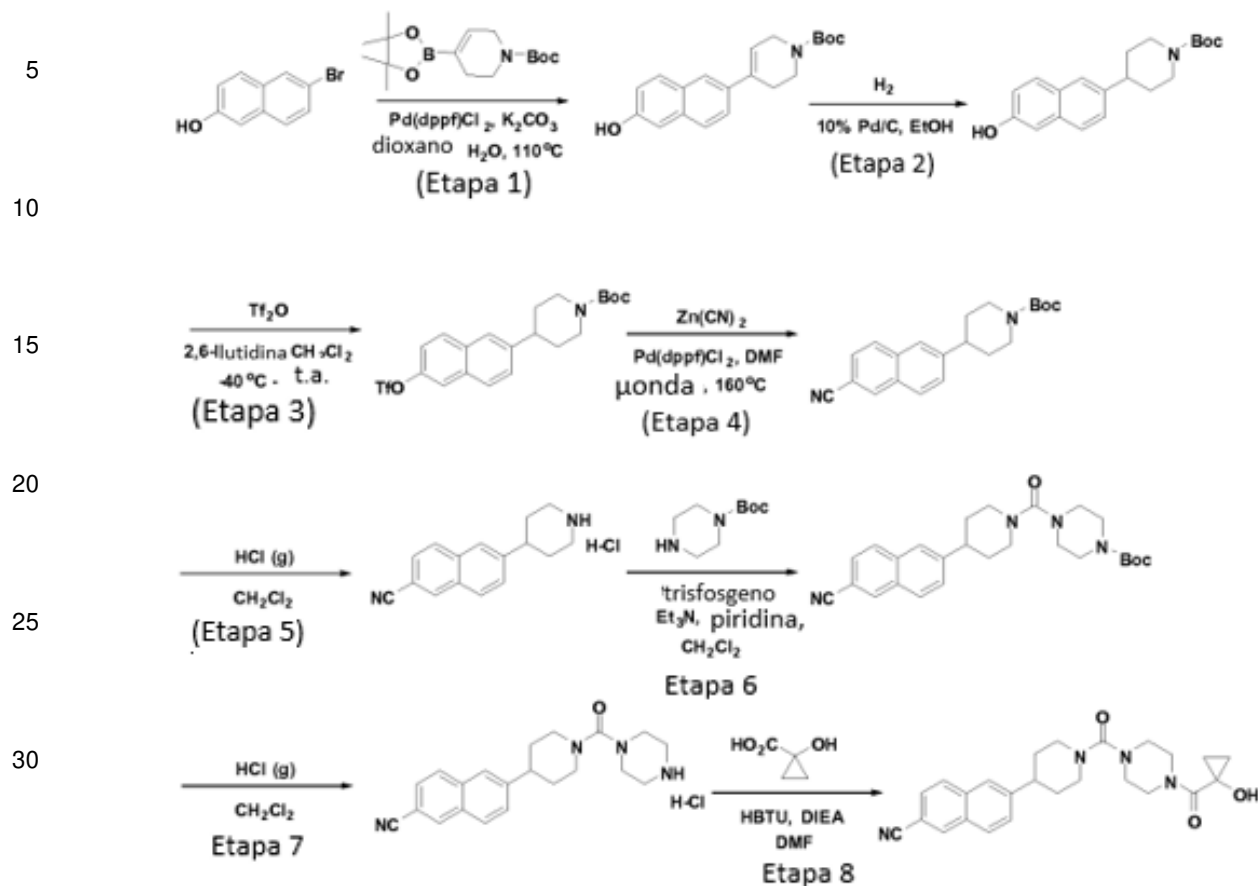
Etapas 1. terc-butilo (1-(4-(2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoi)l)piperazina-1-carbonil)ciclopropil)carbamato

[0371] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 1-[3-fluoro-4-[(piperazin-1-il)carbonil]fenil]-2-metil-1H-indol (Intermedio 4, 600 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv), 1-(((terc-butoxi)carbonil)amino)ciclopropano-1-ácido carboxílico (322 mg, 1,60 mmol, 1,00 equiv), N,N-dimetilformamida (40 ml), HBTU (729 mg, 1,92 mmol, 1,20equiv), DIEA (828 mg, 6,41 mmol, 3,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de EA, se lavó con 3x50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con etilo acetato/petróleo éter (70:30). Esto dio lugar a 300 mg (36%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, m/z): 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Etapas 2. (4-(1-aminociclopropano-1-carbonil)piperazina-1-il)(2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)fenil)metanona

[0372] En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó terc-butilo N-[1-[(4-[(2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)fenil]carbonil]piperazina-1-il)carbonil]ciclopropil]carbamato (300 mg, 0,58 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo se purificó por prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): Columna, SunFire Prep C18, 5 μm , 19x100 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH_4HCO_3) y CH_3CN (65% CH_3CN hasta el 85% en 7min); Detector, UV 220 y 254 nm. Esto dio lugar a 73,3 mg (30%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Método 36.

**Etapa 1. terc-butilo 4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato**

[0373] En un 250 ml de flash de fondo redondo se colocó 6-bromonaftalen-2-ol (2 g, 8,97 mmol, 1,00 equiv), terc-butilo 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (2,7 g, 8,70 mmol, 1,00 equiv), carbonilo de potasio (3,6 g, 26,05 mmol, 3,00 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,14 mmol, 0,01 equiv) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con EtOAc (120 ml) y se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (50: 1). Esto dio lugar a 1,9 g (65%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 326 [M+H]⁺

Etapa 2. terc-butilo 4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)piperidina-1-carboxilato

[0374] En un matraz de fondo redondo de 250 ml se colocó terc-butilo 4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (1,9 g, 5,84 mmol, 1,00 equiv), etanol (50 ml) y paladio al 10% sobre carbono (0,5 g). Esta suspensión fue cargada en gas hidrógeno. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la solución se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (1,9 g, 99%) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ES, *m/z*): 328 [M+H]⁺

Etapa 3. terc-butilo 4-(6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)naftalen-2-il)piperidina-1-carboxilato

[0375] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó terc-butilo 4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)piperidina-1-carboxilato (1,9 g, 5,79 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), 2,6-lutidina (3,4 ml, 3,00 equiv) y anhídrido tríflico (1,5 ml, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó a -40°C durante 10 minutos y después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). Después, la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml) y ácido clorhídrico al 5% (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/petróleo éter (1: 5). Esto resultó en 2,1 g (79%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 461 [M+H]⁺

Etapa 4. terc-butilo 4-(6-cianonaphthalen-2-il)piperidina-1-carboxilato

[0376] En un vial de 30 ml se colocó terc-butilo 4-(6-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)naftalen-2-il)piperidina-1-carboxilato (1,5 g, 3,26 mmol, 1,00 equiv), cianuro de zinc (840 mg, 7,15 mmol, 2,20 equiv), y Pd(dppf)Cl₂ (100 mg, 0,14 mmol, 0,04 equiv) en DMF (10 ml). La solución resultante se sometió a irradiación de microondas a 160°C durante 15 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/petróleo éter (1:10). Esto dio lugar a 1,0 g (91%) del compuesto del título como awhite sólido. LC-MS (ES, *m/z*): 337 [M+H]⁺

10 Etapa 5. 6-(piperidin-4-il)-2-hidrocloruro de naftonitrilo

[0377] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó terc-butilo 4-(6-cianonaftalen-2-il)piperidina-1-carboxilato (1,0 g, 2,97 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml). HCl (g) se hizo burbujear en la solución de reacción y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente resultando en un precipitado. Se recogió el sólido y se secó a vacío proporcionando el compuesto del título (0,7 g, 100%) como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 237 [M+H]⁺

Etapa 6. terc-butilo 4-(4-(6-cianonaftalen-2-il)piperidina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato

[0378] En un matraz de 100 ml de fondo redondo se colocó 6-(piperidin-4-il)-2-naftonitrilo, trifosgeno (1,0 g, 3,37 mmol, 1,10 equiv), Et₃N (1,8 ml, 4,80 equiv) en diclorometano (20 ml). La reacción se agitó durante 2 horas y luego piridina (0,35 ml, 1,50 equiv) y terc-butilo piperazina-1-carboxilato (700 mg, 3,76 mmol, 1,20 equiv) se añadieron. La solución resultante se agitó durante la noche a ta la mezcla de reacción se lavó a continuación con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (0,8 g, 60%) como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 449 [M+H]⁺

25 Paso 7. 6-(1-(piperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-hidrocloruro de naftonitrilo

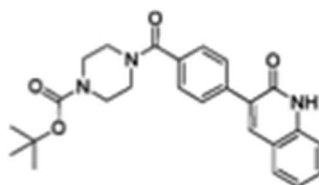
[0379] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó terc-butilo 4-(4-(6-cianonaftalen-2-il)piperidina-1-carbonil)piperazina-1-carboxilato (800 mg, 1,78 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (15 ml). HCl (g) se hizo burbujear en la solución de reacción y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente la solución de reacción se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 97%) como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 349 [M+H]⁺

35 Paso 8. 6-(1-(4-(1-hidrox ciclopropano-1-carbonil)piperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)-2-naftonitrilo

[0380] En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocó 1-hidrox ciclopropano-1-ácido carboxílico (180 mg, 1,76 mmol, 1,00 equiv), HBTU (900 mg, 2,37 mmol, 2,30 equiv), y 6-(1-(piperazina-1-carbonil)piperidin-4-il)-2- hidrocloruro de naftonitrilo (600 mg, 1,72 mmol, 1,00 equiv) en DMF (15 ml). Se añadió DIEA (0,8 ml, 5,00 equiv) y la solución resultante se agitó durante la noche a ta La solución de reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (2 x 50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró in vacuo. El producto en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20: 1) y luego se sometió a Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Waters I): columna, la columna Xbridge Prep C18 OBD, 5 um, 19*150 mm; fase móvil, Agua (0,05% NH₄HCO₃) y CH₃CN (33% CH₃CN hasta el 38% en 12 min). Este resultó en 106,9 mg (14%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, *m/z*): 433 [M+H]⁺

Intermedios

[0381]

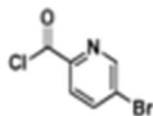


60 terc-Butilo 4-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

[0382] Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,078 g, 0,068 mmol) a una mezcla de terc-butilo 4-(4-bromobenzoil)piperazina-1-carboxilato (0,250 g, 0,677 mmol), 2-fluoroquinolin-3-ácido ilborónico (0,129 g, 0,677 mmol), y carbonil de sodio (0,287 g, 2,71 mmol) en dioxano (5,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se agitó en el microondas a 60°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un aceite de color amarillo. Este material era cromatografía en columna purificada via sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con 50-100% de acetato de etilo-hexano) para proporcionar terc-butilo 4-(4-(2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,228 g, 0,526 mmol, 78% de rendimiento) como un sólido

blanco. MS (ESI, ión pos) m/z: 434 (M + 1).

5

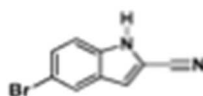


10

Cloruro de 5-bromopicolinoil

[0383] Se añadió cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) a ácido 5-bromopicolínico (5,00 g, 24,75 mmol). Se añadió una gota de DMF, y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó para proporcionar cloruro de 5-bromopicolinoil (5,413 g, 24,55 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. Una parte alícuota se inactivó con metanol toafford metil 5-bromopicolinate. MS (ESI, ión pos) m/z: 216, 218 (M + 1).

20



5-bromo-1H-indol-2-carbonitril

Etapa 1. 5-bromo-1H-indol-2-carboxamida

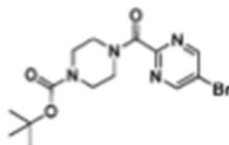
[0384] Se añadió 5-bromo-1H-indol-2-ácido carboxílico (0,75 g, 3,12 mmol) a diclorometano (10 ml) para dar una suspensión. se añadió cloruro de tionilo (0,616 ml, 8,44 mmol) poco a poco con una jeringa. Se añadió una gota de DMF y la suspensión se calentó a reflujo durante 2,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se vertió con agitación en 5 N de hidróxido de amonio (20 ml, 100 mmol) en 18 ml de hielo. El precipitado se agitó durante 2 h. La emulsión acuosa se diluyó y después se extrajo dos veces con acetato de etilo. El secado sobre MgSO₄ y la concentración produjo un sólido crudo amarillo. Esto se trituró con hexanos, se filtró, se lavó con hexanos, y se secó para proporcionar 5-bromo-1H-indol-2-carboxamida (0,81 g, 3,15 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido de color tostado. MS (ESI, ión pos) m/z: 239, 241 (M + 1)

35

Etapa 2. 5-bromo-1H-indol-2-carbonitril

[0385] Se añadió 5-bromo-1H-indol-2-carboxamida (0,68 mg, 2,84 mmol) a tolueno (20 ml) para dar una suspensión. El oxiclóruo de fósforo (1,326 ml, 14,22 mmol) se añadió poco a poco con una jeringa. La suspensión se calentó a reflujo durante 1,5 h. La reacción se vertió en NaHCO₃ saturado y se dejó apagar. Las capas se extrajeron dos veces con 50 ml de diclorometano. Las capas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto bruto. Este material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con 0-5% de acetato de etilo/diclorometano) para proporcionar 5-bromo-1H-indol-2-carbonitril (0,408 g, 1,85 mmol, 65%) como un sólido de color tostado. MS (ESI, ion neg.) M/z 219/221

50



55

terc-butilo 4-(5-bromopiridina-2-carbonil)piperazin-1-carboxilato

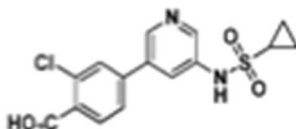
Etapa 1. 5-bromopiridina-2-cloruro de carbonil

[0386] Se añadió cloruro de tionilo (3,96 ml, 54,2 mmol) a 5-bromopiridina-2-ácido carboxílico (2,0 g, 9,85 mmol). Se añadió una gota de DMF, y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 horas. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó *en vacío* proporcionando cloruro de 5-bromopiridina-2-carbonilo como un sólido amarillo pálido. El material se usó sin purificación en el siguiente paso.

65

Etapla 2. terc-butilo 4-(5-bromopiridina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato

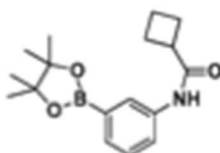
[0387] 5-Bromopiridina-2-cloruro de carbonilo (2,181 g, 9,85 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,16 ml, 29,6mmol) se recogieron en solución en DMF (30 ml). Se añadió terc-butilo piperazina-1-carboxilato y la mezcla de reacción se agitó durante 1,25 h. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó. Después, la mezcla acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de etilo. El segundo fue una emulsión pero saturar con NaCl separó las fases. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se cromatografía en columna purificada sobre gel de sílice (Biotage, gradiente de elución con metanol al 0-10%/diclorometano) para proporcionar terc-butilo 4-(5-bromopiridina-2-carbonil)piperazina-1-carboxilato (3,1 g, 7,93 mmol, 81 %) como un sólido de color tostado claro. MS (ESI, ión pos) m/z: 371/373 (M + 1)

**2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)ácido benzoico****Etapla 1. N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida**

[0388] 5-Bromopiridin-3-amina (0,304 ml, 3,0 mmol) y piridina (0,534 ml, 1,1 mmol) se combinaron en diclorometano (15 ml) para dar una solución marrón. Cloruro de ciclopropanosulfonilo (0,973 ml, 9,00 mmol) se añadió paulatinamente por jeringa. Esto se agitó a ta durante 1 día. Se añadieron piridina adicional (3,0 mmol) y 1 equivalente de ciclopropanosulfonilcloruro (3,00 mmol). Después de 1 día adicional la reacción se había completado. La reacción se diluyó con 75 ml de diclorometano y se lavó con 40 ml de NaHCO₃ saturado. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera. Después, el disolvente se secó con MgSO₄ y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 100 g, gradiente de elución con acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para proporcionar N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (0,81mgs, 2,92 mmol, 73 %) como un sólido de color melocotón. MS (ESI, ión pos) m/z: 277, 279 (M + 1).

