

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 352**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2010 E 10720512 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2445909**

54 Título: **Derivados de amidas del ácido 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico**

30 Prioridad:

02.06.2009 US 183098 P

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

**Binger Strasse 173
55216 Ingelheim, DE**

72 Inventor/es:

**LEMIEUX, RENE, MARC;
BRUNETTE, STEVEN, RICHARD;
HORAN, JOSHUA, COURTNEY;
KOWALSKI, JENNIFER, A.;
LAWLOR, MICHAEL, DAVID;
MCKIBBEN, BRYAN;
MILLER, CRAIG, ANDREW y
BARBOSA, ANTONIO, J.M.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 446 352 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 amidas del ácido 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1.CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere en general a una serie de nuevos derivados de amidas de ácido 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico, a la síntesis de estos compuestos, a su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos.

10 2. INFORMACIÓN ANTECEDENTE

Las investigaciones de la última década han ayudado a poner en claro los eventos moleculares que tienen lugar en las interacciones de una célula con otra en el organismo, especialmente aquellos eventos implicados en el movimiento y la activación de células del sistema inmunitario (véase, en general, von Andrian UH, *et al. N Engl J Med* 2000; 343(14):1020-1034). Las proteínas de la superficie celular, y especialmente las Moléculas de Adhesión Celular Intracelular ("ICAM") y las "Leucointegrinas", incluyendo LFA-1, MAC-1 y p150,95 (denominadas en la nomenclatura de la OMS CD18/CD11a, CD18/CD11b y CD18/CD11c, respectivamente) han sido correspondientemente objeto de investigación y desarrollo farmacéutico, teniendo como meta la intervención en los procesos de extravasación de leucocitos a los sitios de lesión y movimiento de leucocitos hacia dianas diferentes. Por ejemplo, actualmente está aceptado que antes de la extravasación de leucocitos, que es un componente obligatorio de la respuesta inflamatoria, ocurre la activación de integrinas constitutivamente expresadas en leucocitos y le sigue una firme interacción ligando/receptor entre las integrinas (p. ej., LFA-1) y una o varias moléculas de adhesión intracelular (ICAM) diferentes designadas ICAM-1, ICAM-2 o ICAM-3 que se expresan en las superficies de células endoteliales de los vasos sanguíneos y otros leucocitos. La interacción de las ICAM con las Leucointegrinas es un paso vital en el funcionamiento normal del sistema inmunitario. Los procesos inmunitarios, tales como la presentación de antígenos, la citotoxicidad mediada por células T y la extravasación de leucocitos requieren todos adhesión celular mediada por ICAM que interactúan con las Leucointegrinas. Véase, en general, Kishimoto, T. K.; Rothlein; R. R. *Adv. Pharmacol.* 1994, 25, 117-138 y Diamond, M.; Springer, T. *Current Biology*, 1994, 4, 506-532.

Se ha identificado un grupo de individuos que carecen de expresión apropiada de Leucointegrinas, una afección denominada "Deficiencia de Adhesión de Leucocitos I" (o LAD por sus siglas en inglés) (Anderson, D. C.; *et al., Fed. Proc.* 1985, 44, 2671-2677 y Anderson, D. C.; *et al., J. Infect. Dis.* 1985, 152, 668-689). Estos individuos son incapaces de presentar una o más respuestas inflamatorias y/o inmunitarias normales debido a una incapacidad de sus células de adherirse a sustratos celulares. Estos datos demuestran que las reacciones inmunitarias se mitigan cuando los linfocitos son incapaces de adherirse en un modo normal debido a la falta de moléculas de adhesión funcionales de la familia CD18. En virtud de que los pacientes con LAD, que carecen de CD18 no pueden presentar una respuesta inflamatoria, se creía que el antagonismo de las interacciones CD18/CD11/ICAM también inhibiría la respuesta inflamatoria. La función de la LFA-1 en el tráfico y la activación de células inmunitarias está bien consolidada y sustentada por estudios con ratones deficientes en LFA-1 y en el bloqueo de anticuerpos anti-LFA-1. *In vitro*, los linfocitos deficientes en LFA-1 se caracterizan por defectos en la agregación y proliferación. *In vivo*, se observan déficits paralelos en las respuestas de hipersensibilidad de tipo demorado (DTH). En modelos animales de trasplante de órganos, los anticuerpos anti-LFA-1 han demostrado ser eficaces. Tomados en conjunto, estos estudios proporcionan un sustento para la función de LFA-1 en la iniciación y/o propagación de respuestas inflamatorias (Giblin, P.A. *et al. Curr. Pharm. Design*, 2006, 12: 2771-2795).

Se ha demostrado que el antagonismo de la interacción entre las ICAM y las Leucointegrinas puede ser realizado por agentes dirigidos contra cualquiera de los componentes. Específicamente, el bloqueo de las CAM, como por ejemplo la ICAM-1, o las Leucointegrinas, como por ejemplo la LFA-1, por anticuerpos dirigidos contra alguna o ambas de estas moléculas inhibe eficazmente las respuestas inflamatorias. *In vitro*, los modelos de inflamación y respuesta inmunitaria inhibidos por anticuerpos para las ICAM o las Leucointegrinas incluyen la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos o antígenos, agregación homotípica de linfocitos, la citólisis mediada por células T y la tolerancia inducida específica de antígenos. La relevancia de los estudios *in vitro* está sustentada por los estudios *in vivo* con anticuerpos dirigidos contra ICAM-1 o LFA-1. En numerosos modelos de trasplante, incluyendo cardíaco, de intestino, islote y córnea, se observó la prolongación de la supervivencia del injerto después del tratamiento con anti-LFA-1, solo o en combinación con anti-ICAM-1 (véase, por ejemplo, Nakakura EK *et al., Transplantation* 1993; 55(2):412-417). Los anticuerpos anti-LFA-1 también han demostrado un beneficio en modelos animales de esclerosis múltiple, lupus y artritis inflamatoria (véase, por ejemplo Kobayashi Y *et al., Cell Immunol* 1995; 164(2):295-305). Los primeros compuestos terapéuticos dirigidos a LFA-1 que se ensayaron clínicamente fueron los anticuerpos anti-LFA-1. Odulimomab demostró eficacia en ensayos clínicos de trasplante de médula ósea (Stoppa AM *et al., Transpl Int* 1991; 4(1):3-7) y en ensayos clínicos de trasplante de riñón (Hourmant M *et al. Transplantation* 1994; 58(3):377-380). El anticuerpo anti-LFA-1 humanizado Raptiva® (anti-CD11a, hu1124, efalizumab), comercializado para la psoriasis, ha proporcionado la prueba clínica del concepto de la función de LFA-1 (Leonardi CL *et al., J Am Acad Dermatol* 2005; 52(3 Pt 1):425-433).

Por lo tanto, la técnica anterior ha demostrado que grandes moléculas de proteínas que antagonizan la unión de las ICAM a las Leucointegrinas tienen un potencial terapéutico en mitigar respuestas inflamatorias e inmunológicas a menudo asociadas con la patogenia de muchas enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias. No obstante, las proteínas tienen importantes deficiencias como agentes terapéuticos, que incluyen la incapacidad de administrarse oralmente y la potencial inmunorreactividad que limita la utilidad de estas moléculas para administración crónica. Asimismo, la producción de agentes terapéuticos basados en proteínas por lo general es costosa.

Por lo tanto, moléculas pequeñas, que tengan una capacidad similar a las moléculas de proteínas grandes de antagonizar directa y selectivamente la unión de las ICAM a las Leucointegrinas, serían agentes terapéuticos preferidos.