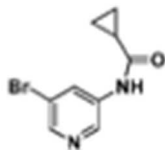
Etapla 2. 2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)ácido benzoico

[0389] N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanosulfonamida (0,810 g, 2,92 mmol), carbonil de sodio (1,24 g, 11,69 mmol) y 2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ácido benzoico (0,991 g, 3,51 mmol) se combinaron en 1,4 dioxano (32 ml) y agua (6,4 ml) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,34 g, 0,292 mmol) para dar una suspensión de color amarillo claro. La suspensión se colocó en nitrógeno y se calentó durante 16 h a 80°C. La reacción se filtró a través de Celite y los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano seguido de acetato de etilo. Concentrar los disolventes obtuvo un sólido amarillo pegajoso pálido. Esto se suspendió en 50 ml de agua y se basificó con solución de 1 N NaOH hasta que el pH era 12. La capa básica se lavó una vez con 25 ml de acetato de etilo. Después de un retro-extracción de la fase orgánica 20 ml de agua a pH = 12, las fases básicas combinadas se acidificaron con 1 N HCl hasta que se alcanzó pH = 5. Después de mantenerse durante la noche se recogió el precipitado y se secó para proporcionar 2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)ácido benzoico (0,438 g, 1,24 mmol, 35%) como un sólido de color blanquecino. MS (ESI, ión pos) m/z: 353, 355 (M + 1).

**N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)ciclobutanocarboxamida**

[0390] 3-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina (0,50 g, 2,28 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,20 ml, 6,85 mmol), se combinaron en diclorometano (5 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Cloruro de ciclobutancarboxil (0,260 ml, 2,282 mmol) se añadió gradualmente mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 2,5 h. La reacción se diluyó con 70 ml de diclorometano y después se lavó dos veces con 20 ml de agua. La capa orgánica se lavó con 20 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. Concentrar dio un sólido blanco que se purificó a través de en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 50 g, gradiente de elución con acetato de etilo al 0-40%/hexanos) para proporcionar N-(4'-(4-(1-hidroxociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil)bifenil-3-il)oxetano-3-carboxamida como un sólido blanco ceroso. MS (ESI, pos. Ion) m/z 302 (M + 1).

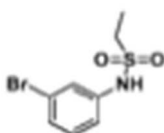
5

10 **1 N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida**

[0391] 5-Bromopiridin-3-amina (0,292 ml, 2,89 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,757 ml, 4,33 mmol) se combinaron en diclorometano (15 ml) para dar una solución de color amarillo claro. Cloruro de ciclopropanocarboxil (0,263 ml, 2,89 mmol) se añadió gradualmente mediante una jeringa. La reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La reacción se diluyó con 50 ml de diclorometano y se lavó con 25 ml de NaHCO₃ saturado. Después de extraer la capa acuosa con 20 ml de diclorometano las fases orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de NaHCO₃, 20 ml de salmuera, y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se concentró dejando un semisólido marrón. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage 50 g, gradiente de elución con metanol al 0-4%/diclorometano) para proporcionar N-(5-bromopiridin-3-il)ciclopropanocarboxamida (0,603 g, 2,50 mmol, 87%) como un sólido castaño claro. MS (ESI, ión pos) m/z: 241,243 (M + 1).

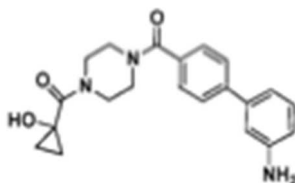
25

30

35 **N-(3-bromofenil)etanosulfonamida**

[0392] 3-bromoanilina (0,158 ml, 1,453 mmol), y piridina (0,118 ml, 1,453 mmoles) se combinaron en agua (10 ml) para dar una solución y cloruro de etanosulfonilo (0,138 ml, 1,453 mmol) se añadió poco a poco con una jeringa. Después de 1 h de cloruro adicional de etanosulfonilo (0,138 ml, 1,453 mmol) se añadió y la agitación se continuó otra 1 h. La reacción se extrajo con dos veces con 15 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10 mL de salmuera y se secaron sobre MgSO₄. El disolvente se concentró para proporcionar un aceite rojo pálido. Este material se purificó mediante columna de cromatografía sobre gel de sílice (columna Biotage de 25 g, gradiente de elución con acetato de etilo al 0-30%/hexanos) para proporcionar N-(3-bromofenil)etanosulfonamida (0,345 g, 1,24 mmol, 85%) como una película viscosa incolora que solidificó parcialmente. MS (ESI ion neg.) M/z 262,264 (M-1).

50

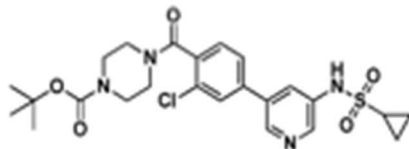


55

(3'-aminobifenil-4-il)(4-(1-hidroxiciclopropanocarboxil)piperazin-1-il)metanona

[0393] (4-(1-Hidroxiciclopropanocarboxil)piperazin-1-il)(3'-nitrobifenil-4-il)metanona (0,263 g, 0,665 mmol, preparado de acuerdo con el Procedimiento General B) se suspendió en etanol (6 ml) y agua (2 ml). Se añadieron polvo de hierro (0,371 g, 6,65 mmol) y cloruro de amonio (8,89 mg, 0,166 mmol) y la suspensión se calentó a 80°C durante 2 h. La suspensión se diluyó con metanol y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se añadió 50 ml de cloroformo. La solución se lavó con 30 ml de NaHCO₃ saturado y la fase acuosa se separó y se lavó con 20 ml de cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de salmuera y se secó sobre MgSO₄. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna 25 g Biotage, gradiente de elución con 0-6% de metanol/cloroformo) para proporcionar una película de color ámbar. Este se

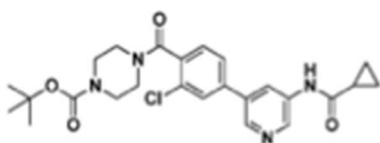
recogió en diclorometano y se trituró con hexanos para proporcionar (3'-aminobifenil-4-il)(4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)-piperazin-1-il)metanona (0,152 g, 0,345 mmol, 52%) como un sólido espumoso. MS (ESI, pos. Ion) m/z 366 (M + 1).



terc-butilo 4-(2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

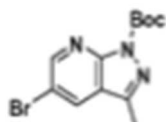
15 **[0394]** terc-Butilo piperazina-1-carboxilato (0,139 g, 0,748 mmol), 2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)-piridin-3-il)ácido benzoico (0,240 g, 0,680 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,131 ml, 0,748 mmol) se combinaron en DMF (5 ml), y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,387 g, 1,020 mmol) se añadió para dar una solución de color pardo. Esto se agitó durante 1 d.

20 **[0395]** La reacción se diluyó con 30 ml de agua y se agitó. La mezcla se extrajo con 60 ml de diclorometano y luego con 15 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage 50 g, elución de gradiente con metanol al 0-4%/diclorometano) para proporcionar terc-butilo 4-(2-cloro-4-(5-(ciclopropanosulfonamido)piridin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,252 g, 71% de rendimiento) como una película vítrea de color ámbar. MS (ESI, ión pos) m/z: 521/523.



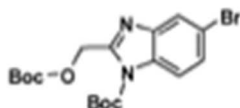
terc-butilo 4-(2-cloro-4-(5-(ciclopropanocarboxamido)piridin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato

35 **[0396]** terc-Butilo piperazina-1-carboxilato (0,137 g, 0,736 mmol), 2-cloro-4-(5-(ciclopropanocarboxamido)-piridin-3-il)ácido benzoico (0,212 g, 0,669 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0,129 ml, 0,736 mmol) se combinaron en DMF (5 ml) seguido de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,381 mg, 1,004 mmol) para dar una solución marrón. Esto se agitó durante 1 d. Se añadió agua (10 ml) y la reacción se agitó. La suspensión se diluyó con 60 ml de diclorometano y 20 ml de agua. La fase acuosa se separó y se extrajo con 15 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de agua y 20 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna Biotage de 50 g, gradiente de elución con metanol al 0-4%/diclorometano) para proporcionar terc-butilo 4-(2-cloro-4-(5-(ciclopropanocarboxamido)-piridin-3-il)benzoil)piperazina-1-carboxilato (0,454 g, 140%) como un amberglass. MS (ESI, ión pos) m/z: 485/487.



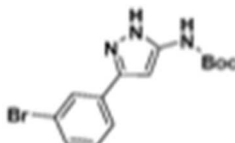
terc-butilo 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b]piridina-1-carboxilato

55 **[0397]** En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 5-bromo-3-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridina (800 mg, 3,77mmol, 1,00 equiv), Boc₂O (1,22 g, 5,59 mmol, 1,50 equiv), 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmol, 0,12 equiv), TEA (756 mg, 7,47 mmol, 2,00 equiv) y tetrahidrofurano (20 ml). La solución resultante se agitó durante 18 h a 20°C. La solución resultante se diluyó con 50 ml de H₂O, se extrajo con 3x20 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo vacío. Esto dio lugar a 1,18 g (95%) del compuesto del título como un sólido blanco. LC-MS (ES, m/z): 312, 314 [M+H]⁺

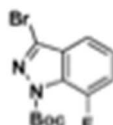


terc-butilo 5-bromo-2-(((terc-butoxicarbonil)oxi)metil)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato

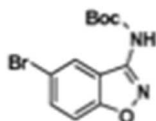
5 **[0398]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó (5-bromo-1H-1,3-benzodiazol-2-il)metanol (600 mg, 2,64 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), Boc₂O (1 g, 4,58 mmol, 1,73 equiv), TEA (800 mg, 7,91 mmol, 2,99 equiv), 4-dimetilaminopiridina (32 mg, 0,26 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25°C. La mezcla se diluyó con 20 ml de diclorometano, se lavó con 3*30 ml de agua y 30 ml de salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto dio lugar a 600 mg (en bruto) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 429 427 [M+H]⁺

**terc-butilo (3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il)carbamato**

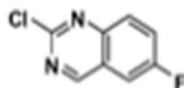
20 **[0399]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó una solución de 3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-amina (500 mg, 2,10 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (20 ml), (Boc)₂O (916 mg, 4,20 mmol, 2,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (25,6 mg, 0,21 mmol, 0,10 equiv), TEA (636,5 mg, 6,29 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió entonces en 100 ml de agua, se extrajo con 2x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo vacío. Esto resultó en 710 mg (100%) de terc-butilo N-[3-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-il]carbamato de bencilo como un aceite marrón. LC-MS (ES, *m/z*): 338 [M+H]⁺

**terc-butilo 3-bromo-7-fluoro-1H-indazol-1-carboxilato**

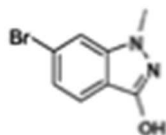
35 **[0400]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 3-bromo-7-fluoro-1H-indazol (700 mg, 3,26 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), Boc₂O (1,5 g, 6,87 mmol, 2,11 equiv), TEA (1 g, 9,88 mmol, 3,04 equiv), 4-dimetilaminopiridina (40 mg, 0,33 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a 25°C. La mezcla resultante se vertió en 50 ml de agua, se extrajo y se concentró a vacío. Esto dio lugar a 1 g (bruto) del título de compuesto como aceite rojo. LC-MS (ES, *m/z*): 315, 317 [M+H]⁺

**terc-butilo (5-bromobenzo[d]isoxazol-3-il)carbamato**

50 **[0401]** En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se colocó 5-bromo-1,2-benzoxazol-3-amina (1 g, 4,69 mmol, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), Boc₂O (2,1 g, 9,62 mmol, 2,05 equiv), 4-dimetilaminopiridina (57 mg, 0,47 mmol, 0,10equiv), TEA (1,4 g, 13,84 mmol, 2,95 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 25°C. La mezcla resultante se lavó con 30 ml de agua, 3x30 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. Esto resultó en 650 mg (en bruto) del compuesto del título como un aceite amarillo. LC-MS (ES, *m/z*): 313, 315 [M+H]⁺

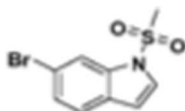
**2-cloro-6-fluoroquinazolina**

[0402] En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,4-dicloro-6-fluoroquinazolina (1 g, 4,61 mmol, 1,00 equiv), salmuera (23 ml), diclorometano (25 ml), hidrato de amoníaco (2 ml), Zn (0,9 g, 13,8 mmol, 3,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 50°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 50 ml de H₂O, se extrajo con 2x100 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por Combi-Flash con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna, gel de sílice; fase móvil, EA: PE = 100% aumentando a EA: PE = 60% con 40 min; Detector, UV 254 nm. Esto dio lugar a 0,35 g (35%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS (ES, *m/z*) 183 [M+H]⁺



6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ol

[0403] En un tubo sellado de 5 ml, se colocó metilo 4-bromo-2-fluorobenzoato (300 mg, 1,29 mmol, 1,00 equiv), metilhidrazina (71,4 mg, 1,55 mmol, 1,20 equiv), DMA (2 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 150°C en un baño de asand. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con 3x10 ml de H₂O y 1x20 ml de salmuera. La fase orgánica se concentró a vacío. Esto dio lugar a 225 mg (77%) de 6-bromo-1-metil-1H-indazol-3-ol como un sólido blanquecino. LC-MS (ES, *m/z*): 227, 229 [M+H]⁺



6-bromo-1-(metilsulfonil)-1H-indol

[0404] A una solución de 6-bromoindol (2,94 g, 15 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (45 ml) se enfrió en un baño de agua helada se añadió NaH (0,72 g, 18 mmol, 1,2 eq.) en porciones en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 20 min. y MeSO₂Cl (1,4 ml, 18 mmol, 1,2 eq.) se añadió después gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora antes de inactivar con hielo y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (2 x) y salmuera (2 x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó por cromatografía flash (gel de sílice) eluyendo con EtOAc/hexanos (0-20%) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,94 g, 23%).

Ensayo enzimático para los inhibidores de FASN

[0405] Los ensayos se realizaron en una placa de color negro de 384 pocillos para medir la inhibición de las actividades de FASN por compuestos individuales descritos en este documento. Una parte alícuota de 250 nL de compuesto se incubó con 10 µL de enzima de FASN de 40 nM en ensayo de tampón (50 mM HEPES pH = 7,3, EDTA 0,5 mM, ascorbato 1 mM, NaCl 100 mM y 0,04% de Triton X-100) en cada pocillo a 25°C durante 60 minutos. Después de que la placa se centrifugó brevemente, 10 µL de mezcla de sustrato (20µM acetil-CoA, 60µM Malonyl-CoA, y 100µM NADPH en tampón de ensayo) se añadió a cada pocillo. La reacción se mantuvo a 25°C durante 90 minutos. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 10 µL de 90 µM 7-dietilamino-3-(4'-Maleimidifenil)-4-metil-coumarina en 50/50 solución etanol/H₂O. La placa de ensayo se incubó a 25°C durante 15 minutos, y se lee en un lector de una placa con excitación y longitud de onda de emisión a 360 nm y 530 nm, respectivamente. El Cl₅₀ de un compuesto dado se calculó mediante el ajuste de la curva de respuesta a la dosis con una ecuación logística de cuatro parámetros.