En la bibliografía, se han descrito varias moléculas pequeñas que afectan la interacción entre las ICAM y las Leucointegrinas. Por ejemplo, las patentes estadounidenses 6.355.664 (y la correspondiente WO 98/39303), 6.710.664, 6.977.267, 7.199.125 y WO 2006065908 describen una clase de moléculas pequeñas que tienen un núcleo de hidantoína, que son inhibidoras de la interacción de LFA-1 e ICAM-1. La patente de EE.UU. 6.492.408 (y el correspondiente documento WO 01/07440 A1), la patente de EE.UU. 6.844.360, la patente de EE.UU. 6.852.748, la patente de EE.UU. 7.517.897 y la solicitud de patente publicada de EE.UU. 2006/0229287 describen todas compuestos que tienen esta misma actividad que, en su lugar, tienen un núcleo de 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol e inhibidores con un núcleo de 1H-imidazo-[1,2-a]imidazol-2-ona se describen por J-P Wu, *et al.*, *J. Med Chem.* 2004; 47(22) 5356-5366. Además, las patentes de EE.UU. 6.673.825 y 6.974.815, y la publicación de solicitud de patente 2006/0052434 describen moléculas pequeñas que tienen un núcleo de urazol, hexahidrobencimidazol y pirrolizina, respectivamente, que son inhibidores de la interacción entre LFA-1 e ICAM-1.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención comprende una nueva clase de derivados de amidas del ácido 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico y métodos para prepararla. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias, ya que exhiben un buen efecto inhibitor tras la interacción de las ICAM con las Leucointegrinas. También se espera que tengan un perfil metabólico mejorado frente a antagonistas de LFA-1 conocidos, al tiempo que se mantiene un buen antagonismo funcional de LFA-1 en un entorno de sangre entera. Por lo tanto, la invención comprende además a estos compuestos para uso en el tratamiento de afecciones inflamatorias y composiciones farmacéuticas que los comprenden, como ingredientes activos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Todos los términos y expresiones empleados en la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique otra cosa, deben entenderse en su significado ordinario tal como se conoce en la técnica. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" es un radical monovalente de hidrocarburo alifático saturado que contiene 1-4 carbonos tal como metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), *n*-butilo o *t*-butilo. Todos los grupos alquilo se deben entender como ramificados o no ramificados, si es posible estructuralmente, a menos que se indique de otro modo. Otras definiciones más específicas son las siguientes:

La expresión "cicloalquilo C₃₋₆" significa un radical monovalente de hidrocarburo saturado cíclico que contiene 3-6 carbonos en el anillo cíclico, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "heterociclo" o "heterocicilo" se refiere a un radical heterociclo estable no aromático de 4-8 miembros (pero preferentemente de 5 ó 6 miembros) monocíclico o no aromático de 8-11 miembros bicíclico que puede ser saturado o insaturado. Cada heterociclo se compone de átomos de carbono y uno o más heteroátomos, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heterociclo puede estar unido por cualquier átomo del ciclo que dé como resultado la creación de una estructura estable. Salvo que se indique otra cosa, los heterociclos incluyen, pero sin quedar limitados a éstos, por ejemplo: pirrolidinilo, pirrolidinonilo, pirrolinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfona, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidonilo, sulfuro de pentametileno, 5-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, sulfóxido de pentametileno, sulfona de pentametileno, sulfuro de tetrametileno, sulfóxido de tetrametileno y sulfona de tetrametileno.

El término "arilo" se refiere a un anillo o anillos de hidrocarburo aromático que contienen de seis a diez átomos de carbono en el anillo (por ejemplo, un arilo C₆₋₁₀). El término arilo incluye anillos monocíclicos y anillos bicíclicos, en los que al menos uno de los anillos es aromático. Ejemplos no limitantes de arilos incluyen fenilo, indanilo, indenilo, benzociclobutanilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, naftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo.

El término "heteroarilo" deberá entenderse como un anillo aromático de 5-8 miembros monocíclico o de 8-11 miembros bicíclico que contiene 1-4 heteroátomos tales como N, O y S. A menos que se indique otra cosa, dichos heteroarilos incluyen tienilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, 3-hidroxi-1H-pirazol-5-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 3-hidroxi-isoxazol-5-ilo, tetrazolilo,

pirazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, piranilo, quinoxalinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, quinolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, indazolilo, triazolilo, pirazolo[3,4-*b*]pirimidinilo, purinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirazolo[3,4-*b*]piridinilo, tubercidinilo, oxazo[4,5-*b*]piridinilo e imidazo[4,5-*b*]piridinilo. Cualquier heteroátomo de nitrógeno en el anillo heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno oxidado, p. ej., que forme un átomo de nitrógeno cuaternizado.

Tal como se emplea en la presente memoria descriptiva, el término “halógeno” debe entenderse con el significado de bromo, cloro, flúor o yodo, preferiblemente flúor o cloro.

Los compuestos de la invención son sólo aquellos considerados ‘químicamente estables’ por los especialistas en la técnica. Por ejemplo, un compuesto con una ‘valencia colgante’, o un ‘carbanión’ no son compuestos contemplados por los métodos de la invención descritos en la presente memoria.

En general, se incluyen todas las formas tautómeras e isómeras y sus mezclas, por ejemplo, los isómeros geométricos individuales, estereoisómeros, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, mezclas racémicas o no racémicas de estereoisómeros, mezclas de diastereoisómeros, o mezclas de cualquiera de las formas anteriores de una estructura química o compuesto representado, a menos que en el nombre o estructura del compuesto se indique específicamente la estereoquímica o la forma isómera específica. Cualquier compuesto de esta invención que contenga uno o más átomos de carbono asimétricos puede ocurrir como racemato o mezcla racémica, enantiómero simple, mezcla diastereoisomérica y diastereoisómero individual, o mezclas de cualquiera de los anteriores. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están incluidas expresamente en la presente invención. Cada uno de los carbonos estereogénicos puede estar en la configuración R o S, o en una combinación de configuraciones. Algunos de los compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautomérica. La invención incluye métodos que emplean todos estos tautómeros.

Más detalladamente, los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros. Típicamente, dichos compuestos se prepararán en forma de una mezcla racémica. Si se desea, sin embargo, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereoisómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros usando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación o resolución, tal como conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros o columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se fabrican por los métodos que se describen a continuación y se resuelven por técnicas bien conocidas en la técnica.

La preparación de enantiómeros puros o mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseada se realiza mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los especialistas en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quiral e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, formación de complejos hospedante-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos métodos se describen, en general, en Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley y R. P. W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000. Además, existen métodos, igualmente bien conocidos, para la cuantificación del exceso enantiomérico o la pureza, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y la asignación de configuración absoluta y conformación, por ejemplo CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

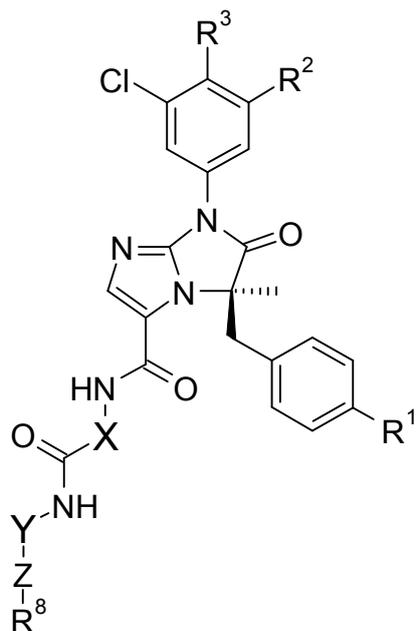
Se pretende que los compuestos de la invención abarquen compuestos de fórmula (I) tal como se describen en la presente memoria, como también sus sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal” se refiere a una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental y un ácido o base adecuado para obtener la sal de ácidos o la sal de bases del compuesto parental. Sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos parentales que contienen un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, las sales se preparan por reacción de la base libre o el compuesto parental ácido con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánica o inorgánica formadora de sal deseada en un disolvente adecuado en diversas combinaciones de disolventes.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuestas alérgicas y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la

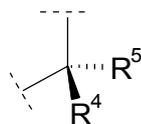
forma de base. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

5 Ejemplos de ácidos adecuados para preparar sales incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, carbónico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Pueden emplearse otros ácidos que en si mismos no son farmacéuticamente aceptables, tales como el ácido oxálico, en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de esta invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen metal alcalino (p. ej., sodio), metal alcalino térreo (p. ej., magnesio), amonio y sales N-(alquilo C₁₋₄)₄⁺.

En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula I



15 en donde:
 R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -CF₃, halógeno, heteroarilo, opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃, y fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
 R² es -Cl o -CF₃;
 R³ es H o halógeno;
 X es un grupo

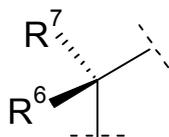


en la que

- 25 R⁴ se selecciona de:
 (A) -H;
 (B) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) cicloalquilo C₃₋₆;
 b) -OR⁹;
 c) -NR⁹R¹⁰;
 30 d) -SOR⁹;
 e) -SO₂R⁹;
 f) -C(O)NR⁹R¹⁰;
 g) -C(O)OR⁹;
 h) heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
 35 i) heterociclilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; y
 j) fenilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
 (C) cicloalquilo C₃₋₆;
 (D) heteroarilo; y
 (E) fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁹, -CN o -CF₃;
 40 R⁵ es H o alquilo C₁₋₃; o

R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado con 3-7 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃;

Y es un grupo



5 en la que

R^6 es H o alquilo C₁₋₃;

R^7 es H o alquilo C₁₋₃; o

10 R^6 y R^7 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado con 3-7 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃;

Z es arilo o heteroarilo;

R^8 se selecciona de:

15 (A) arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

(a) alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ o -NR⁹SO₂R¹⁰;

(b) cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰;

(c) -OR⁹;

(d) halógeno;

20 (e) -C(O)NR⁹R¹⁰;

(f) -SO₂NR⁹R¹⁰;

(g) -NR⁹(CO)R¹⁰;

(h) -SO₂R⁹;

(i) -NR⁹R¹⁰;

25 (j) -CN;

(k) -C(O)OR⁹;

(l) -NR⁹SO₂R¹⁰; y

(m) -C(O)R⁹;

(B) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

30 (a) alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ o halógeno;

(b) cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰;

(c) -OR⁹;

(d) halógeno;

(e) -C(O)NR⁹R¹⁰;

(f) -SO₂NR⁹R¹⁰;

35 (g) -NR⁹(CO)R¹⁰;

(h) -SO₂R⁹;

(i) -NR⁹R¹⁰; y

(j) -CN;

R^9 se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₇;

40 R^{10} se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₇;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

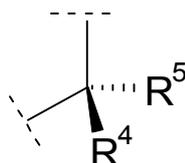
En otra realización, hay un compuesto de la fórmula I, en la que:

45 R^1 se selecciona de -CN, -OCF₃, -Br, -Cl o -CF₃;

R^2 es -Cl o -CF₃;

R^3 es -F o H;

X es un grupo



en la que

50 R^4 se selecciona de:

(A) alquilo C₁₋₂, opcionalmente sustituido con -OH;

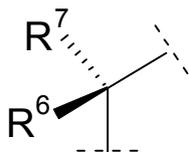
(B) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo; y

(C) (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilo;

R^5 es H o -CH₃; o

55 R^4 y R^5 , junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo



en la que

R^6 es H o $-CH_3$;

R^7 es H o $-CH_3$; o

5 R^6 y R^7 , junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;

Z se selecciona de:

(A) piridinilo;

(B) pirimidinilo;

(C) naftiridinilo;

10 (D) piridazinilo; y

(E) oxadiazolilo;

R^8 se selecciona de:

(A) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

(a) $-OR^9$;

15 (b) $-CH_2OR^9$;

(c) $-C(O)OH$;

(d) $-C(O)NR^9R^{10}$;

(e) $-SO_2CH_3$;

20 (f) $-NHSO_2CH_3$;

(g) $-SO_2NR^9R^{10}$;

(h) $-F$;

(i) $-NHC(O)CH_3$;

(j) $-CH_2NHSO_2CH_3$;

(k) $-C(O)CH_3$;

25 (l) $-Cl$;

(m) $-CN$;

(n) $-CH_3$;

(o) $-CH_2N(CH_3)_2$; y

(p) 1-hidroxociclopropilo;

30 (B) piridinilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-OH$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CF_3$ o ciclopropilo;

(C) 1H-pirazolilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con $-CH_3$ o ciclopropilo;

(D) pirimidinilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

(E) isoxazolilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

35 (F) imidazo[1,2-a]piridinilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

(G) 1H-pirolo[2,3-b]piridinilo;

(H) tiazolilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con $-CH_3$ o $-Cl$;

(I) oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con ciclopropilo;

(J) furanilo;

40 (K) quinolinilo;

(L) 1H-imidazolilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

(M) 1H-triazolilo;

(N) 1H-pirrolilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$;

(O) oxazolilo;

45 y

(Q) 1H-indolilo;

R^9 es H o $-CH_3$;

R^{10} es H o $-CH_3$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

50

En otra realización, hay un compuesto de la fórmula I, en la que:

R^1 se selecciona de $-CN$, $-OCF_3$, $-Br$, $-Cl$ o $-CF_3$;

R^2 es $-Cl$ o $-CF_3$;

R^3 es $-F$ o $-H$;

55 X es un grupo



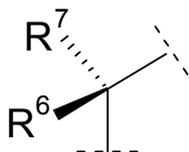
en la que

R⁴ se selecciona de:

- 5 (A) -CH₃;
 (B) -CH₂OH;
 (C) -CH(OH)CH₃;
 (D) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo; y
 (E) (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilo;

R⁵ es H o -CH₃; o

10 R⁴ y R⁵, junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;
 Y es un grupo

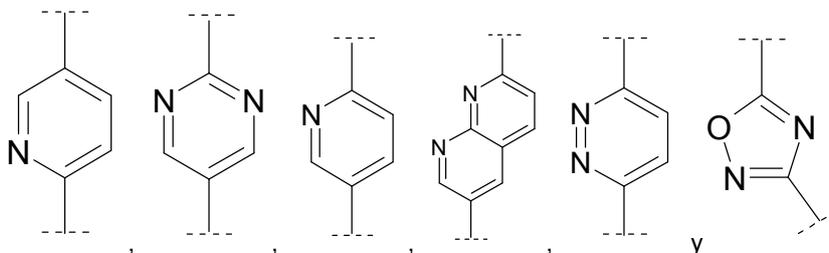


en la que

R⁶ es -CH₃;

R⁷ es H o -CH₃; o

15 R⁶ y R⁷, junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;
 Z se selecciona de:



20

R⁸ se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

- 25 (a) -OH;
 (b) -CH₂OR⁹;
 (c) -C(O)OH;
 (d) -C(O)NR⁹R¹⁰;
 (e) -SO₂CH₃;
 (f) -NHSO₂CH₃;
 (g) -SO₂NH₂;
 30 (h) -F;
 (i) -NHC(O)CH₃;
 (j) -CH₂NHSO₂CH₃; y
 (k) -C(O)CH₃;

35 (B) piridinilo, opcionalmente sustituido con -CH₃, -CH₂OH, -NH₂, -OH, -Cl, -F; -CN o ciclopropilo;

(C) 1H-pirazolil-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃ o ciclopropilo;

(D) pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(E) isoxazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(F) 2-imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(G) 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo;

40 (H) 1H-pirazol-3-ilo;

(I) tiazol-5-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃,

(J) tiazol-4-ilo;

(K) 2-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo;

(L) furan-3-ilo;

45 (M) quinolin-3-ilo;

(N) 1H-imidazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(O) 1-metil-1H-imidazol-5-ilo;

(P) 1H-imidazolilo; y

(Q) 1H-1,2,4-triazolilo;

50 R⁹ es H o -CH₃;

R¹⁰ es H o -CH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

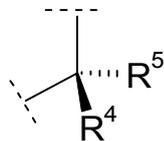
Todavía en una realización adicional, hay un compuesto de la fórmula I, en la que:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃ o -Br;

R² es -Cl o -CF₃;

5 R³ es -F o H;

X es un grupo



en la que

R⁴ se selecciona de:

10 (A) -CH₃;

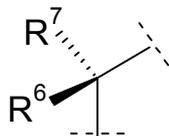
(B) -CH₂OH; y

(C) -CH(OH)CH₃;

R⁵ es H; o

R⁴ y R⁵, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

15 Y es un grupo



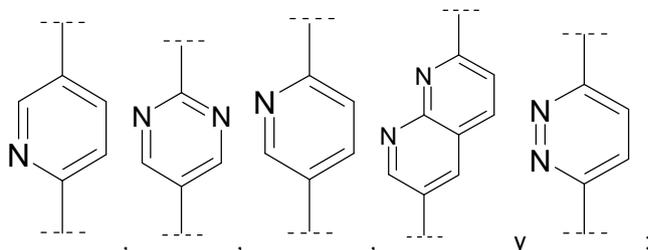
en la que

R⁶ es -CH₃;