Resultados

[0406] La **Tabla 2-1** enumera los compuestos que tienen un Cl₅₀ <0,5 µM.

Tabla 2-2 enumera los compuestos que tienen un Cl₅₀ ε 0,5 µM y <5,0 µM.

Tabla 2-3 enumera los compuestos que tienen un Cl₅₀ ε 5,0 µM.

[0407] Además, el peso molecular, resultados de espectrometría de iones de masas, tiempo de retención de HPLC, y el Método utilizado para sintetizar el compuesto también se enumeran.

Tabla 2-1

	CI50 (uM) <0,5	Mol.Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5					
	5-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-indol-3-carbonitril	456,54	457,16	1,29	10
10	1-[(4-({4-(4-cloro-3-fluorofenil)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	402,85	403,10	1,37	1
	1-[(4-({4-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	445,51	446,16	1,16	7
15	1-[(4-({3-metil-4-(quinolin-6-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	415,48	416,21	0,92	5
	1-[(4-({4-(1-metil-1H-indol-2-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	403,47	404,25	1,56	5
	1-[(4-({4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	431,18	432,08	2,28	2
20	1-({4-[(4-limidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil}carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,19	0,61	3
	1-[(4-({3-cloro-4-[1-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	491,89	492,03	1,3	10
25	1-[(4-1[5-(1-metil-1H-indol-5-il)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	405,45	406,22	1,09	5
	1-[(4-1[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-cloro ^{fenil}]carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	441,93	442,11	1,14	5
30	3-[3-fluoro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]quinolin-2-ol	435,45	436,13	0,96	5
	5-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1H-indol-2-carbonitril	414,46	415,15	1,09	2
35	1-[(4-({4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	425,87	426,13	1,31	4
	1-[(4-({4-(2,4-diclorofenil)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	419,30	419,12	1,47, 1,68	5
40	1-[(4-({4-(quinolin-3-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	401,46	402,14	0,99	1
	3-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]quinolina	401,46	402,14	0,95	2
	1-[(4-({4-(1,3-benzoxazol-2-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	391,42	392,16	1,14	4
45	1-[(4-({2-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	435,90	436,16	1,11	5

50

55

60

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	404,46	405,08	0,68	7
10	1-[(4-[[4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,12	0,98	7
	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	403,47	404,12	1,26	2
15	1-[(4-[[4-(1-benzofurano-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,16	391,01	2,43	2
	1-[(4-[[4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,20	0,6	2
20	1-[(4-[[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	418,49	419,09	1,07	7
	1-[(4-[[4-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	408,47	409,11	1,17	7
	1-[(4-[[4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	431,48	432,20	1,16	5
25	1-[(4-[[2-fenil-1,3-benzotiazol-6-il]carbonil]carbonil)ciclopropan-1-ol	407,49	408,09	1,22	5
	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	407,49	408,13	1,04	2
30	1-[(4-[[3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	415,48	416,21	1,07	5
	1-[(4-[[2-fluoro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]carbonil)ciclopropan-1-ol	419,45	420,19	0,91	5
35	1-[(4-[[4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	419,45	420,16	1,24	5
	1-[(4-[[2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	437,92	438,15	1,32	5
40	1-[(4-[[4-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,14	0,7	7
	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-metil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	421,51	422,16	1,13	5
45	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	407,49	408,14	1	2
	1-[(4-[[4-(4-clorofenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	384,86	385,13	1,35	1
	1-[(4-[[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	425,87	426,11	1,33	4
50	1-[(4-[[4-(4-cloro-2-fluorofenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	402,85	403,12	1,36	1
	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-clorofenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	441,93	442,12	1,16	5

55

60

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
	1-[(4-{[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	425,43	426,04	1,16	5
10					
	1-[(4-{[4-(1,3-benzotiazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	407,49	408,09	1,24	6
15					
	1-[(4-{[4-(4-cloroquinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	435,90	436,11	1,19	7
	1-[(4-{[4-(isoquinolin-1-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	401,46	402,20	0,9	7
20					
	1-[(4-{[4-(5-cloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	424,88	425,08	1,01	7
25					
	1-[(4-{[4-(1,3-benzoxazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,42	392,16	0,97	2
	1-[(4-{[4-(1,3-benzoxazol-4-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,42	392,16	1,1	7
30					
	1-[(4-{[3-fluoro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,45	420,18	0,91	5
	1-[(4-{[4-(3,4-diclorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,30	419,03	1,45	2
35					
	1-[(4-{[6-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-3-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,21	1,04	5
	1-[(4-{[4-(2,1,3-benzotiadiazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	408,47	409,11	1,17	3
40					
	1-[(4-{[2-fluoro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,45	420,18	1,07	5
45					
	5-[4-({[4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indol-2-carboxamida	432,47	433,15	0,81	3
	1-[(4-{[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,08	0,94	5
50					
	3-[4-({[4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona	417,46	418,15	0,93	1
	1-[(4-{[4-(3-cloro-4-fluorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	402,85	403,11	1,36	1
55					
	1-[(4-({[4-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	446,50	447,23	1,19	5
	1-[(4-1[2-cloro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	435,90	436,14	0,96	5
60					
	1-[(4-{[4-(2-metil-2H-indazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,17	0,88	7
	1-[(4-{[4-(5-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	402,85	403,10	1,33	1
65					
	5-[4-({[4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil}fenil)-1H-indol-3-carbonitril	414,46	415,17	0,97	1

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol. Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5	5-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-carbonil}fenil)-1H-indoleil]	389,45	389,18	1,03	2
10	5-[2-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1H-indol-3-carbonitril	448,90	449,10	1,06	5
	1-[(4-[(4-(quinolin-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	401,46	402,17	0,84	7
15	N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]fenil} metanosulfonamida	443,52	444,17	0,93	11
	1-[(4-[(5-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	404,46	405,28	1,1	5
20	1-[(4-[(2-fluoro-4-(2-metoxiquinolin-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	449,47	450,17	1,39	5
	1-({4-[(4-fenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	350,41	351,20	1,2	5
25	1-[(4-[(4-(7-fluoro-1H-indol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	407,44	408,12	1,11	5
	1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	467,46	468,16	1,28	7
30	N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]fenil}ciclopropanosulfonamida	469,55	470,08	1,04	11
	1-[(4-[(3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	417,50	418,25	1,3	5
	1-[(4-[(4-(3-ciclopropoxifenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	406,47	407,08	1,37	7
40	1-[(4-[(4-(2,5-diclorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	419,30	419,13	1,43	5
	1-[(4-[(3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	437,92	438,18	1,33	5
45	5-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1H-indole-3-carbonitril	448,90	449,10	1,06	5
	1-[(4-[(4-(2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	391,42	392,14	0,79	3
50	1-[(4-[(4-(3-cloro-2-metoxifenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	414,88	415,15	1,34	5
	1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	437,44	438,15	1,27	7
55	1-[(4-[(4-(1H-indol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	389,45	390,12	1,24	2
	3-[3-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-N ^{ciclo} propilbenceno-1-sulfonamida	504,00	504,05	1,15	3
60	1-[(4-[(3-cloro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol]	435,90	436,16	0,99	5
65					

(continuado)

	Cl50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-[(4-[(4-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	409,41	410,14	1,18	4
15	1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-(trifluorometil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	471,47	472,22	1,39	5
15	1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	404,46	405,09	1,05	5
20	N ^{ciclo} propil-3-[4-[(4-(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil] benzamida	433,50	434,13	0,95	7
25	1-[(4-[(4-(4-cloro-2-metoxifenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	414,88	415,17	1,37	5
25	1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	404,46	405,11	1,01	7
30	1-[(4-[(2-fluoro-4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	437,44	438,16	1,32	5
30	1-[(4-[(4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	401,46	402,02	1,48	1
35	1-[(4-[(4-[3-(ciclopropilmetoxi)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	420,50	421,16	1,4	5
35	2-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1,3-benzoxazol-5-carbonitril	416,43	417,14	1,07	4
40	1-[(4-[(4-{imidazo[1,2-b]piridazin-6-il}fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	391,42	392,10	0,69	7
40	1-[(4-[(4-{1H-pirrolol[3,2-b]piridin-5-il}fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,14	0,58	3
45	1-[(4-[(3-fluoro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	419,45	420,20	1,08	5
45	1-[(4-[(2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	449,47	450,15	1,25	5
50	1-[(4-[(4-(2,3-diclorofenil)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	419,30	419,08	1,38	2
50	1-[(4-[(2,3-difluoro-4-(6-fluoroquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	455,43	456,14	1,33	7
55	N ^{ciclo} propil-3-[4-[(4-(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil] benceno-1-sulfonamida	469,55	470,13	1,05	11
55	1-[(4-[(4-{furo[3,2-b]piridin-5-il}fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	391,42	392,08	0,97	7
60	1-[(4-[(4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	424,88	425,06	0,98	3
60	1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-fluorofenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	425,48	426,12	1,1	5
65	N-{3-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]fenil}propano-2-sulfonamida	471,57	472,19	1,08	11

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observ ada	HPLC tiempo retención (min)	Méto do
5					
	6-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil] isoquinolina	401,17	402,02	1,46	2
10	N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil] fenil} bencenosulfonamida	505,59	506,10	1,18	11
	1-{{4-({4-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]fenil}carbonil)piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	464,43	465,17	1,43	5
15	1-{{4-{{4-(2-cloro-4-fluorofenil)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	402,85	403,17	1,33	5
20	1-{{4-{{4-(3-clorofenil)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	384,86	385,06	1,33	1
	1-{{4-{{4-(quinolin-3-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclobutan-1-ol	415,48	416,04	2,13	1
25	1-{{4-{{2-cloro-4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il}fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	424,88	425,11	0,71	3
	1-{{4-{{4-(1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	389,17	390,06	2,11	2
30	1-{{4-{{4-(isoquinolin-6-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclobutan-1-ol	415,48	416,04	1,61	1
	1-{{4-{{2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	421,46	422,22	1,29	5
35	1-{{4-{{4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	409,41	410,14	1,2	4
	N-{3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil] fenil}ciclopropanocarboxamida	433,50	434,13	1,06	5
40	1-{{4-{{4-(pirazolo[1,5-a]piridin-2-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	390,44	391,15	0,95	3
	1-{{4-{{3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	435,90	436,15	1,14	5
45	1-{{4-{{4-(quinolin-2-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	401,46	402,16	1,14	7
	1-{{4-{{4-(1H-indol-4-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	389,45	390,18	1,06	7
50	6-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona	417,46	418,13	0,76	3
	2-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1,3-benzoxazol-6-carbonitril	416,43	417,15	1,06	4
55	1-{{4-{{3-cloro-4-[1-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	465,97	466,05	1,5	10
	1-{{4-{{4-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil}carbonil}piperazin-1-il}carbonil}ciclopropan-1-ol	430,50	431,12	1,36	5
60	N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarboxil)carbonil]piperazina-1-carboxil}fenil} fenil}ciclopentanocarboxamida	461,23	462,15	1,23	30

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observ ada	HPLC tiempo retención (min)	Méto do
5	1-(4-{4-[4-(1H-pirazol-4-il)fenil] benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	416,18	417,05	0,93	31
10	1-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	405,21	406,15	1,25	20
	1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	435,21	436,27	0,88	14
15	1-(4-{4-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil] benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	430,20	431,06	1,03	31
	1-[(2S)-4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	436,19	437,20	0,74	27
20	1-{4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	438,15	439,11	1,11	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,17	0,70	13
25	1-{4-[3-cloro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	438,15	439,09	0,74	13
	1-{4-[4-{pirazolo[1,5-a]piridin-6-il)benzoil}piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	390,17	391,11	0,97	13
30	1-{4-[4-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	409,18	410,23	1,34	19
	1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	404,18	405,15	0,95	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,16	1,11	13
35	1-[(2S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	418,20	419,25	1,06	3
	1-{4-[3-cloro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	438,15	439,10	1,00	13
40	3,3,3-trifluoro-N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil}fenil}fenil)propano-1-sulfonamida	525,15	526,06	1,20	11
	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,11	1,06	13
45	1-{3,3-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	432,22	433,20	0,75	24
	1-{4-[2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	440,17	441,17	0,75	32
50	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina	435,21	436,27	0,88	14
	1-{4-[3-cloro-4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	459,08	460,02	1,40	13
55	1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	436,19	437,16	1,08	13

60

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol. Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5					
10	N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil} fenil)ciclobutanosulfonamida	483,18	484,16	1,07	33
15	1-{4-[4-(2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	391,19	392,18	1,24	19
20	1-{4-[3-cloro-4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	452,16	453,10	1,13	13
25	1-[(2S)-2-metil-4-[(1-1H-1,3-benzodiazol-5-il 1-metil)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	418,20	419,26	0,70	23
30	1-{4-[2,6-difluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	440,17	441,16	0,97	32
35	1-(4-{4-[3-(5-amino-1,2-oxazol-3-il)fenil]-2-fluorobenzoilo}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	450,17	451,12	1,02	13
40	1-[(2S)-2-metil-4-[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	418,20	419,23	0,95	3
45	1-ciclobutil-N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil} fenil)metanosulfonamida	497,20	498,10	1,21	34
50	1-{4-[4--2-fluoro (7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	426,15	427,12	1,07	13
55	1-[(2S)-4-[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	439,13	440,18	1,39	23
60	1-{4-[4-(1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	389,17	390,06	1,30	18
65	1-{4-[4-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	408,16	409,08	0,99	3
	1-{4-[4-(7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	423,20	424,20	1,28	19
	1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,14	0,94	13
	1-{4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	405,18	406,17	0,71	13
	1-{4-[4-(3-amino-1,2-benzoxazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	406,16	407,11	0,86	3
	1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina	449,22	450,29	0,89	14
	1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,24	1,03	13
	acetato de N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil} fenil)carbamato de	437,20	438,13	1,12	11
	1-{4-[4-(5-cloro-2-metil-1H-1,3-benzodiazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	438,15	439,09	0,83	13
	1-[4-(4-{1H, ² H, ³ H, 4H, 9H-pirido[3,4-b] indol-2-il} benzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	444,22	445,17	1,26	19

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-[(2R, 6S)-2,6-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	432,22	433,20	0,73	23
	1-[4-(2-cloro-4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	458,09	459,06	1,07	13
15	1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	430,15	431,14	1,47	24
	1-{4-[2-cloro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	438,15	439,10	1,10	13
20	1-[(2S)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	416,13	417,14	1,40	23
	1-[(2S)-4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	432,22	433,27	1,10	3
25	1-(4-{4-[3-(5-amino-1,2-oxazol-3-il)fenil]benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	432,18	433,23	0,97	22
	2-(3-[4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil] fenil) fenil]acetonitrilo	389,17	390,12	1,06	13
	N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil] fenil) fenil]ciclopentanosulfonamida	497,20	498,16	1,14	33
30	1-[(3S)-3-metil-4-[(1-1H-1,3-benzodiazol-5-il 1-metil)benzoil]piperazina-1-carbonil 4-]ciclopropan-1-ol	418,20	419,21	0,67	23
	1-ciclopropil-N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil] fenil) fenil]metanosulfonamida	483,18	484,05	1,13	34
35	1-{4-[3-cloro-4-(1,3-benzoxazol-2-il-6-fluoro)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	443,10	444,08	1,25	13
	1-{4-[2-cloro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	438,15	439,09	0,98	13
40	1-{4-[2,6-difluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	440,17	441,14	1,10	32
	1-[(3R)-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	418,20	419,25	0,69	23
45	N-(6-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil] fenil)-1,2-benzoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida	474,19	475,15	1,01	29
	1-[(3R, 5S)-3,5-dimetil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	432,51	433,16	0,74	23
50	propan-2-iloN-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil] fenil) fenil]carbamato de	451,21	452,16	1,24	11
	1-{4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	405,18	406,17	0,73	13
55	1-[(2R)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	418,20	419,25	0,69	23
60					
65					

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	3,3-difluoro-N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)ciclobutano-1-carboxamida	483,20	484,14	1,19	30
15	1-[(2S, 6R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	437,18	438,13	1,28	4
20	1-(4-{4-[1-(2-hidroxietil)-1H-1,3-benzodiazol-6-il]benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	434,20	435,19	0,59	21
25	1-{4-[4-(1H-1,3-benzodiazol-4-il)-2-clorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	424,13	425,04	0,79	5
30	1-{4-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	409,18	410,17	1,28	19
35	1-[4-(4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-fluorobenzoilo]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	442,12	443,12	1,00	13
40	1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	420,11	421,01	1,39	15
45	1-{4-[3-cloro-4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	436,08	437,04	1,44	15
50	1-{4-[2-cloro-4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	459,08	460,03	1,43	13
55	1-{4-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	409,18	410,23	1,31	19
60	1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-4-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	404,18	405,15	0,90	13
65	1-{4-[4-(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	421,16	422,04	1,13	4
	1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	404,18	405,13	1,05	13
	1-[(2R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	416,13	417,14	1,40	23
	1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)ciclobutano-1-carbonitril	429,21	430,20	1,23	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	427,13	428,09	1,22	13
	1-[4-(4-{1H, 2H, 3H, 4H, 5H-pirido[4,3-b] indol-2-il}benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	444,22	445,16	1,20	19
	1-{4-[4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	403,19	404,15	1,32	18
	1-[(2S)-2-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina	417,22	418,23	0,54	28
	1-{4-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	422,18	423,14	0,68	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclobutan-1-amina	435,21	436,27	0,57	14

(continuado)

	Cl50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-{4-[3-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,09	1,05	13
	1-[(2S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	423,16	424,18	1,21	4
15	1-{4-[4-(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	409,18	410,21	1,30	19
	1-(4-{3-cloro-4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	488,12	489,07	1,10	13
20	1-{4-[4-(7-fluoro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	409,18	410,23	1,28	19
	1-{4-[4-(3-ciclopropil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	430,20	431,15	1,09	13
25	1-{4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-3,3-dimetilpiperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	437,18	438,19	1,28	24
	1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	404,18	405,11	1,14	18
30	1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	421,19	422,20	0,91	14
	1-{4-[4-(1-metanosulfonil-1H-indol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	467,15	468,03	1,20	3
35	1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	403,20	404,16	0,81	14
	1-{4-[4-(2-metil-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	405,21	406,24	1,37	19
40	1-{4-[4-(5-fluoro-1H-1,2,3-benzotriazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	409,16	410,10	0,79	13
	1-{4-[3-cloro-4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	436,08	436,98	1,40	13
45	1-[(2S, 6R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	430,15	431,18	1,48	23
	N-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil} fenil) fenil) oxano-4-sulfonamida	513,19	514,05	0,98	34
50	1-{4-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	403,20	404,15	0,79	14
	1-{4-[4-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	435,22	436,21	1,26	19
55	1-(3-{3-fluoro-4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil]piperazina-1-carbonil} fenil) fenil)ciclopropano-1-carbonitril	433,18	434,16	1,22	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	421,18	422,12	1,41	18
60	1-{4-[4-(1H-1,3-benzodiazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	390,17	391,14	0,81	18

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-(3-{4-[4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil} fenil)ciclopropano-1-carbonitril	415,19	416,18	1,14	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(3-metil-1H-indazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,09	1,25	18
15	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	421,19	422,20	0,86	14
	2-{4-[4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carbonitril	430,20	431,19	1,15	19
20	1-(4-{4-[1-(2-hidroxi etil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	434,20	435,23	0,59	21
	1-[(2R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	423,16	424,18	1,20	4
25	1-{4-[4-(1H-indazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	390,17	391,10	1,08	18
	1-{4-[2-cloro-4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	436,08	437,00	1,40	13
30	1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)-3-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	436,19	437,12	1,07	13
	1-{4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol	428,13	429,15	1,48	24
35	1-{4-[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-indazol-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	425,17	426,10	0,87	14
	6-{1-[4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] piperidin-4-il} naftaleno-2-carbonitril	432,22	433,17	1,25	36
40	1-(3-{4-[4-(1-hidrox ciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil} fenil)imidazolidin-2-ona	434,20	435,24	0,91	13
	1-{4-[2,6-difluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	439,18	440,19	0,80	14
45	1,3-dimetil-5-{4-[4-(oxetano-2-carbonil)piperazina-1-carbonil] fenil}-1H-indazol	418,20	419,16	1,00	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	421,19	422,26	0,78	14
50	1-(4-{4-[3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-3-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	432,19	433,14	0,75	13
	1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol	430,20	431,21	0,74	24
55	1-{4-[4-(2-metil-1H-indol-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	403,19	404,28	1,15	13
	1-{4-[4-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	404,18	405,14	0,59	13
60	1-{4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-4,7-diazaespiro[2,5]octano-7-carbonil}ciclopropan-1-ol	435,16	436,17	1,28	24

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-{4-[4-(6-fluoro-1-metil-1H-1,2,3-benzotriazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	423,17	424,12	0,92	13
	1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-ol	418,20	419,04	0,73	1
15	6-cloro-4-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-2,3-dihidro-1H-1,3-benzodiazol-2-ona	440,13	441,07	0,92	13
	1-(4-[4-[2-(hidroximetil)-1H-1,3-benzodiazol-5-il]benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	420,18	421,13	0,57	13
20	5-{4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2-benzoxazol-3-amina	405,18	406,18	0,70	14
	1-{4-[4-(2-ciclopropil-2H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	430,20	431,12	1,04	7
25	1-{4-[4--2-fluoro (5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	424,19	425,15	0,84	19
	1-{4-[4-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	419,22	420,21	1,38	19
	1-{4-[4-(2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	391,19	392,18	1,22	19
30	1-[(3R)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	416,13	417,14	1,40	23
	1-[4-(4-{3-metil-1H-pirazolo[3,4-b] piridin-5-il}benzoil)piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	405,18	406,13	0,76	13
35	1-[4-[4-(3-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina	403,20	404,26	0,80	14
	1-{4-[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	421,19	422,20	0,54	14
40	6-[4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil]-1-metil-1H-indazol-3-ol	420,18	421,11	0,78	13
	1-{4-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	405,21	406,14	1,33	20
45	1-{4-[4-(3-metil-1H-indazol-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	403,20	404,20	0,88	14
	1-[4-(4-14H, 5H, 6H, 7H-tieno[3,2] piridin-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	411,16	412,15	1,23	19
	1-[4-[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclobutan-1-amina	417,22	418,29	0,84	14
50	1-(4-14-[3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)fenil]benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	448,16	449,14	0,97	13
	1-{4-[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina	431,23	432,31	0,86	14
55	1-(4-[4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil]-2-fluorobenzoilo]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	472,15	473,13	1,05	13
60					
65					

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol. Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5					
10	1-{4-[4-(6-fluoroquinazolin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	420,16	421,10	1,13	13
15	4-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1,2-benzoxazol-3-il)ciclopropanocarboxamida	474,19	475,15	1,00	29
20	1-[(3R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	423,16	424,18	1,20	4
25	1-{4-[4-(2-metil-1H-1,3-benzodiazol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	404,18	405,17	0,71	17
30	1-{4-[4-(5-cloro-2-fluorofenil)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-amina	401,13	402,09	1,06	14
35	1-{4-[3-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	422,18	423,10	0,94	13
40	3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-N-metilbenzamida	407,18	408,18	0,80	13
45	1-(4-{4-[3-(5-amino-1H-pirazol-3-il)fenil]benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	431,20	432,18	0,79	25
50	1-[(2S)-2-metil-4-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-7-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	420,22	421,09	1,02	19
55	1-[(3S)-4-[4-(4-cloro-2-fluorofenil)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	416,13	417,14	1,40	23
60	2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}fenoxi)-N-metilacetamida	437,20	438,19	0,86	13
65	1-{4-[4-(1-ciclopropil-1H-indazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	430,20	431,12	1,15	7
	1-metil-5-{4-[4-(oxetano-2-carbonil)piperazina-1-carbonil]fenil}-1H-1,3-benzodiazol	404,18	405,13	0,60	13
	(1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropil)metanol	418,20	419,19	0,60	1
	1-{4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclobutan-1-amina	417,22	418,23	0,53	14
	1-[4-(3-cloro-4-{3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il}benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	458,09	459,08	1,00	13
	1-[(2R)-2-(hidroximetil)-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-ol	434,20	435,25	0,60	23
	1-{4-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-3-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol	419,22	420,28	1,35	19
	1-[(2S, 6R)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2,6-dimetilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina	436,19	437,23	1,06	28
	1-[(2S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-2-metilpiperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina	422,18	423,16	0,99	28

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
	1-(4-{4-[3-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	448,16	449,14	1,01	13
10	1-{4-[4-(3-metil-2H-indazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	404,18	405,18	1,18	26
	2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)-2-metilpropanonitrilo	417,21	418,23	1,23	1
15	1-[(2S)-4-{4-[3-(ciclopropanosulfonil)fenil] benzoil}-2-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	468,17	469,23	1,08	3
	1-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)pirrolidin-2-ona	433,20	434,18	0,95	13
20	3-(3-{4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]-3-fluorofenil} fenil)-1,2-oxazol-5-amina	449,19	450,19	0,82	14
	6-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil] fenil}-N-metilpiridina-2-carboxamida	408,18	409,14	0,80	3
25	1-[(3S)-4-[4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]-3-metilpiperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	423,16	424,18	1,20	4
	4-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil) oxano-4-carbonitril	459,22	460,23	1,13	13
30	1-(4-{4-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]benzoil}piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	432,18	433,12	1,13	13
	5-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona	462,19	463,22	0,81	13
35	1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-1H-indol-1-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-amina	420,20	421,16	1,15	35
40	1-{4-[4-(3-amino-1,2-benzoxazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	406,16	407,16	0,91	13
	1-{4-[2-fluoro-4-(2-metil-2H-indazol-6-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclobutan-1-amina	435,21	436,27	0,80	14
45	2-(3-{4-[4-(1-hidroxiciclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)-1,6,2-tiazolidina-1,1-diona	469,17	470,13	0,98	13
	1-{4-[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)-3-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	443,10	444,05	1,30	13
50	1-{4-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	419,22	420,26	1,29	19
	1-{4-[4-(3-cloroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)-3-fluorobenzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	442,12	443,07	0,98	13
55	1-(3-{4-[4-(1-aminociclopropanocarbonil)piperazina-1-carbonil]fenil} fenil)ciclopropano-1-carbonitril	414,21	415,16	0,97	14
	1-{4-[3-fluoro-4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	427,13	428,08	1,17	13
60	1-{4-[4-(2-metil-2H-1,2,3-benzotriazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil)ciclopropan-1-ol	405,18	406,13	0,95	16

65

(continuado)

5	CI50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
10	1-[(3S)-3-metil-4-[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil]ciclopropan-1-amina	417,2 2	418,23	0,54	28

Tabla 2-2

15	CI50 (uM) ≥0,5 y <5,0	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
20	1-[(4-{[4-(2-fluoro-3-metoxifenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	398,4 3	399,20	1,19	5
25	1-[(4-{[4-(2-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	452,4 0	453,16	1,43	5
30	1-[(4-{[4-(6-cloroimidazo[1,2-a]piridin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	424,8 8	425,04	0,75	7
35	1-[(4-{[4-(furo[3,2]piridin-4-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,4 2	392,15	0,77	7
40	1-[(4-{[(quinolm-3-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil-2-4-metil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	422,5 0	423,13	1,01	5
45	1-[(4-{[4-(imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,4 2	392,16	0,69	7
50	4-fluoro-3-[4-{[4-(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil]fenil]-N-(propan-2-il)benzamida	453,5 1	454,24	1,28	5
55	1-[(3S)-4-{[4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil}-3-(hidroximetil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	432,8 7	433,13	1,28	1
60	1-[(4-{[4-(1-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	457,4 5	458,12	1,22	10
65	1-[(4-{[4-(2-(trifluorometil)imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	458,4 3	459,14	1,09	7
70	1-[(4-{[4-(imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,4 2	392,16	0,55	7
75	1-[(4-{[2-metoxi-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	431,4 8	432,20	0,86	5
80	1-[(4-{[4-(5-metoxi-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	420,4 6	421,18	0,75	7
85	1-[(4-{[4-(4-cloro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	424,8 8	425,11	1	7
90	1-[(4-{[6-(2-metoxiquinolin-6-il)piridin-3-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	432,4 7	433,17	1,16	5
95	1-[(4-{[5-(2-metoxiquinolin-6-il)piridin-2-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	432,4 7	433,17	1,17	5
100	1-[(4-{[2-(4-fluorofenil)-1,3-benzotiazol-6-il]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	425,4 8	426,07	1,26	5

(continuado)

	CI50 (uM) ≥0,5 y <5,0	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
10	1-[(4-[[4-(2-fluoro-5-metil)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	382,43	383,21	1,54	5
15	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-metoxifenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	437,51	438,17	1,06	5
20	1-[(4-[[4-metil-2-(1-metil-1H-indol-5-il)-1,3-tiazol-5-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	424,52	425,16	1,13	5
25	6-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)fenil]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	407,42	408,14	0,84	7
30	1-[(4-[[5-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	403,84	404,16	1,23	1
35	1-[(4-[[4-(1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,14	0,73	3
40	1-[[4-((4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	452,85	453,12	1,47	5
45	1-[(4-[[5-(quinolin-6-il)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	403,43	404,19	0,79	5
50	1-[(4-[[6-(quinolin-6-il)piridin-3-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	402,45	403,17	0,73	5
55	1-[[4-((4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	436,40	437,19	1,38	5
60	1-[(4-[[4-(quinolin-6-il)-2-(trifluorometil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	469,46	470,19	1,06	5
	1-[[4-((4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	436,40	437,17	1,43	5
	1-[(4-[[4-(5-fluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	408,43	409,09	0,86	5
	4-fluoro-3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)fenil]-N-metilbenzamida	425,45	426,19	1,1	5
	1-[(4-[[4-(3-metil-1,2-benzoxazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	405,45	406,17	1,01	7
	5-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil)fenil]-2,3-dihidro-1,3-benzoxazol-2-ona	407,42	408,15	0,91	7
	1-((4-[[4-[[1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazin-6-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	392,41	393,13	0,65	7
	1-[[4-((4-[7-(trifluorometil)quinolin-4-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	469,46	470,09	1,28	7
	1-[[4-((4-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	452,85	453,15	1,5	5
	1-[[4-((4-[1-(propan-2-il)-1H-indazol-5-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	432,51	433,24	1,23	3
	1-[(4-[[5-(quinolin-3-il)pirazin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	403,43	404,22	0,92	5

65

(continuado)