R⁷ es H; o

20 R⁶ y R⁷, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;

Z se selecciona de:



25 R⁸ se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

(a) -OH;

(b) -CH₂OH;

(c) -C(O)OH;

30 (d) -C(O)NR⁹R¹⁰;

(e) -SO₂CH₃;

(f) -NHSO₂CH₃; y

(g) -SO₂NH₂;

(B) piridinilo, opcionalmente sustituido con -CH₃, -CH₂OH, -NH₂, -OH, -Cl, -F;

35 (C) 1H-pirazolil-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃ o ciclopropilo;

(D) 2-metil-pirimidin-5-ilo;

(E) isoxazol-4-ilo;

(F) imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo; y

(G) 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ilo;

40 R⁹ es H o -CH₃;

R¹⁰ es H o -CH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

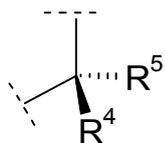
Todavía en una realización adicional, hay un compuesto de la fórmula I, en la que:

45 R¹ se selecciona de -CN y -OCF₃;

R² es -Cl;

R³ es -F;

X es un grupo



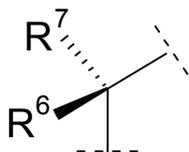
en la que

R⁴ es -CH₃ o -CH(OH)CH₃;

R⁵ es H; o

5 R⁴ y R⁵, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo



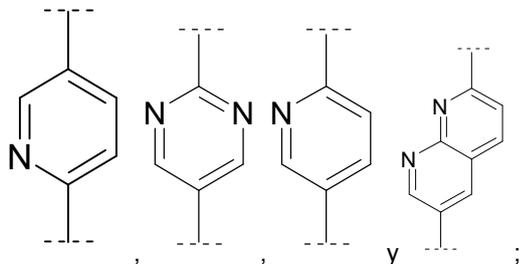
en la que

10 R⁶ es -CH₃;

R⁷ es H; o

R⁶ y R⁷, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;

Z se selecciona de:



15 R⁸ se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

(a) -OH; y

(b) -CH₂OH;

(B) piridin-3-ilo, sustituido en la posición 6 con -CH₃ o -CH₂OH; y

20 (C) 1H-pirazol-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃;

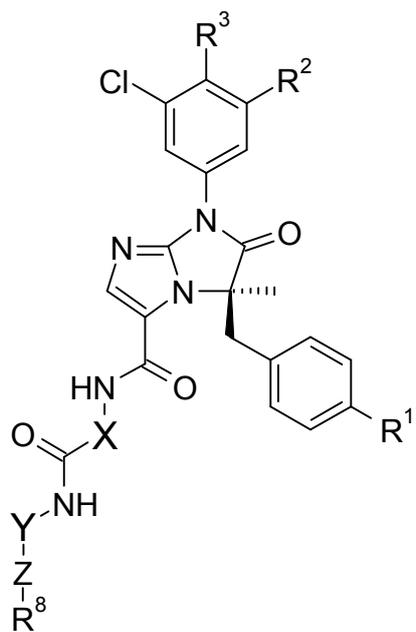
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes son compuestos representativos de la invención, que se pueden

preparar por los métodos descritos en los esquemas sintéticos generales, los ejemplos sintéticos y métodos

25 conocidos en la técnica.

30 Tabla 1



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
1	CN	Cl	F				
2	CN	Cl	F				
3	CN	Cl	F				
4	OCF ₃	Cl	F				
5	CN	Cl	F				
6	CN	Cl	F				
7	OCF ₃	Cl	F				
8	OCF ₃	Cl	F				
9	CN	Cl	H				
10	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
11	CN	Cl	F				
12	OCF ₃	Cl	F				
13	CN	Cl	F				
14	CN	Cl	F				
15	CN	Cl	F				
16	CN	Cl	F				
17	OCF ₃	Cl	F				
18	CN	Cl	F				
19	CN	Cl	F				
20	OCF ₃	Cl	F				
21	CN	Cl	F				
22	CN	Cl	H				
23	CN	Cl	F				
24	OCF ₃	Cl	H				
25	CN	Cl	F				
26	CF ₃	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
27	CN	Cl	F				
28	OCF ₃	Cl	F				
29	CN	Cl	F				
30	CN	Cl	F				
31	CN	Cl	F				
32	CN	Cl	F				
33	CN	Cl	F				
34	CN	Cl	F				
35	CN	Cl	F				
36	CN	Cl	F				
37	CN	Cl	F				
38	CN	Cl	F				
39	OCF ₃	Cl	F				
40	OCF ₃	Cl	F				
41	OCF ₃	Cl	F				
42	OCF ₃	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
43	CN	Cl	F				
44	CN	Cl	F				
45	CN	Cl	F				
46	OCF ₃	Cl	F				
47	OCF ₃	Cl	F				
48	OCF ₃	Cl	F				
49	OCF ₃	Cl	F				
50	CN	Cl	F				
51	CN	CF ₃	H				
52	CN	Cl	H				
53	CN	Cl	H				
54	CN	Cl	H				
55	CN	Cl	H				
56	CN	Cl	H				
57	CN	Cl	H				
58	CN	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
59	CN	Cl	H				
60	CN	Cl	H				
61	CN	Cl	H				
62	CN	Cl	H				
63	CN	Cl	H				
64	CN	Cl	F				
65	CN	Cl	F				
6	CN	Cl	H				
67	CN	Cl	H				
68	CN	Cl	F				
69	CN	Cl	F				
70	CN	Cl	F				
71	CN	Cl	H				
72	CN	Cl	F				
73	CN	Cl	F				
74	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
75	Br	Cl	H				
76	Cl	Cl	H				
77	CN	Cl	F				
78	CN	Cl	F				
79	CN	Cl	H				
80	CN	Cl	H				
81	CN	Cl	H				
82	CN	Cl	H				
83	CN	Cl	H				
84	CN	Cl	H				
85	CN	Cl	F				
86	OCF ₃	Cl	F				
87	CN	Cl	F				
88	CN	Cl	F				
89	OCF ₃	Cl	F				
90	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
91	CN	Cl	H				
92	CN	Cl	H				
93	CN	Cl	F				
94	CN	Cl	F				
95	CN	Cl	F				
96	CN	Cl	F				
97	OCF ₃	Cl	H				
98	CN	Cl	H				
99	OCF ₃	Cl	F				
100	CN	Cl	F				
101	CN	Cl	F				
102	CN	Cl	F				
103	OCF ₃	Cl	H				
104	OCF ₃	Cl	F				
105	CN	Cl	F				
106	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
107	CN	Cl	F				
108	OCF ₃	Cl	F				
109	CN	Cl	F				
110	OCF ₃	Cl	F				
111	CN	Cl	F				
112	CN	Cl	F				
113	CN	Cl	F				
114	CN	Cl	F				
115	CN	Cl	F				
116	OCF ₃	Cl	F				
117	CN	Cl	F				
118	OCF ₃	Cl	F				
119	CN	Cl	F				
120	OCF ₃	Cl	F				
121	CN	Cl	F				
122	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
123	CN	Cl	F				
124	CN	Cl	H				
125	OCF ₃	Cl	F				
126	CN	Cl	H				
127	CN	Cl	H				
128	CN	Cl	H				
129	CN	Cl	H				
130	CN	Cl	H				
131	CN	Cl	H				
132	CN	Cl	H				
133	CN	Cl	H				
134	CN	Cl	H				
135	CN	Cl	H				
136	CN	Cl	H				
137	CN	Cl	H				
138	CN	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
139	CN	Cl	H				
140	CN	Cl	H				
141	CN	Cl	H				
142	CN	Cl	H				
143	CN	Cl	H				
144	CN	Cl	H				
145	CN	Cl	F				
146	CN	Cl	H				
147	CN	Cl	H				
148	CN	Cl	H				
149	CN	Cl	H				
150	OCF ₃	Cl	F				
151	CN	Cl	F				
152	CN	Cl	F				
153	OCF ₃	Cl	F				
154	CN	Cl	F				

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
155	CN	Cl	F				
156	CN	Cl	F				
157	CN	Cl	F				
158	CN	Cl	F				
159	CN	Cl	F				
160	CN	Cl	F				

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado entre los compuestos descritos en la Tabla 1, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 En otra realización, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de los compuestos 1, 2, 4-8, 10-16, 18, 20, 21, 23, 27, 28, 30-35, 37-47, 49-52, 54, 56, 58, 60-62, 64-66, 68-70, 72, 75, 78, 87-90, 93, 96, 100, 101, 103-106, 108-112, 115-121, 123, 125, 127, 129, 131-136, 138, 141-143, 145, 146 y 149-160 en la Tabla 1, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Métodos de síntesis generales

Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos descritos a continuación. En el esquema que figura más abajo, los grupos R¹ – R³, Y y Z son como se define antes para la fórmula general I, a menos que se indique otra cosa. Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reaccionantes particulares empleados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la materia. En la sección "Ejemplos de Síntesis" se proporcionan procedimientos específicos. Típicamente, el progreso de la reacción se puede controlar por medio de cromatografía en capa fina (TLC) o HPLC-MS, si se desea. Los compuestos intermedios y los productos se pueden purificar por cromatografía sobre gel de sílice, recristalización y/o HPLC de fase inversa. Los métodos de purificación por HPLC se utilizaron en algún punto de 0-100% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,1% o TFA al 0,1% y se usó una de las siguientes columnas:

- a) Columna Waters Sunfire OBD C18 5 μ m 30x150 mm
 b) Columna Waters XBridge OBD C18 5 μ m 30x150 mm
 25 c) Columna Waters ODB C8 5 μ m 19x150 mm
 d) Columna Waters Atlantis ODB C18 5 μ m 19x50 mm
 30 e) Columna Waters Atlantis T3 OBD 5 μ m 30x100 mm
 f) Columna Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ m 30x100 mm

Los materiales y reactivos de partida se comercializan o pueden prepararse por el experto en la técnica usando los métodos descritos en la bibliografía química.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir del compuesto intermedio II, como se ilustra en el Esquema I. La síntesis del compuesto intermedio II se describe en las siguientes patentes estadounidenses: 6.492.408, 6.414.161, 6.844.360 y 6.852.748 y también en las publicaciones de solicitud de EE.UU. 2006/0025447 y 2007/0173517. El R¹ deseado en los compuestos de fórmula II se puede obtener por selección de los reactivos

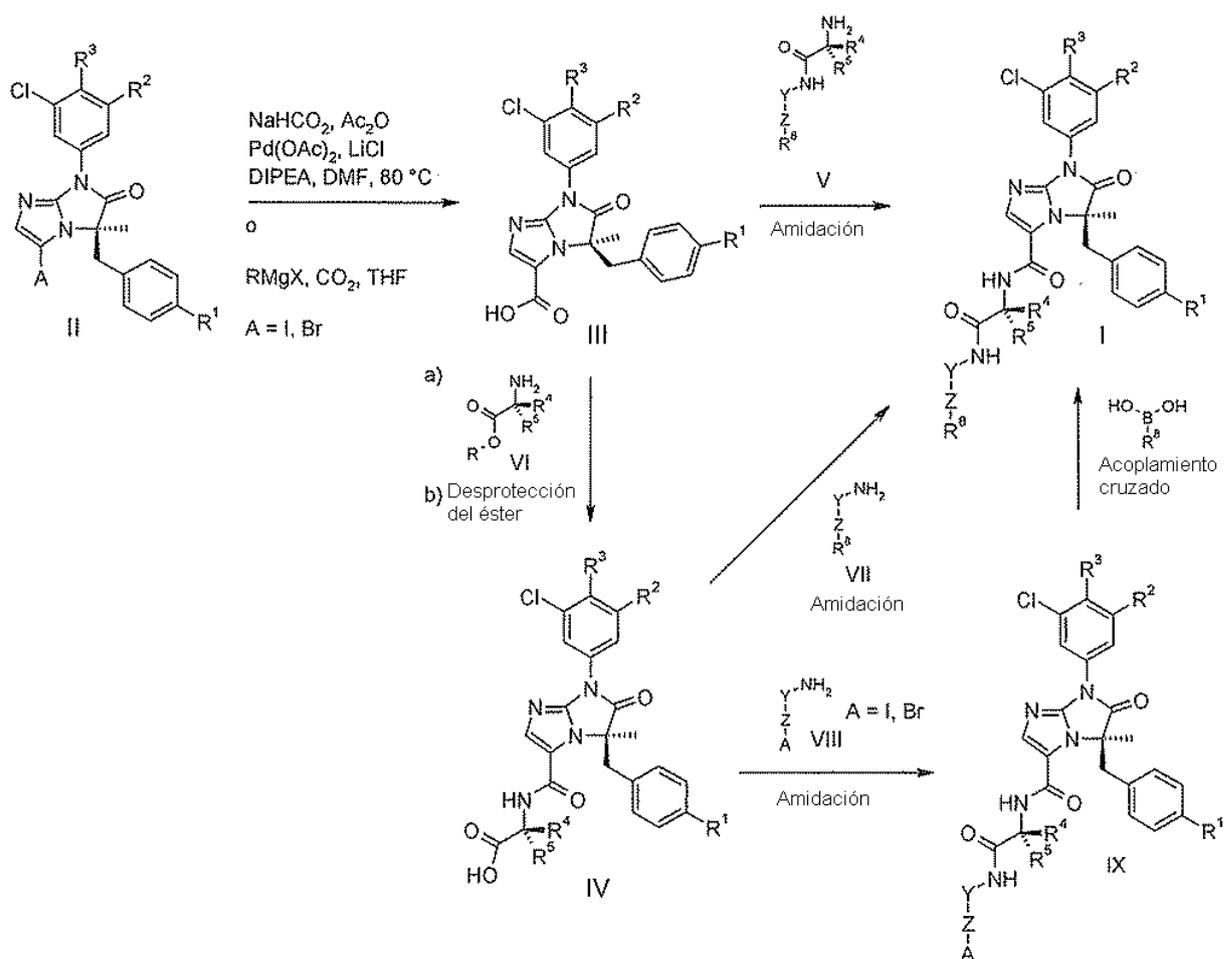
apropiadamente sustituidos, como lo describen Wu et al., patente estadounidense N° 6.492.408 y Frutos et al., documento U.S. 6.414.161.

La síntesis de los compuestos de fórmula I a partir del compuesto intermedio II se ilustra en el Esquema I.

5

10

Esquema I



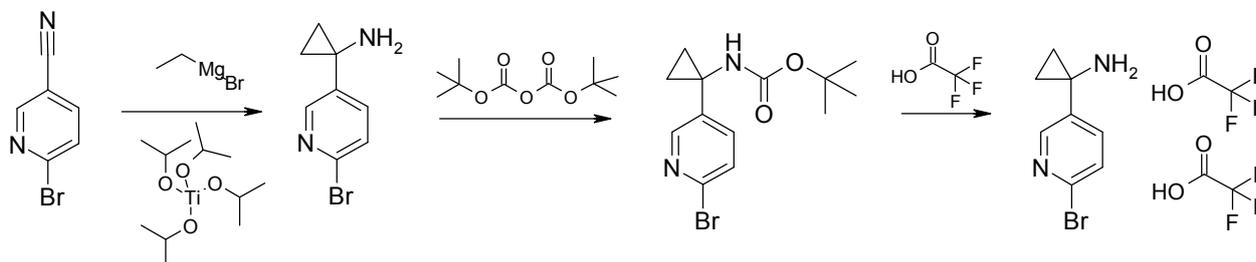
15

Como se ilustró anteriormente, II se transforma en III bajo condiciones Grignard y atrapando con CO₂ o por carboxilación catalizada con Pd. El ácido carboxílico III proporciona I mediante la formación de amida con un compuesto intermedio V adecuadamente funcionalizado, o un proceso en dos etapas que forma el producto intermedio IV antes de la reacción final de la formación de amida con el compuesto intermedio VII o la elaboración de IV para dar IX mediante la formación de amida, seguido de acoplamiento cruzado. Los compuestos intermedios (V, VI, VII y VIII) están comercialmente disponibles o se preparan fácilmente a partir de materiales de partida, por métodos conocidos en la técnica o descritos en este documento. El producto inicial de fórmula I puede además modificarse por métodos conocidos en la técnica para proporcionar compuestos adicionales de la invención. Se proporcionan varios ejemplos en la sección de Ejemplos de Síntesis.