	CI50 (uM) $\geq 0,5$ y $< 5,0$	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5	1-[(4-[[3-metoxi-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	431,48	432,20	0,86	5
10	1-[(4-[[4-(5,6-difluoro-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	426,42	427,15	0,99	7
	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	404,46	405,11	0,73	3
15	1-[(4-[[4-(2-fluoro-3-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	382,43	383,22	1,54	5
	1-[(4-[[4-(6-metoxiimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	420,46	421,19	0,69	3
20	1-[(4-[[4-(2-fluoro-4-metoxifenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	398,43	399,20	1,45	5
	1-[(4-[[5-(quinolin-6-il)pirimidin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	403,43	404,21	0,7	5
25	1-[(4-[[4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	390,44	391,21	0,55	5
	1-[(4-[[4-(fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclobutan-1-ol	364,44	365,17	1,29	1
30	1-[(4-[[4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	436,40	437,20	1,38	5
	1-[(4-[[4-(3-fluoro-4-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	382,43	383,22	1,55	5
35	1-[(4-[[4-(2,1,3-benzoxadiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	392,41	393,16	1,17	3
	1-[(4-[[2-metoxi-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	431,48	432,20	1,01	5
40	1-[(4-[[5-(4-cloro-2-fluorofenil)pirimidin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	404,82	405,16	1,12	1

Tabla 2-3

	CI50 (uM) $\geq 5,0$	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
45	1-[(4-[[4-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	419,40	420,18	1,37	5
50	1-[(4-[[4-(2-fluoro-3-(propan-2-iloxi)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	426,48	427,21	1,58	5
55	1-[(4-[[4-(6-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	408,43	409,18	0,65	3
60	1-[(4-[[6-(4-fluorofenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	408,43	409,11	1,08	5
65	1-[(4-[[4-(2-cloro-5-fluorofenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	402,85	403,13	1,52	5

(continuado)

	CI50 (uM) ≥5,0	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5					
	1-[(4-[[4-(2,3-difluorofenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	386,39	387,18	1,45	5
10	1-[(4-[[4-(3-fluoro-2-metoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	398,43	399,20	1,46	5
	1-[(4-[[4-(1,5-naftiridin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	402,45	403,19	0,8	2
15	1-[(4-[[4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	398,43	399,21	1,44	5
	1-[(2S, 5R)-4-[[4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil]-2,5-dimetil-piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	429,51	430,18	0,79	9
20	1-[(4-[[6-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,16	1,04	5
	1-[(4-[[4-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	416,42	417,18	1,49	5
25	1-[(2S)-4-[[4-(4-cloro-2-fluorofenil)fenil]carbonil]-2-(hidroximetil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	432,87	433,04	1,29	1
	1-[(4-[[4-(4-fenoxifenil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	366,41	367,12	1,21	9
30	5-fluoro-2-[4-[(4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil] benzonitrilo	393,41	394,17	1,15	5
	2-metoxi-2-metil-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]propan-1-ona	366,45	367,15	1,44	8
35	3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-metil-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]propan-1-ona	406,40	407,13	1,43	1
	1-[(4-[[4-(2-cloro-4-metoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	414,88	415,17	1,52	5
40	2-hidroxi-2-metil-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]propan-1-ona	352,43	353,14	1,24	1
	1-[(4-[[4-(4-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	364,44	365,25	1,53	5
45	1-[(4-[[4-(2-cloro-5-(hidroximetil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	414,88	415,17	1,22	5
	1-[(4-[[2-(1,3-benzotiazol-5-il)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	428,53	429,13	0,97	5
50	1-[(4-[[3-fenoxifenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	366,41	367,09	1,19	9
	1-[(4-[[4-(3-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	364,44	365,22	1,53	5
55	1-[(4-[[4-(3-metoxipiridin-4-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	381,43	382,24	0,64	5
	1-[(4-[[4-(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	378,46	379,25	1,37	5
60	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-indazol-7-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,21	1,3	5

65

Ensayos de proliferación celular de los inhibidores de FASN

[0408] Los efectos de los inhibidores de FASN en la proliferación de células de cáncer cultivadas eran estudios con ensayos de proliferación de células. PC3 de células se mantuvieron a medio de cultivo estándar (medio F12K suplementado con suero bovino fetal al 10%, ácido amino 1X MEM no esencial y 1X penicilina/estreptomicina). 2000-3000cells/100 μ L/pocillo se sembró en una placa de cultivo transparente de 96 pocillos. Las células se incubaron durante la noche en 5% de CO₂ a 37°C para la fijación. Los medios celulares se eliminaron y se reemplazaron con medios F12K que contienen 10% de suero reducido por lípidos y compuesto. La concentración final de DMSO es 0,1%. Las células se mantuvieron en 5% de CO₂ a 37°C durante 4 días. La viabilidad de las células se determinó mediante ensayos de MTT. El CI₅₀ de un compuesto dado se calculó mediante el ajuste de la curva de respuesta a la dosis con una ecuación logística de cuatro parámetros.

Resultados

[0409] **Tabla 3-1** enumera los compuestos que tienen un CI₅₀ <0,5 μ M.

Tabla 3-2 enumera los compuestos que tienen un CI₅₀ \geq 0,5 μ M.

[0410] Además, el peso molecular, los resultados de espectrometría de masas de iones, tiempo de retención de HPLC, y el Método utilizado para sintetizar el compuesto también se enumeran.

Tabla 3-1

CI ₅₀ (μ M) \geq 5,0	Mol.P eso	Masa ion observa da	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
1-[(4-[[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	421,46	422,22	1,29	5
1-[(4-[[4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	401,17	402,02	1,48	1
1-[(4-[[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	365,43	366,23	0,58	5
(2S)-2-hidroxi-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]propan-1-ona	338,40	339,14	1,17	1
1-[[4-[[4-(5-cloro-2-(propan-2-iloxi)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	442,94	443,20	1,74	5
1-[(4-[[6-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	403,84	404,14	1,22	1
1-[(4-[[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	369,39	370,17	1,11	5
1-[(4-[[4-(2,5-difluorofenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	386,39	387,18	1,46	5
2-hidroxi-1-[4-[(4-fenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]etan-1-ona	324,37	325,16	1,1	5
1-[(4-[[4-(2-fluoro-4-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	382,43	383,17	1,55	5
1-[(4-[[4-(2,6-dimetoxipiridin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	411,45	412,18	1,48	5
1-[(4-[[4-(2,4-dicloro-3-metoxifenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	449,33	449,15	1,62	5
1-[(4-[[4-(5-fluoro-2-metil)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan-1-ol	382,43	383,20	1,53	5

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.Pe so	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5	1-[(4-{[3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	435,90	436,15	1,14	5
10	5-[2-cloro-4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]-1H-indol-3-carbonitril	448,90	449,10	1,06	5
	1-[(4-{[4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	401,46	402,16	1,14	7
15	1-[(4-{[3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	437,92	438,18	1,33	5
	1-[(4-{[2-cloro-4-(1-metil-1H-MDOL-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	437,92	438,15	1,32	5
20	1-[(4-{[4-(1H-indol-4-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	389,45	390,18	1,06	7
	1-[(4-{[3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	417,50	418,25	1,3	5
25	1-[(4-{[4-(1-benzofurano-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	390,16	391,01	2,43	2
	5-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]-1H-indol-2-carbonitril	414,46	415,15	1,09	3
30	1-[(4-{[4-(imidazo[1,2-b]piridazin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	391,42	392,10	0,69	7
	1-[(4-{[4-(1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	389,17	390,06	2,11	2
35	1-[(4-{[4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,08	0,68	7
	5-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil}fenil]-1H-mdole-3-carbonitril	414,46	415,17	0,97	7
40	1-[(4-{[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-clorofenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	441,93	442,12	1,16	5
	1-[(4-{[2-fluoro-4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	449,47	450,15	1,25	5
45	1-[(4-{[2-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	435,90	436,16	1,11	5
	1-[(4-{[3-metil-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	415,48	416,21	1,07	5
50	1-[(4-{[2-fluoro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,45	420,18	1,07	5
	1-[(4-{[3-cloro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	435,90	436,16	0,99	5
55	1-[(4-{[4-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	430,50	431,12	1,36	5
	1-[(4-{[2-fluoro-4-(7-fluoro-1H-MDOL-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	425,43	426,04	1,16	5
60	1-[(4-{[4-(pirazol[1,5-a]piridin-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,15	0,95	3

65

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol.Pe so	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5	1-[(4-[[3-fluoro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,45	420,20	1,08	5
10	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,09	1,05	5
15	1-[(4-[[2-fluoro-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	419,45	420,19	0,91	5
20	1-[(4-[[4-(2-metil-2H-indazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,08	0,94	5
25	1-[(4-[[4-(quinolin-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	401,46	402,17	0,84	7
30	2-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]-1,3-benzoxazol-6-carbonitril	416,43	417,15	1,06	4
35	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	407,49	408,14	1	2
40	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	407,49	408,13	1,04	2
45	N-[3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil]ciclopropanosulfonamida	469,55	470,08	1,04	11
50	1-[(4-[[4-({1H-pirrol[3,2-b]piridin-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,14	0,58	2
55	1-[(4-[[4-(1H-indazol-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,12	0,98	7
60	1-[(4-[[2-fluoro-4-(2-metoxiquinolin-3-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	449,47	450,17	1,39	5
65	1-[[4-((3-cloro-4-[1-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	491,89	492,03	1,3	10
	1-[(4-[[2,3-difluoro-4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	437,44	438,15	1,27	7
	1-[(4-[[4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-metil]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	421,51	422,16	1,13	2
	1-[(4-[[4-(1,3-dimetil-1H-indazol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	418,49	419,09	1,07	7
	1-[(4-[[3-metil-4-(quinolin-6-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	415,48	416,21	0,92	5
	1-[(4-[[4-(1-metil-1H-indol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	403,47	404,25	1,56	5
	1-[[4-((4-[1-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	457,45	458,12	1,22	10
	1-[(4-[[4-(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	425,87	426,11	1,33	4
	1-[(4-[[4-(6-metoxiquinolin-2-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol	431,48	432,20	1,16	5
	N-[3-[4-((4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1-il)carbonil)fenil]fenil]bencenosulfonamida	505,59	506,10	1,18	11

ES 2 753 386 T3

(continuado)

	CI50 (uM) <0,5	Mol. Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5	1-[[4-([4-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	464,43	465,17	1,43	5
	1-[[4-([4-(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	409,41	410,14	1,2	4
10	N-[3-[4-([4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]fenil]propano-2-sulfonamida	471,57	472,19	1,08	11
	1-[[4-([4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol	415,19	416,04	1,61	1
15	1-[[4-([4-(2,1,3-benzotiazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	408,47	409,11	1,17	3
	1-[[4-([4-(1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	391,42	392,16	1,14	4
20	1-[[4-([4-(2-metil-2H-indazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,17	0,88	7
25	5-[3-cloro-4-([4-[(1-hidroxiciclopropil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indol-3-carbonitril	448,90	449,10	1,06	5
	1-[[4-([4-(1,3-benzotiazol-5-il)-3-fluorofenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	425,48	426,12	1,1	5
30	1-[[4-([4-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	409,41	410,14	1,18	4
	1-[[4-([4-(5-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	425,87	426,13	1,31	4
35	1-[[4-([4-(1,3-benzotiazol-5-il)-2-clorofenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	441,93	442,11	1,14	5
40	1-[[4-([4-(3-cloro-2-metoxifenil]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	414,88	415,15	1,34	5
	1-[[4-([4-(6-metoxi-4-metilquinolin-2-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	445,51	446,16	1,16	7
45	1-[[4-([4-(2-metoxiquinolin-6-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	431,18	432,08	2,28	2
	1-[[4-([4-(1H-1,3-benzodiazol-5-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,20	0,6	2
50	1-[[4-([4-(2-cloro-4-{imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	424,88	425,11	0,71	3
	1-[[4-([4-(1-metil-1H-indol-5-il)piridin-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	404,46	405,28	1,1	5
55	6-[4-([4-([oxetan-2-il]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]fenil]isoquinolina	401,17	402,02	1,46	2
	1-[[4-([4-([imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	390,44	391,19	0,61	3
60	1-[[4-([4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclobutan-1-ol	415,19	416,04	2,13	1
	1-[[4-([4-(isoquinolin-1-il)fenil]carbonil)piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	401,46	402,20	0,9	7

(continuado)

	Cl50 (uM) <0,5	Mol.P eso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Métod o
5	1-({4-[(4-{furo[3,2-b] piridin-5-il}) fenil]carbonil})piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan- 1-ol	391,4 2	392,08	0,97	7
10	1-[(4-[(4-(4-cloro-2- fluorofenil)fenil]carbonil})piperazin-1- il]carbonil)ciclopropan-1-ol	402,8 5	403,12	1,36	1
15	1-[(4-[(4-(5-cloro-2- fluorofenil)fenil]carbonil})piperazin-1- il]carbonil)ciclopropan-1-ol	402,8 5	403,10	1,33	1
20	1-[(4-[(4-(1,3-benzoxazol-5- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	391,4 2	392,16	0,97	2
25	1-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-4- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	390,4 4	391,14	0,7	7
30	1-[(4-[(4-(2H-1,2,3-benzotriazol-5- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	391,4 2	392,14	0,79	3
35	1-[(4-[(4-(4-cloroquinolin-3- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	435,9 0	436,11	1,19	7
40	3-[3-fluoro-4-({4-[(1- hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1- il}carbonil)fenil] quinolin-2-ol	435,4 5	436,13	0,96	5
45	3-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1- il}carbonil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona	417,4 6	418,15	0,93	1
50	N-{3-[4-({4-[(1- hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1- il}carbonil)fenil] fenil} metanosulfonamida	443,5 2	444,17	0,93	11
55	6-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1- il}carbonil)fenil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona	417,4 6	418,13	0,76	3
60	1-[(4-[(4-(1-metil-1H-indol-5-il)-2- (trifluorometil)fenil]carbonil})piperazin-1- il]carbonil)ciclopropan-1-ol	471,4 7	472,22	1,39	5
65	1-[(4-[(4-(1,3-benzotiazol-2- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	407,4 9	408,09	1,24	6
	5-[4-({4-[(1-hidroxiciclopropil)carbonil]piperazin-1- il}carbonil)fenil]-1-(propan-2-il)-1H-indol-3- carbonitril	456,5 4	457,16	1,29	10
	1-[(4-[(4-(2-cloro-4-(quinolin-6- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	435,9 0	436,14	0,96	5
	1-({4-[(2-fenil-1,3-benzotiazol-6- il)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)ciclopropan-1-ol	407,4 9	408,09	1,22	5
	1-[(4-[(4-(1H-1,3-benzodiazol-2- il)fenil]carbonil})piperazin-1-il]carbonil)ciclopropan- 1-ol	390,4 4	391,14	0,73	3

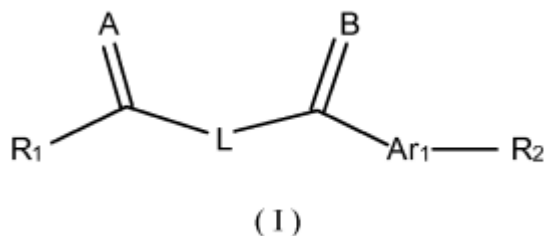
Tabla 3-2

	CI50 (uM) ε0,5	MOL. Peso	Masa ion observada	HPLC tiempo retención (min)	Método
5					
	1-[[4-({3-cloro-4-[1-(propan-2-il)-1H-indol-5-il]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	465,97	466,05	1,5	10
10					
	1-[[4-({4-[2-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenil]fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	446,50	447,23	1,19	5
15					
	5-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil]-1H-indol	389,45	389,18	1,03	2
20					
	3-[4-({4-[(oxetan-2-il)carbonil]piperazin-1-il]carbonil]fenil] quinolina	401,46	402,14	0,95	2
	1-[(4-[[4-(2,4-diclorofenil)fenil]carbonil]piperazin-1-il]carbonil]ciclopropan-1-ol	419,30	419,12	1,47, 1,68	5

[0411] Aunque la presente invención ha sido descrita conjuntamente con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, muchas alternativas, modificaciones y otras variaciones de las mismas serán evidentes para los expertos normales en la técnica.