25

Ejemplos de Síntesis

Síntesis de Compuestos Intermedios

Proceso General – Síntesis de ciclopropilamina heterocíclica**Sal del ácido 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético**

5 Un matraz de 2 L de fondo redondo se secó en vacío y se barrió con Ar. Este matraz se equipó luego con un agitador mecánico y se mantuvo bajo una corriente de Ar. A este matraz se añadió THF anhidro (750 mL) seguido de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (72,8 mL, 246 mmol). La solución se purgó bajo Ar y se calentó hasta 50 °C. 6-bromo-nicotinonitrilo (30 g, 164 mmol) se añadió a la mezcla, seguido de la adición, gota a gota (a lo largo de 40 minutos) de bromuro de etilmagnesio 1M en THF (410 mL, 410 mmol). La reacción se dejó agitar a 50 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 3 M (aprox. 350 mL). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se lavó con éter (3 x 500 mL). La capa acuosa se dejó agitar durante una noche. La capa acuosa se basificó después (pH 10) con NaOH 2 M. La solución heterogénea espesa se diluyó EtOAc (500 mL) y la solución resultante se agitó vigorosamente durante 5 minutos. La solución heterogénea se dejó reposar al tiempo que las capas se separaron lentamente. La capa orgánica se decantó y se repitió el mismo procedimiento de extracción (2 veces). Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (1 x 50 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron en vacío para proporcionar 17 g de un aceite rojo-anaranjado oscuro. 16,1 g de aceite bruto se purificaron a través de cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (340 g de sílice, MeOH al 0-10% en CH_2Cl_2) para proporcionar 5,94 g de 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina en forma de un aceite naranja que se cristalizó lentamente, m/z 213,3 / 215,3.

20 1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropilamina (1,16 g, 4,6 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL). Se añadieron secuencialmente Et_3N (0,78 mL, 5,6 mmol) y Boc_2O (1,11 g, 5,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla se sacudió y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 100 mL). La capa en CH_2Cl_2 heterogénea se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar 1,4 g de éster terc.-butílico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido naranja.

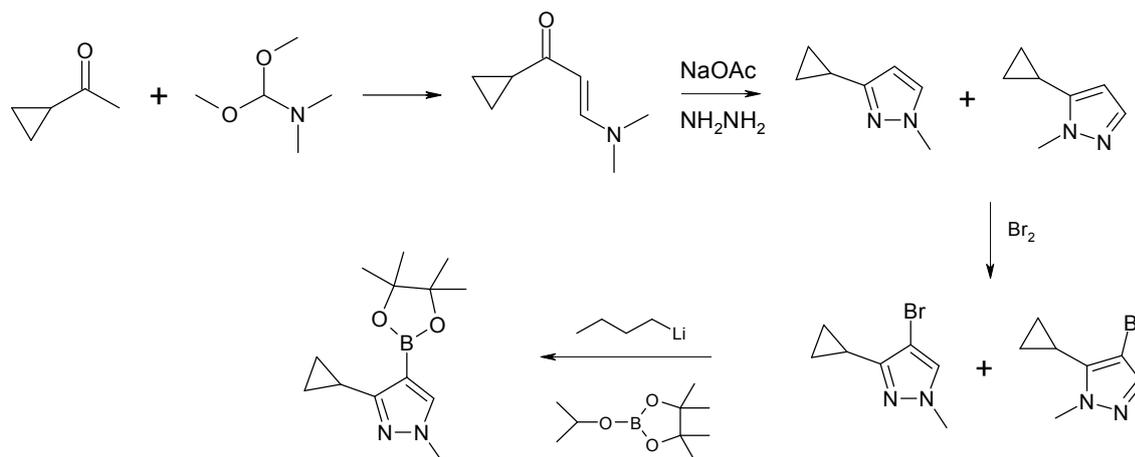
25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [1-(6-bromo-piridin-3-il)-ciclopropil]-carbámico (800 mg, 2,55 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL). Se añadió gota a gota TFA (5 mL). Después de 4 h, la reacción se concentró en vacío para proporcionar 1,5 g del compuesto del título en forma de un aceite pardo, m/z 213,1 / 215,1.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

30 Sal del ácido 1-(6-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético Sal del ácido 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético Sal del ácido 1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético

Éster terc-butílico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico

3-ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol



5 Una mezcla de ciclopropil-metil-cetona (7,0 mL, 70,7 mmol) y dimetoximetil-dimetil-amina (18,7 mL, 141,5 mmol, 2 eq.) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo alto vacío durante 1 h para dar (E)-1-ciclopropil-3-dimetilamino-propenona en forma de un aceite amarillo (2,7 g, 28 %) que se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 A la mezcla de (E)-1-ciclopropil-3-dimetilamino-propenona (1,5 g, 10,8 mmol) y NaOAc (1,3 g, 16,2 mmol) en etanol (10 mL) se añadió una solución de hidrazina (0,6 mL, 11,9 mmol), y la solución se mantuvo a 70 °C durante una noche. La mezcla se concentró, el sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar una mezcla de 5-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol y 3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol en forma de un sólido amarillo (950 mg, 72%). El material bruto se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

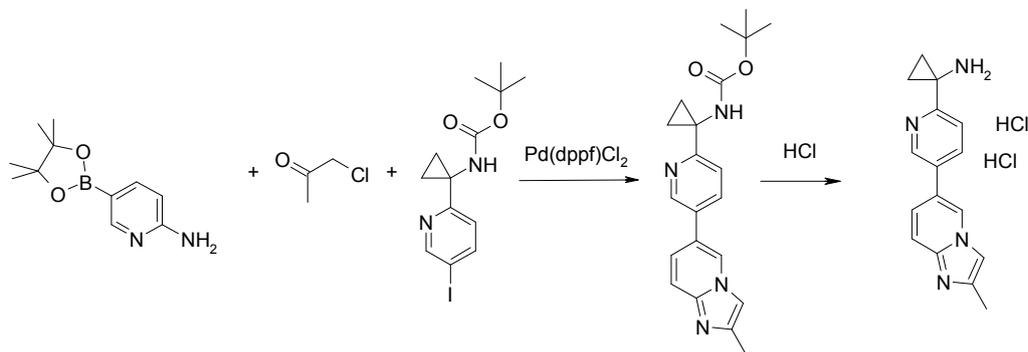
15 A una mezcla de pirazoles (3,9 g, 31,9 mmol) en CHCl₃ (10 mL) a la temperatura ambiente se añadió, gota a gota, bromo puro (1,2 mL, 23,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 h a la temperatura ambiente. La reacción se vertió en 2 mL de NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el producto bruto (4,2 g, 66%). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 15%/hexanos) para proporcionar cada uno de los regioisómeros puros (860 mg, 27% y 560 mg, 18%, respectivamente). El experimento por RMN NOE determinó, de forma inequívoca, la regioquímica.

20 A una solución agitada de 4-bromo-3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol (500 mg, 2,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió, gota a gota, una solución 2,5 M de n-BuLi (1,4 mL, 3,5 mmol) a -78 °C, y la solución amarilla pálida resultante se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió una solución de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,1 mL, 5,5 mmol) en THF (1 mL), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente a lo largo de 30 min. La reacción se enfrió bruscamente con solución de NH₄Cl acuosa saturada. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH-CH₂Cl₂ al 5%, R_f = 0,35) para proporcionar 3-ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (294 mg, 48%) en forma de un aceite amarillo.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

5-ciclopropil-1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

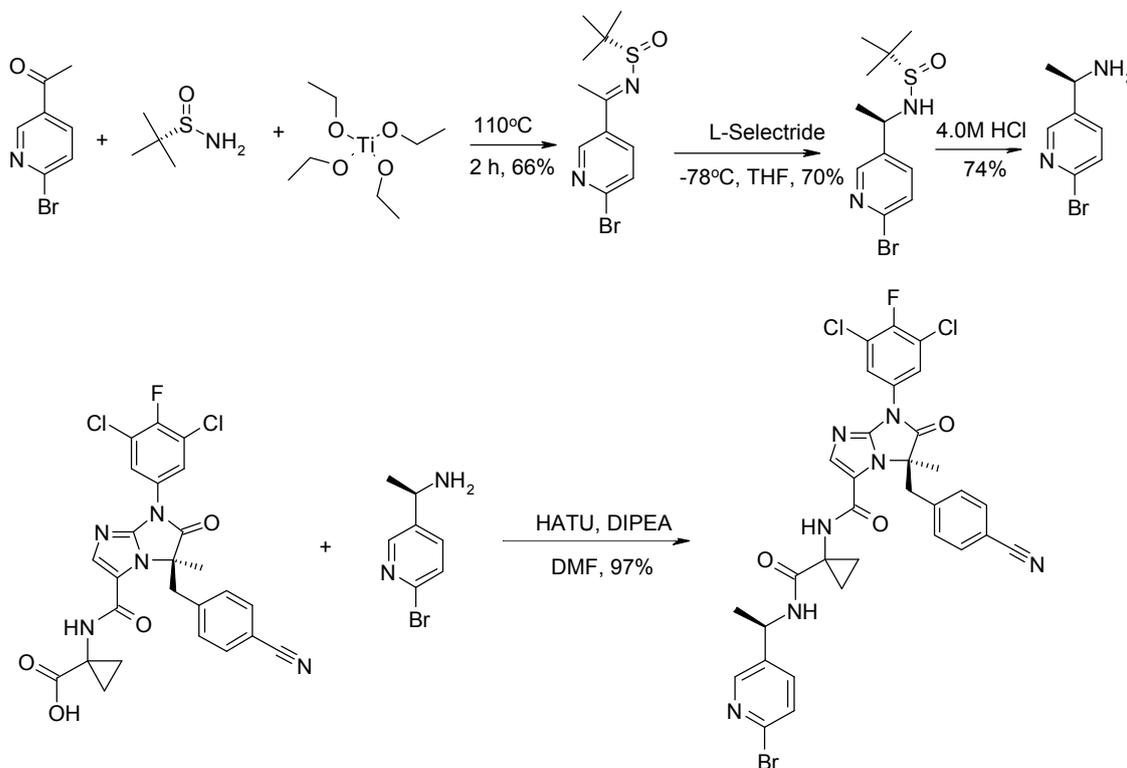
Dihidrocloruro de 1-[5-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina



Una mezcla de 122 mg (0,55 mmol) de 2-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y 49 μ L (0,62 mmol) de cloroacetona en 0,6 mL de EtOH se calentó hasta 150°C en un microondas durante 30 min. Se añadieron 1,2 mL de DME, seguido de 150 mg (0,42 mmol) de éster *terc.*-butílico del ácido 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil-carbámico, 34 mg (0,042 mmol) de complejo de Pd(dppf)Cl₂-diclorometano y 1,3 mL de K₃PO₄ 1 M en agua. La mezcla se calentó hasta 110 °C en el microondas durante 10 min. La mezcla se enfrió y la fase orgánica parda se separó, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN al 10-40%/agua + TFA al 0,1%) para proporcionar 61 mg (40% de rendimiento) de éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico en forma de un polvo pardo pálido.

Éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (21 mg, 0,06 mmol) se disolvió en 0,5 mL de CH₂Cl₂ y se añadió 1 mL de HCl 4 M en dioxano. La suspensión resultante se agitó durante 1 h. La mezcla se concentró para proporcionar dihidrocloruro de 1-[5-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina bruto. El material se usó en reacciones subsiguientes sin purificación.

{1-[(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico



A una solución de 2-bromo-5-isopropil-piridina (2,0 g, 9,99 mmol) en dicloroetano (15 mL) se añadió amida del ácido (S)-(-)-2-metil-propano-2-sulfínico (1,45 g, 11,72 mmol) y etóxido de titanio(IV) (4,15 mL, 19,99 mmol). La mezcla se

5 calentó a 110 °C en un microondas. Después de 2 h, la mezcla se diluyó con éter (20 mL) y agua (6 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo-diclorometano (0-40%) para proporcionar [1-(6-bromo-piridin-3-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (2,0 g, 66%).

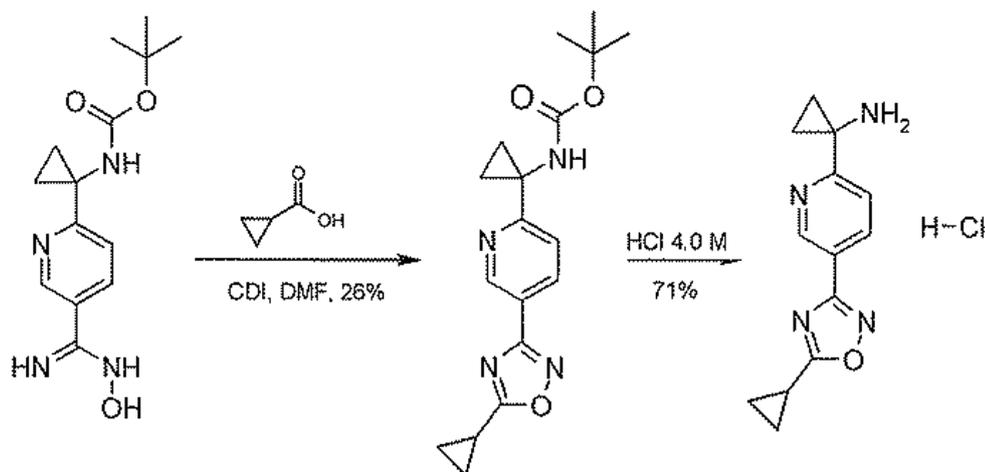
10 A una solución, enfriada rápidamente (-78 °C), de [1-(6-bromo-piridin-3-il)-et-(E)-ilideno]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (1,0 g, 3,30 mmol) en THF (25 mL) se añadió gota a gota solución de borohidruro de tri-sec-butilo-litio en THF (L-Selectride, 3,30 mL, 3,30 mmol). La mezcla oscureció de color tras la adición de este reactivo. Después de 3 horas, la mezcla se enfrió bruscamente con cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-diclorometano (0-100%) para proporcionar [(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (700 mg, 70%) en forma de un sólido ligeramente amarillo.

15 A una solución de [(R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (650 mg, 2,13 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió HCl 4,0 M en dioxano (5,32 mL, 21,30 mmol). La mezcla de reacción transparente se agitó a la temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla de reacción se volvió turbia durante este tiempo. Se añadió éter (20 mL) y la mezcla se agitó durante 10 min y luego se filtró, se lavó con éter (20 mL) para proporcionar sal HCl de (R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilamina (500 mg, 87%) en forma de un sólido blanco.

20 A una solución de la sal HCl de (R)-1-(6-bromo-piridin-3-il)-etilamina anterior (500 mg, 1,82 mmol) en DMF (10 mL) se añadió ácido 1-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2- α]imidazol-3-carbonil]-amino}-ciclopropanocarboxílico (900 mg, 1,66 mmol) y diisopropiletilamina (1,45 mL, 8,30 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió HATU (694 mg, 1,83 mmol) a la mezcla y la mezcla amarilla transparente se agitó durante 17 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (35 mL) y se lavó con agua (8 mL). La fase orgánica se lavó con solución de NaCl acuosa al 5% (2 x 10 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para formar un aceite amarillo pálido. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 1-6%, para proporcionar 1,3 g del compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