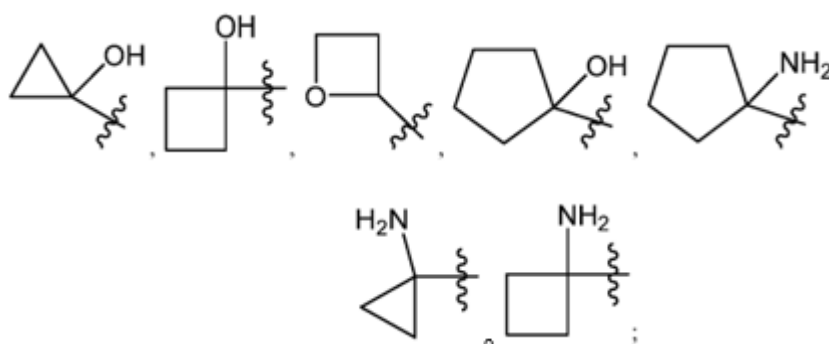
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



15 en donde:

R₁ es



35 L es un anillo monocíclico de 5-10 miembros o alquilo bicíclico o heteroalquilo en donde (i) los miembros del anillo de heteroátomos del heteroalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros se seleccionan independientemente de O, S, o N, y (ii) cada uno del alquilo o heteroalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros o no se sustituye o se sustituye opcionalmente con sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de deuterio y -R_b;

40 A y B son independientemente O o S;

An es

45 arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros, en donde (i) dicho heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros tienen 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente de N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros, está o bien no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alqueno, alquino, alcoxi o (alcoxialquilo)amino -, -N(R_c)-(O)-alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, con la condición de que no hay dos heteroátomos adyacentes en el anillo son ambos S o ambos O;

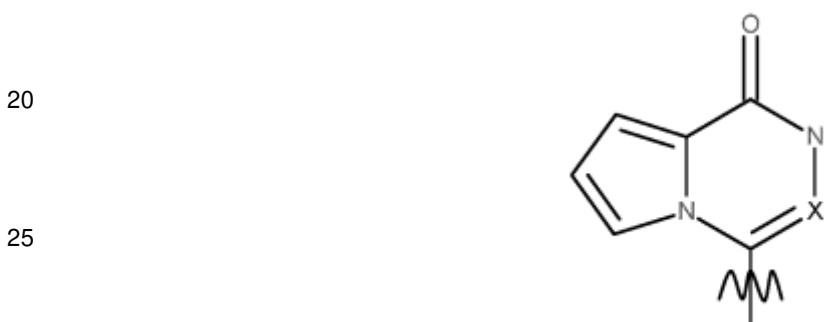
50 R₂ es H o un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros (i) el heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo-, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, aminoalquilo hidroxilo-aril-, hidroxilheteroarilo-, amino, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo-, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo-, -heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -O(alquilo), -NH-C(O)-alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-(O)heterocicloalquilo, NH-(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo,

NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(R_d)cicloalquilo,

5 -SO₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;
 R_b es H, halo, C₁-C₄ alquilo, C₁-C₃ hidroxilo-alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
 y z es 0, 1 ó 2;

10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
 adicionalmente en donde:

15 R₂ no es una forma sustituida o sin sustituir de



30 en donde X es N o CH;
 cuando Ar₁ es



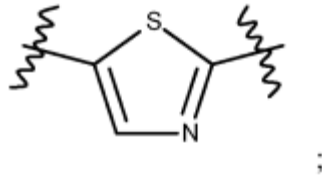
45 conectado a



55 en la posición 1, y X₁ y X₂ son independientemente N o C-R_z y R_y y R_z son cualquier sustituyente, entonces R_x no
 incluye alquino, alqueno, arilo, heterocíclico de 5-14 miembros, heteroaromático de 5-14 miembros o carbocíclico
 de 4-9 miembros;
 cuando Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de un heteroarilo de 5 miembros, Ar₁ es una forma sustituida o no
 60 sustituida de

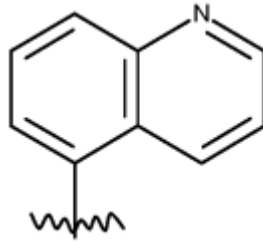
65

5



y cuando R₂ es

10

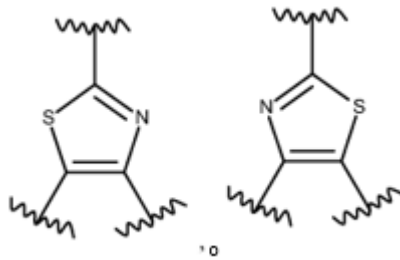


15

20

A₁ no es una forma sustituida o no sustituida de

25

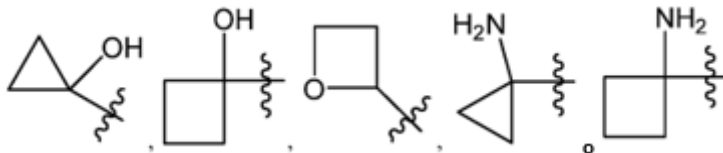


30

35

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₁ es

40

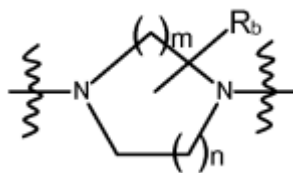


3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde A y B son O.

45

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde L es:

50

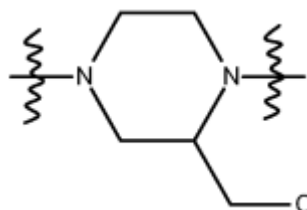


55

m es 1, 2, o 3 y
n es 0, 1, 2, o 3.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde L es:

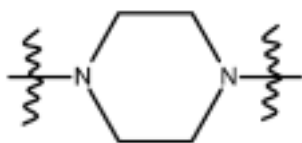
60



65

6. El compuesto de la reivindicación 4, en donde L es:

5



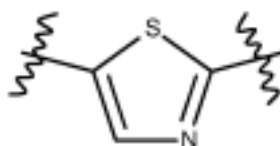
10

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar₁ es un arilo o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 5-6 miembros.

15

8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de:

20

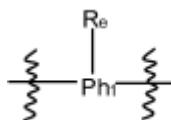


25

9. El compuesto de la reivindicación 7, en donde Ar₁ es un arilo o heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido de 6 miembros y dicho heteroarilo tiene 1 o 2 heteroátomos que son N.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ar₁ es

30

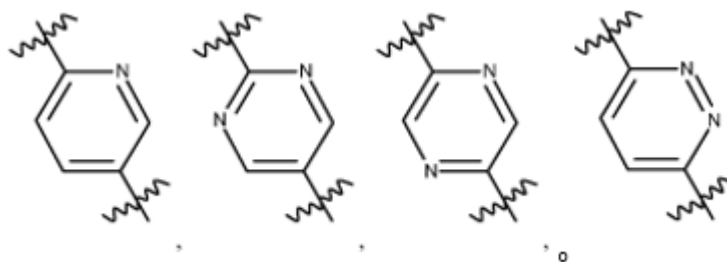


35

Ph₁ es fenil, piridinilo, pirazinilo o pirimidinilo, y R_e es H, halo, o C₁-C₃ alquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 9, en donde Ar₁ es una forma sustituida o no sustituida de:

40

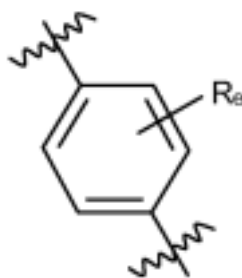


45

50

12. El compuesto de la reivindicación 10, en donde Ar₁ es

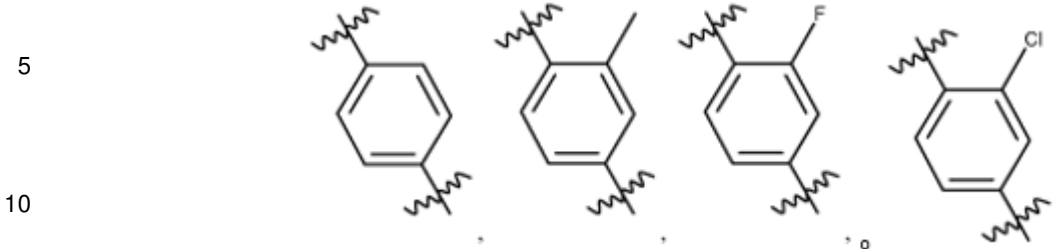
55



60

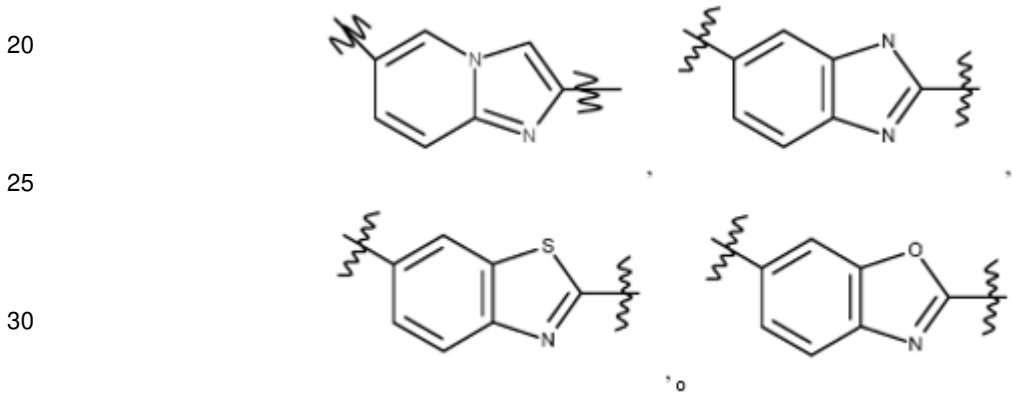
65

13. El compuesto de la reivindicación 12, en donde Ar₁ es



14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Ar₁ es un heteroarilo 6,5-bicíclico sustituido o no sustituido de 9 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, o 3 heteroátomos que son independientemente O, S o N.

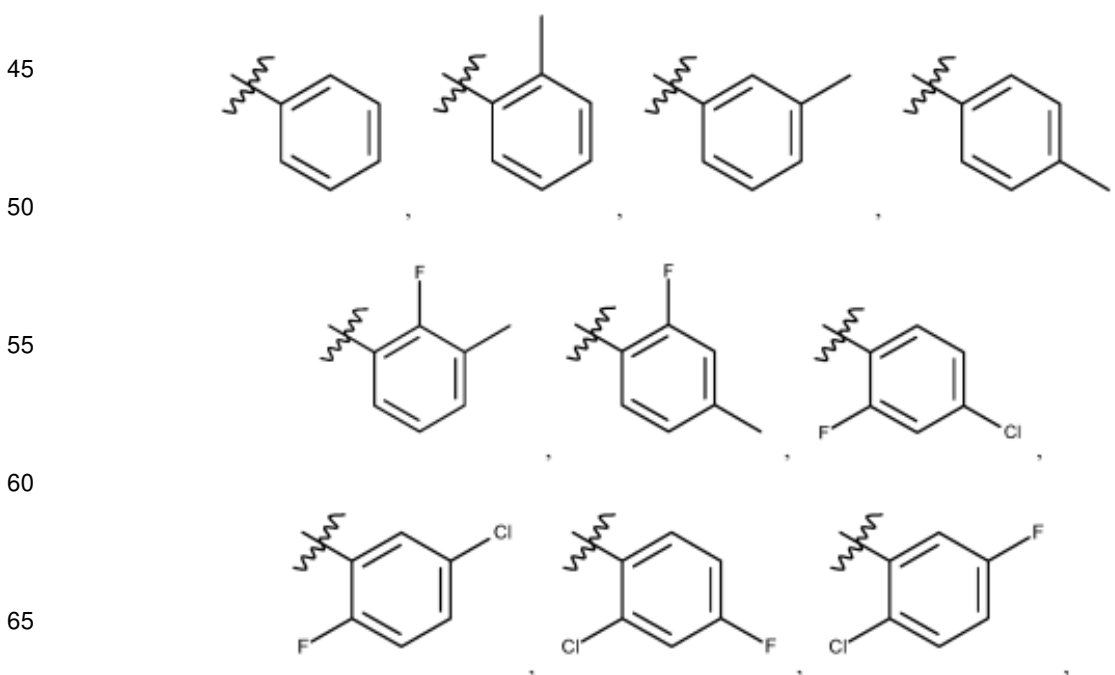
15. El compuesto de la reivindicación 14, en donde Ar₁ es

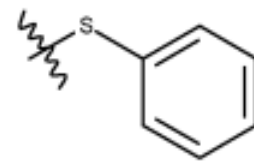
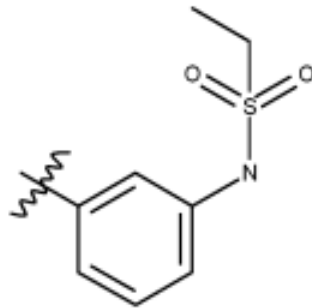
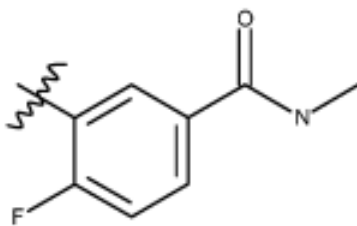
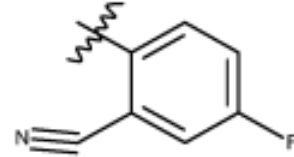
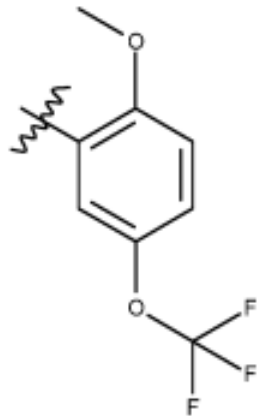
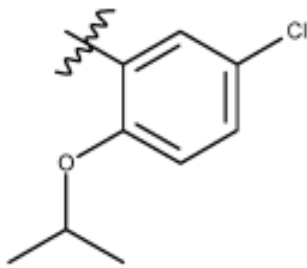
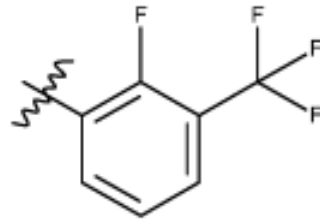
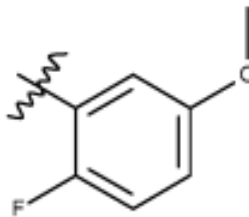
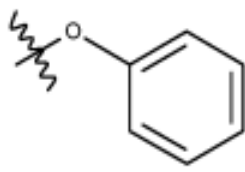
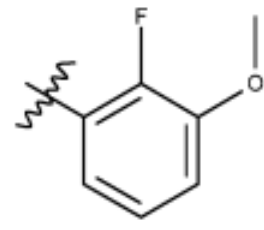
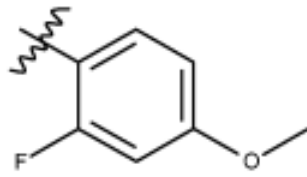
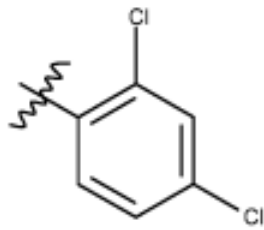


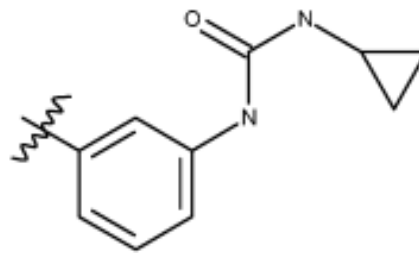
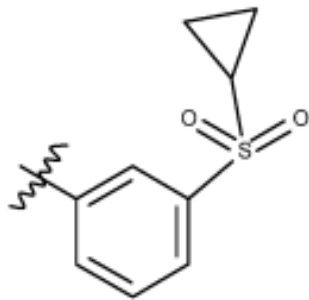
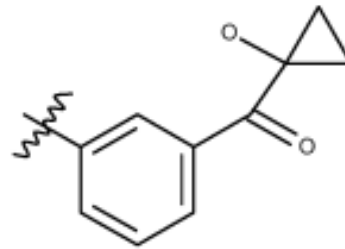
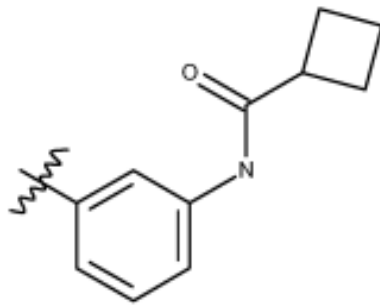
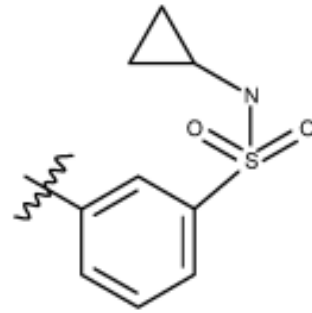
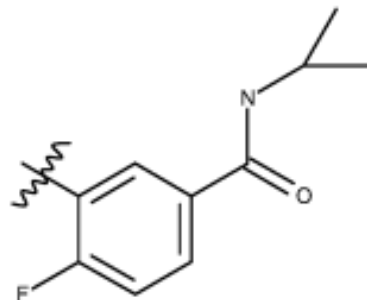
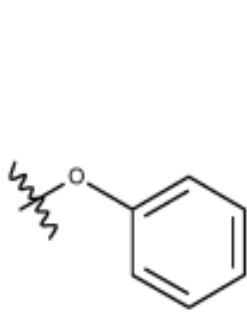
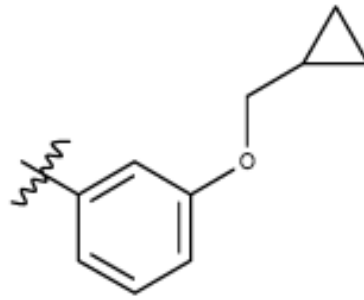
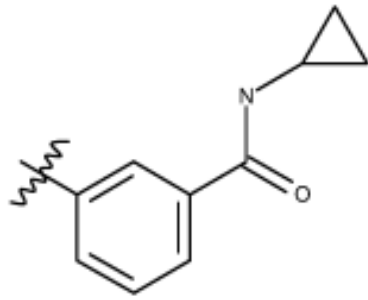
16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R₂ es un arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico sustituido o no sustituido de 5-10 miembros.

17. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R₂ es un arilo monocíclico de sustituido o no sustituido de 6 miembros.

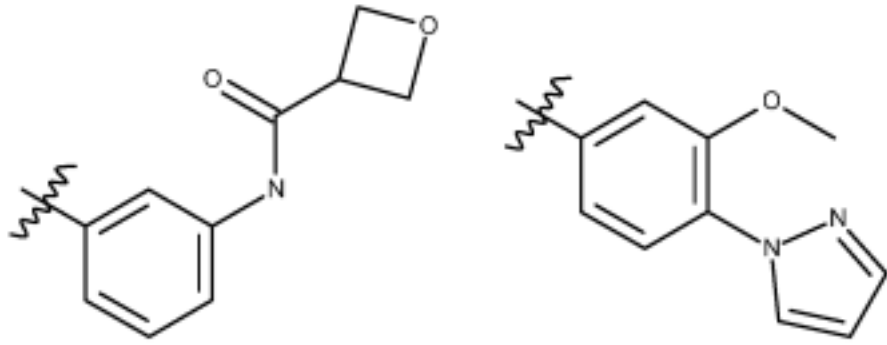
18. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R₂ es:







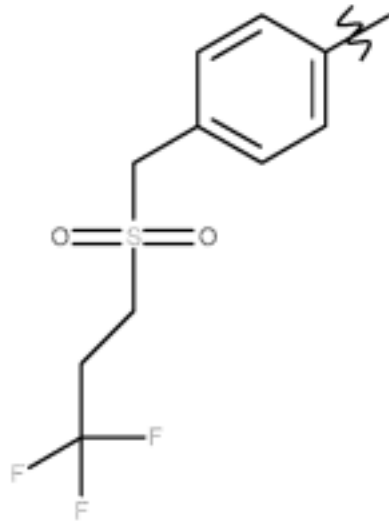
5



10

15

20



25

30

35

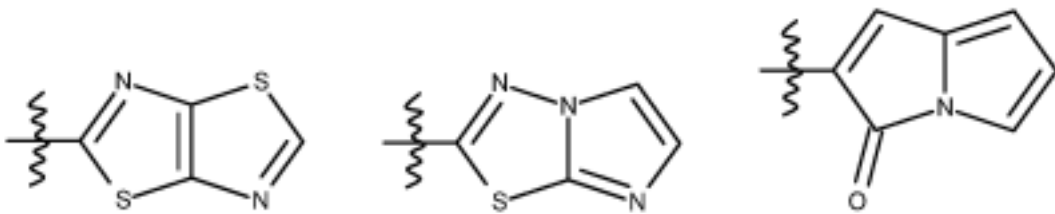
40

19. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R₂ es un arilo bicíclico de 8-10 miembros sustituido o no sustituido o heteroarilo de 8-10 miembros.

45

20. El compuesto de la reivindicación 17, en donde R₂ es un heteroarilo 5,5 bicíclico sustituido o no sustituido de 8 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son independientemente O, S, o N.

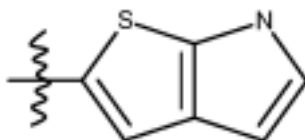
50



55

o

60

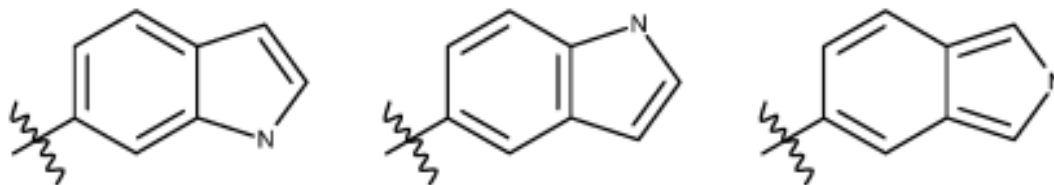


65

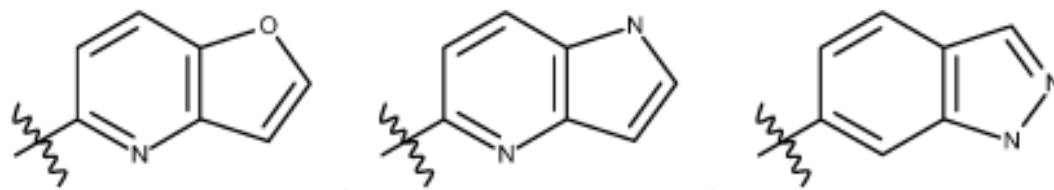
22. El compuesto de la reivindicación 16, en donde R₂ es un heteroarilo 6,5 bicíclico sustituido o no sustituido de 9 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son independientemente O, S, o N.

5 23. El compuesto de la reivindicación 22, en donde R₂ es una forma sustituida o no sustituida de:

10

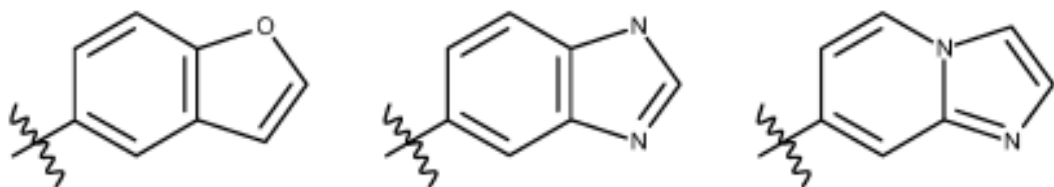


15



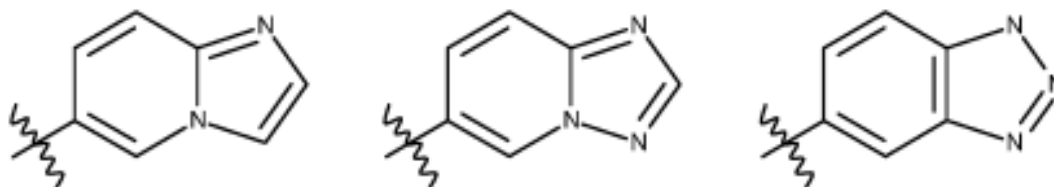
20

25



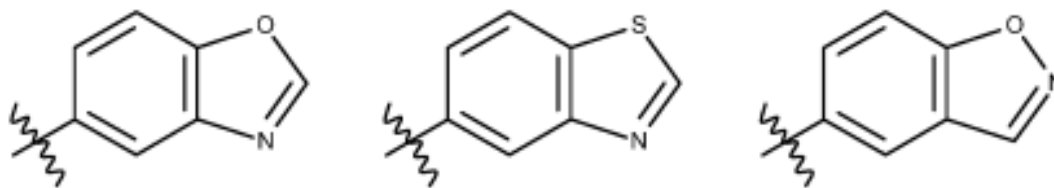
30

35



40

45

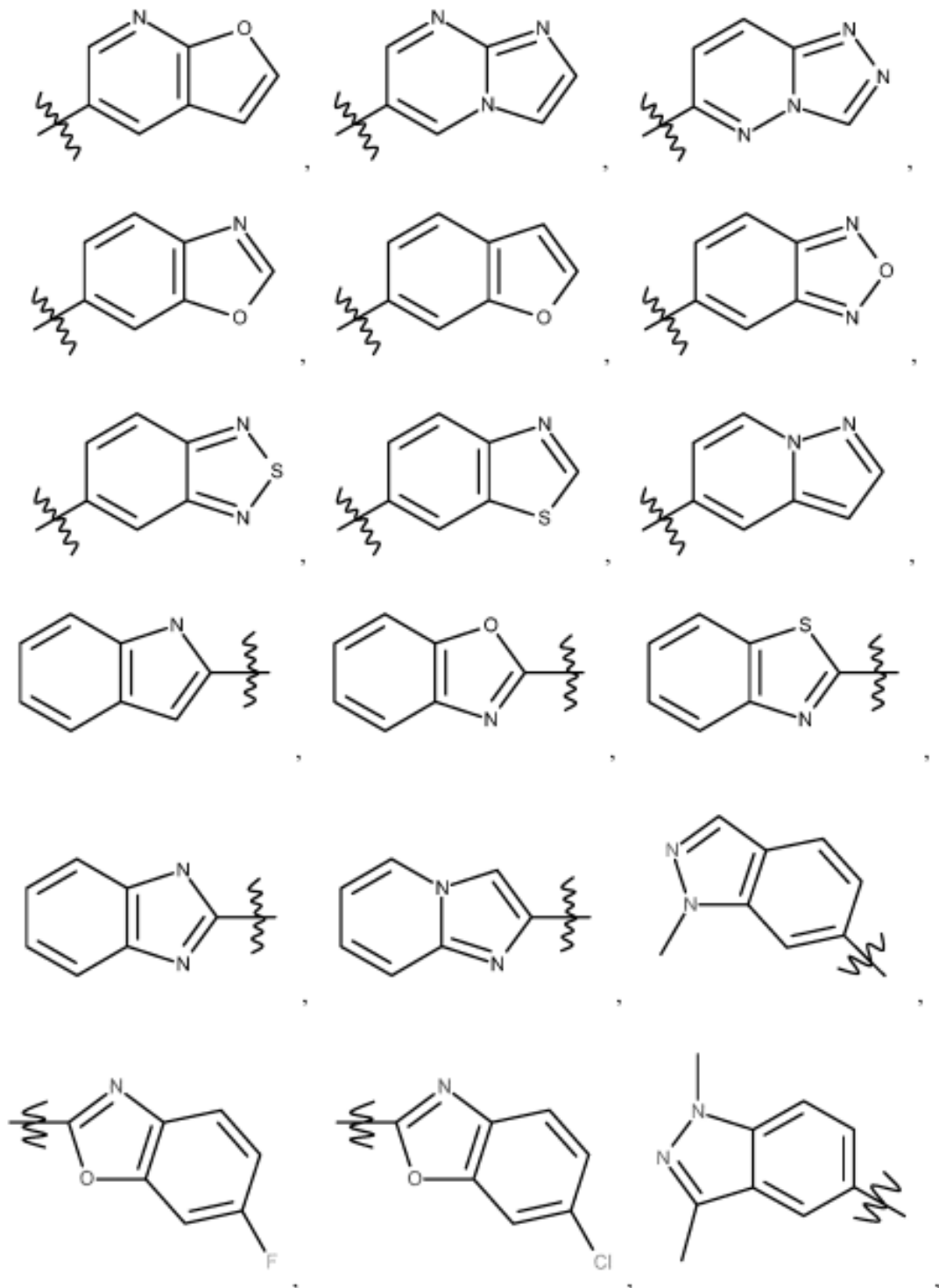


50

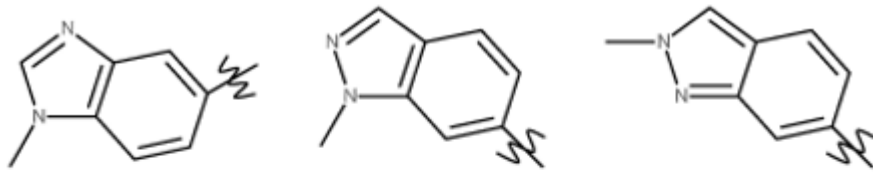
55

60

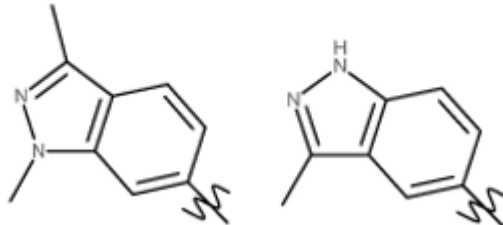
65



5



10

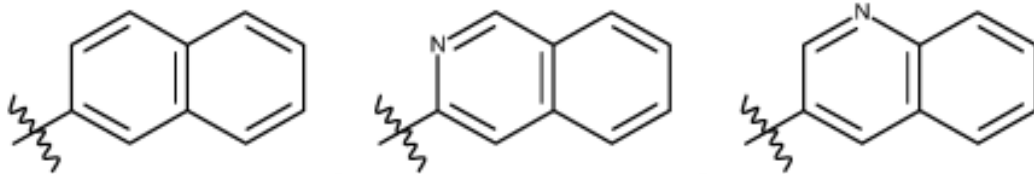


15

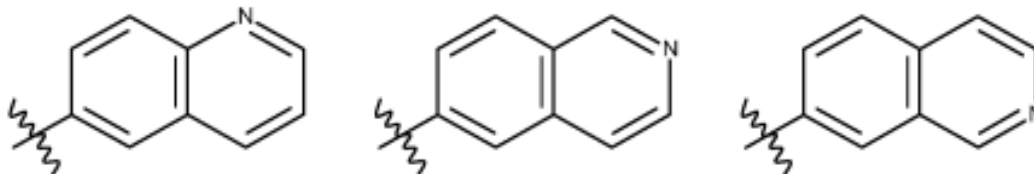
20 **24.** El compuesto de la reivindicación 16, en donde R₂ es un arilo o heteroarilo 6,6 bicíclico sustituido o no sustituido de 10 miembros y dicho heteroarilo tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos y dichos heteroátomos son O, S, o N.

25. El compuesto de la reivindicación 24, en donde R₂ es una forma sustituida o no sustituida de:

25

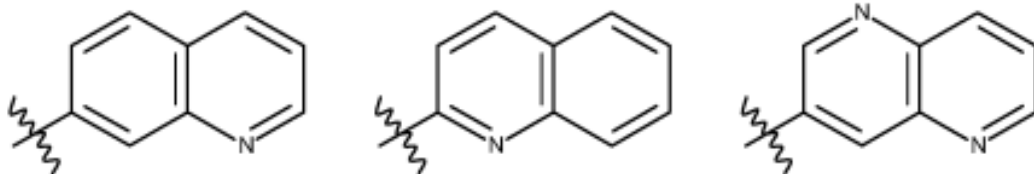


30



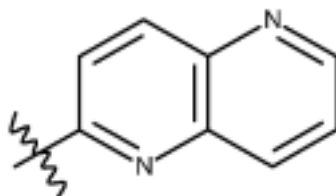
35

40



45

50

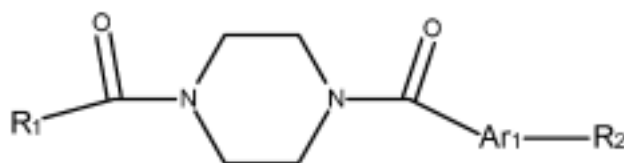


55

60

26. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula I-A:

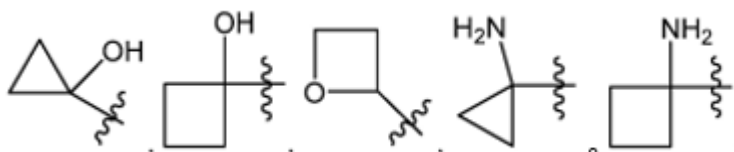
65



(I-A)

en donde:

R₁ es



Ar₁ es un arilo bicíclico, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico de 4-10 miembros en donde (i) dicho heteroarilo bicíclico, o heterocicloalquilo monocíclico de 4-10 miembros tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y (ii) cada uno de dichos arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros está no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alqueno, alquino, alcoxi o (alcoxi)alquilo)amino-, -N(R_c)-(O)-alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, con la condición de dos heteroátomos de anillo adyacentes son ambos S o ambos O;

R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros, (i) el heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo-, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquil, aminoalquilo hidroxilo-aril-, hidroxilheteroarilo-, amino, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, ariloxi, (alcoxi)alquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo-, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo-, -heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -O(alquilo), -NH C(O)-alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH(O)heterocicloalquilo, NH(O)-heterocicloalquilalquilo, R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)alquilo, -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

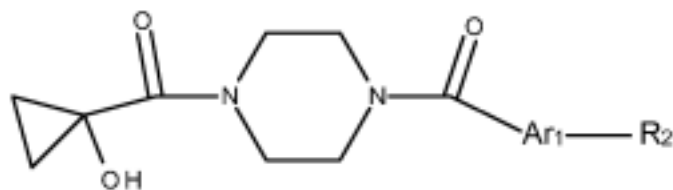
R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo; y

z es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

27. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I-B:

5



10

(I-B)

en donde:

15

Ar₁ es un arilo, heteroarilo, o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros, en donde (i) dicho heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros o tiene 1, 2, 3, o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente a partir de N, S, u O, y (ii) cada uno de dichos arilo o heteroarilo monocíclico o bicíclico de 4-10 miembros o está o bien no sustituido u opcionalmente sustituido independientemente con 1 o más sustituyentes que pueden ser el mismo o diferente y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, alquilo, -CH₂F_{3-z}, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi-, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, -alqueno, alquino, alcoxi o (alcoxi)alquilo)amino-, -N(R_c)-(O)-alquilo, -N(R_c)-C(O)arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, y heteroarilo, con la condición de que dos heteroátomos de anillo adyacentes no son ambos S o ambos O;

20

25

R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros, (i) el heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico, tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S, u O, y (ii) en donde cada uno de dichos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo es o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo-, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquilo, hidroxilo-aril-, hidroxilheteroarilo-, amino, aminoalquilo, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alqueno, alquino, ariloxi, (alcoxi)alquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquilo)alquilo-, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo-, -heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -O(alquilo), -NH-C(O)-alquilo, -NH-C(O)-cicloalquilo, NH-(O)heterocicloalquilo, NH-(O)-heterocicloalquilo)alquilo, R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(R_d)cicloalquilo, -SO₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

35

40

45

R_c es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

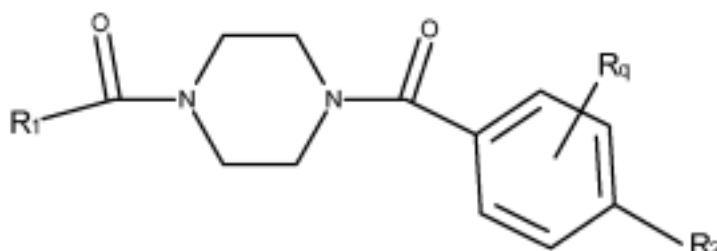
y z es 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

28. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I-C:

55

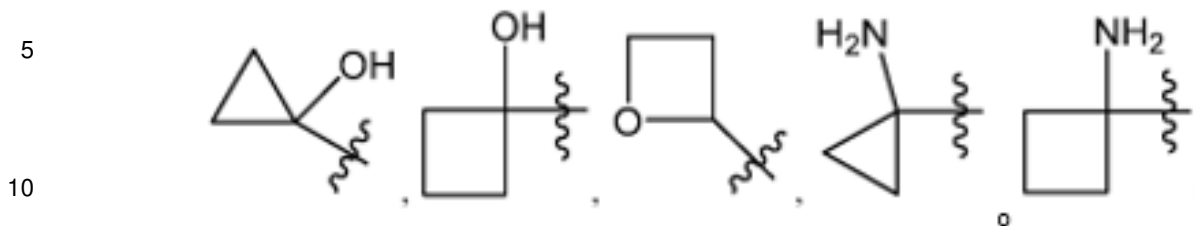


60

(I-C)

65

en donde:

R₁ es

15

20

25

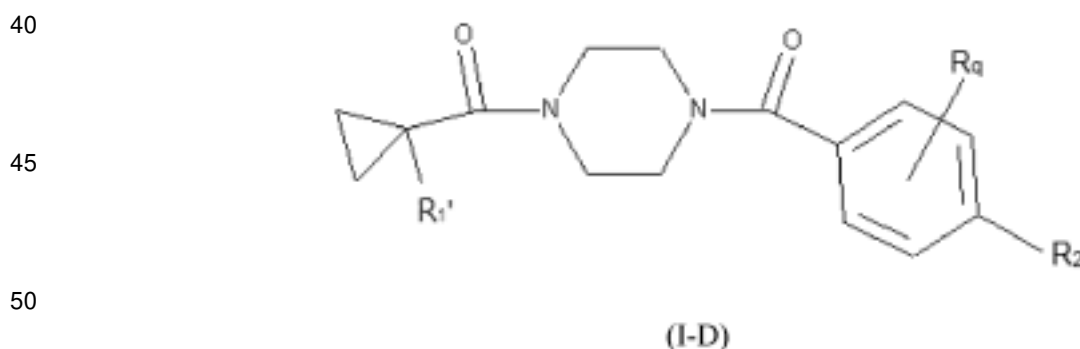
30

35

R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros, (i) el heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo-, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquil, aminoalquilo hidroxilo-aril-, hidroxilheteroarilo-, amino, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenoil, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo-, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), NH₂(CO)cicloalquilo-, -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -O(alquilo), -NH(O)alquilo, -NH(O)cicloalquilo, NH(O)heterocicloalquilo, NH(O)R - heterocicloalquilalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH-C(O)-NH, arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)alquilo, -S(O)₂N(R_d)CY, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;
R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
R_q es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;
y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

29. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula I-D:



en donde:

55

60

65

R₁' es OH o NH₂;
R₂ es H o un arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros, (i) el heteroarilo o heterocicloalquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico de 4-15 miembros tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y (ii) en donde cada uno de dicho arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterocicloalquilo o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en deuterio, halo, ciano, hidroxilo, hidroxilo-alquilo-, hidroxilcicloalquilo-, hidroxilo-heterocicloalquil, aminoalquilo hidroxilo-aril-, hidroxilheteroarilo-, amino, (amino)alcoxi, -CONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)NH(arilo), -C(O)N(arilo)₂, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, -alquilo, alcoxi, alquenoil, alquinilo, ariloxi, (alcoxialquilo)amino-, cicloalquilo, heterocicloalquilo, (heterocicloalquil)alquilo-, -arilo, heteroarilo, -O(alquilo), -O(cicloalquilo), -O(heterocicloalquilo), -O(arilo), -

O(heteroarilo), ONH₂, -C(O)NH(alquilo), -C(O)N(arilo)₂, -C(O)NH(cicloalquilo), NH₂(CO)cicloalquilo-, -NH(CO)cicloalquilo, -NH(SO₂), -NH(SO₂)alquilo, -NH(SO₂)arilo, -NH(SO₂)heteroarilo, -N(SO₂)cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, (aril)alquilo, heteroarilo, (heteroaril)alquilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -C(O)N(alquilo)₂, -C(O)alquilo, -NH-(O)alquilo, -NH-(O)cicloalquilo, NH-(O)heterocicloalquilo, NH-(O)R -heterocicloalquilalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)alquilo, -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), -C(O)N(R_d)(cicloalquilo), metilendioxi, -CH₂F_{3-z}, -OCH₂F_{3-z}, y alcoxi;

R_d es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

R_q es H, halo, C₁-C₄ alquilo, o C₃-C₄ cicloalquilo;

y z es 0, 1 ó 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 **30.** Los compuestos de la reivindicación 29, en donde R₂ es un:

arilo de 6 miembros sin sustituir o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, alquilo, arilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -NH-C(O)alquilo, -NH-C(O)cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)R -heterocicloalquilalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH₂(CO)-alquilo, NH-C(O)-NH-arilo, -NH-C(O)-O-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, -NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O)₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(R_d)(cicloalquilo); o heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene 1, 2, o 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre N, S u O, y en donde cada uno de dicho heteroarilo, o bien no sustituido o sustituido opcionalmente con 1 o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes y son seleccionados independientemente del grupo que consiste de deuterio, halo, ciano, alquilo, arilo, -S(O)₂alquilo, -S(O)₂-arilo, -S(O)₂cicloalquilo, -NH-C(O)alquilo, -NH-C(O)cicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo, NH-C(O)heterocicloalquilo-R_d, -NH-C(O)-R_d-(O)alquilo, -NH-C(O)-arilo, -NH-C(O)-NH-alquilo, NH-C(O)-NH-cicloalquilo, NH-C(O)-O-cicloalquilo, -NH(R_d)-(O)-alquilo, -NH(R_d)-(O)-arilo, -NH(R_d)-SO₂cicloalquilo, -S(O)₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -S(O)₂N(R_d)cicloalquilo, -S(O)₂N(alquilo)₂, -C(O)N(H)(alquilo), y -C(O)N(R_d)(cicloalquilo).

31. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:

35 1-[(4-{[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[(4-{[4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[(4-{[3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 5-[2-cloro-4-({4-[(1-hidroxíciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1H-indole-3-carbonitril;
 40 1-[(4-{[4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[(4-{[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazin-1-carbonil}ciclopropan-1-ol);
 1-[(4-{[3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[(4-{[2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol;
 1-[(4-{[4-(1H-indol-4-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol; y
 1-[(4-{[3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

32. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-{[2-fluoro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

33. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-{[4-(isoquinolin-6-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

34. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-{[3-cloro-4-(quinolin-3-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

35. Un compuesto de la reivindicación 31, donde el compuesto es 5-[2-cloro-4-({4-[(1-hidroxíciclopropil)carbonil]piperazin-1-il}carbonil)fenil]-1H-indol-3-carbonitril.

36. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-{[4-(quinolin-2-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

37. Un compuesto de la reivindicación 31, donde el compuesto es 1-[(4-{[2-fluoro-4-(1-metil-1H-1,3-benzodiazol-5-il)benzoil]piperazina-1-carbonil}ciclopropan-1-ol).

38. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-{[3-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil}piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.

39. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-[[2-cloro-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.
- 5 40. Un compuesto de la reivindicación 31, en donde el compuesto es 1-[(4-[[4-(1H-indol-4-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.
41. Un compuesto de la reivindicación 31, donde el compuesto es 1-[(4-[[3-metil-4-(1-metil-1H-indol-5-il)fenil]carbonil]piperazin-1-il)carbonil]ciclopropan-1-ol.
- 10 42. Una composición farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 43. Al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de inhibir la sintasa de ácido graso ("FASN") en un paciente mediante la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de dicho al menos un compuesto, o una sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 44. Una composición farmacéutica de la reivindicación 42 para uso en un método de inhibición de FASN en un paciente mediante la administración de cantidades terapéuticamente eficaces de dicha composición farmacéutica.
45. La composición farmacéutica de la reivindicación 42, que comprende además cantidades terapéuticamente eficaces de uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 25 46. La composición farmacéutica de la reivindicación 45, en donde dicho uno o más agentes terapéuticos adicionales son seleccionados de grupo que consiste en agente citotóxico, cisplatino, doxorubicina, taxotere, taxol, etopósido, irinotecan, camptostar, topotecan, paclitaxel, docetaxel, las epotilonas, tamoxifeno, 5-fluorouracilo, metotrexato, temozolomida, ciclofosfamida, SCH66336, tipifarnib (Zarnestra®), R115777, L778,123, BMS 214662, Iressa®, Tarceva®, C225, GLEEVEC®, Intron®, Peg-Intron®, combinaciones de aromatasa, ara-C, adriamicina, 30 Cytoxan, gemcitabina, mostaza de uracilo, clormetina, ifosfamida, melfalán, clorambucilo, pipobromán, trietilenmelamina, trietilentiofosforamina, busulfán, carmustina, lomustina, estreptozocina, dacarbazina, floxuridina, citarabina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabina, leucovorina, oxaliplatino (ELOXATIN®), pentostatina, vinblastina, vincristina, vindesina, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, epirubicina, idarubicina, Mitramycin™, desoxicoformicina, mitomicina-C, L-asparaginasa, tenipósido 17 α -Ethinilestradiol, dietilestilbestrol, 35 testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, goserelina, carboplatino, hidroxiiurea, amsacrina, procarbazona, mitotano, mitoxantrona, levamisol, navelbeno, anastrozol, Letrazol, capecitabina, Reloxafina, Droloxafina, Hexametilmelamina, Avastin, Herceptin, Bexxar, Velcade, Zevalin, 40 Trisenox, Xeloda, vinorelbina, Porfimer, Erbitux, liposomal, tiotepa, altretamina, melfalán, Trastuzumab, Lerazole, fulvestrant, exemestano, Rituximab, C225, Campath, leucovorina, dexametasona, bicalutamida, carboplatino, clorambucilo, cisplatino, letrozol, y megestrol, valrubicin.
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65