Hidrocloruro de 1-[5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina

30

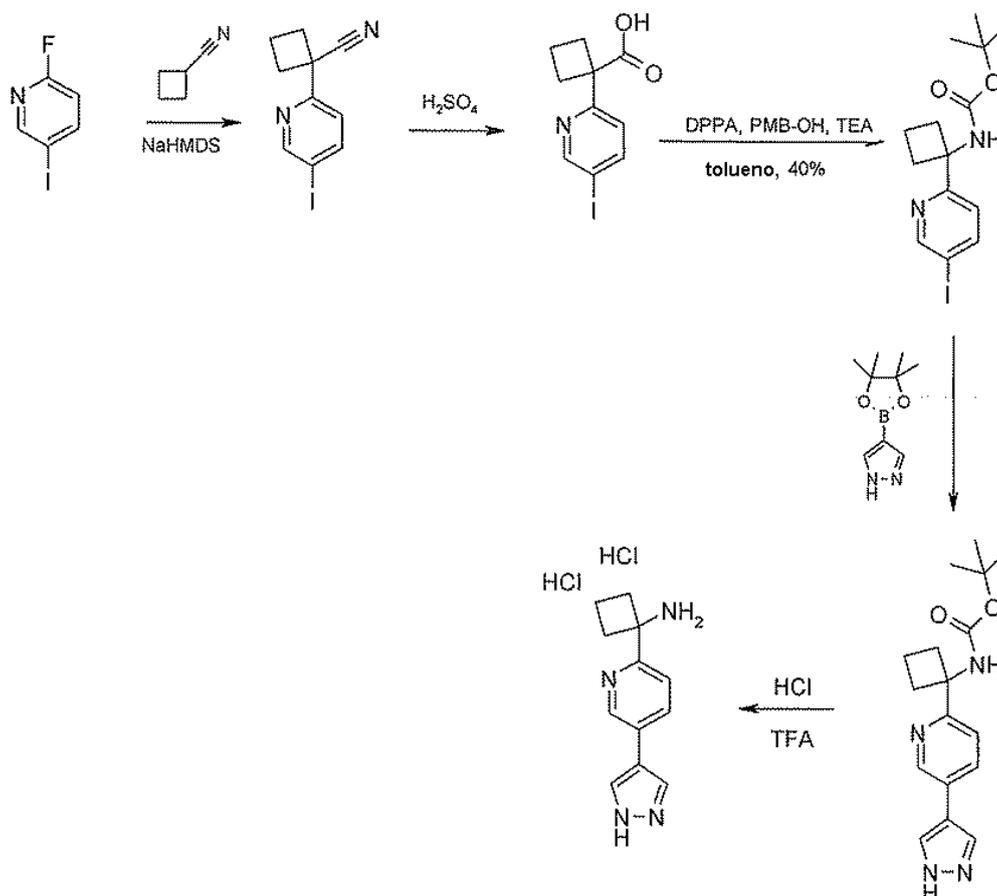


35 Un vial de 8 mL se cargó con ácido ciclopropanocarboxílico (78,5 μ L, 0,99 mmol) y DMF (1,0 mL). Al vial se añadió carbonildiimidazol (176 mg, 1,09 mmol) a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción transparente se agitó durante 2 h y luego se añadió a otro vial de 8 mL que contenía éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(N-hidroxycarbamimidoil)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (430 mg, 1,47 mmol) en 1,0 mL de DMF. La mezcla de reacción de color amarillo pálido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción naranja pálido transparente se enfrió bruscamente con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Los componentes orgánicos se lavaron con agua (2 x 15 mL) y salmuera (15 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para formar un aceite bruto. El aceite bruto se purificó

mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 0-35%/hexanos, para dar éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (86 mg, 26%) en forma de un sólido blanco.

- 5 A la solución de éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (80 mg, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadió más HCl 4 M (0,1 mL, 0,4 mmol). Después de un total de 42 h, se añadió dietil-éter (10 mL) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante 10 min. La suspensión de reacción se filtró y el sólido se lavó con éter (10 mL) para proporcionar sal HCl de 1-[5-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina (40 mg) en forma de un sólido blanco.

10 **Dihidrocloruro de 1-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclobutilamina**



- 15 En un matraz seco bajo argón, se disolvieron 2-fluoro-5-yodo-piridina (3,85 g, 17,3 mmol) y ciclobutanocarbonitrilo (1,40 g, 17 mmol) en tolueno seco (15 mL). La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió, gota a gota, bis(trimetilsilil)amida de sodio (1,0 M, 19 mL, 19 mmol) a lo largo de 15 min. Al cabo de 1 h, se dejó que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 26 h. La reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (10 mL) y CH_2Cl_2 (10 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron en vacío para proporcionar 4,0 g de 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutanocarbonitrilo como un aceite pardo claro y viscoso, m/z 285,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 20

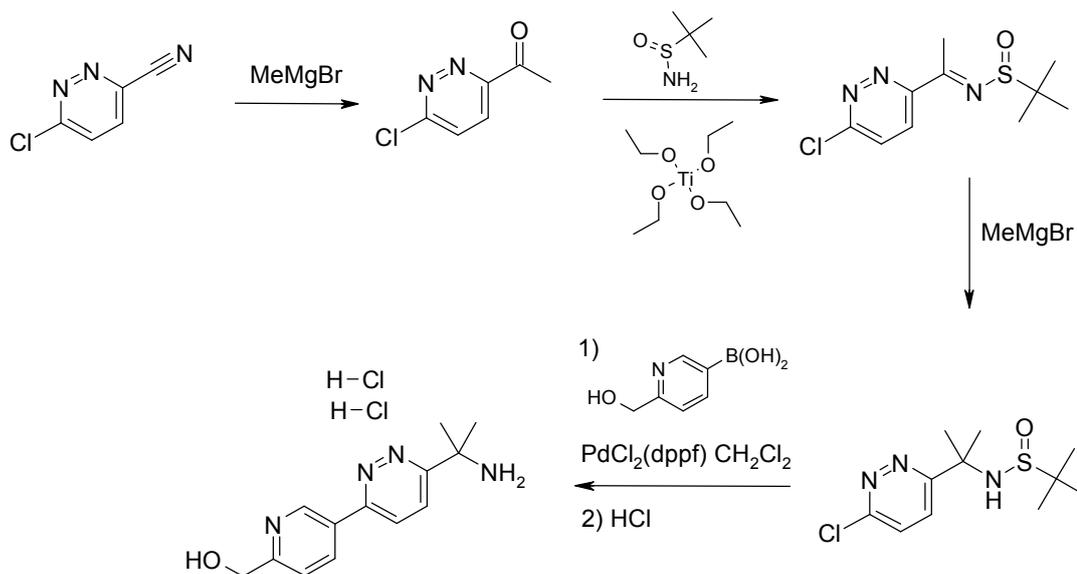
- 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutanocarbonitrilo (4,0 g, 14 mmol) se reunió con agua (5,0 mL), AcOH glacial (5,0 mL) y ácido sulfúrico concentrado (5,0 mL). La solución homogénea se calentó a reflujo (baño externo: 115°C). Después de 5 h, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (10 mL) y Et₂O (15 mL). Las capas se separaron y la capa de Et₂O se desechó. La capa acuosa se ajustó a pH 4,5-5 mediante la adición de NaOH ac. 2 M y luego se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Las capas en CH_2Cl_2 reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron para proporcionar 3,92 g de ácido 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutanocarboxílico, m/z 304,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
- 25

1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutanocarboxílico (3,92 g, 12,9 mmol) con terc.-BuOH (6,1 mL, 65 mmol), Et3N (9,0 mL, 65 mmol) y DPPA (3,1 mL, 14 mmol). La reacción se calentó a reflujo (baño externo: 85 °C) durante 1,5 h. Los componentes volátiles se separaron en vacío y la mezcla de reacción bruta se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (EtOAc/hexanos al 5-80%) para dar 1,1 g de éster terc.-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutil]-carbámico en forma de un sólido, m/z 375,4 [M + H]⁺.

A una mezcla de éster terc.-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclobutil]-carbámico (0,46 g, 1,23 mmol), éster terc.-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-carboxílico (0,4 g, 1,35 mmol) y complejo de PdCl₂(dppf)Cl₂-diclorometano (0,2 g, 0,25 mmol) en DME/H₂O/EtOH (4 mL, 7:3:2) en un tubo microondas sellable se añadió K₃PO₄ 1 M (1,5 mL, 1,5 mmol). El tubo se selló y se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 minutos y luego a 120 °C durante 20 minutos. Se añadió NaOH 2 M (2 mL) y se agitó durante 10 minutos. La solución se extrajo con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró. El aceite bruto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH/CH₂Cl₂ al 0 – 6%, para proporcionar éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclobutil}-carbámico (0,40 g) en forma de un sólido pardo, m/z 315,5 [M + H]⁺.

A una solución de éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclobutil}-carbámico (300 mg, 0,96 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió TFA (0,37 mL, 4,8 mmol). Al cabo de 15 h, se añadió HCl 4 M en dioxano (1,2 mL, 4,8 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró en vacío para proporcionar 303 mg del compuesto del título, m/z 215,4 [M + H]⁺.

20 Dihidrocloruro de {5-[6-(1-amino-1-metil-etil)-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-metanol



Una solución de 6-cloro-piridazina-3-carbonitrilo (preparada de acuerdo con MacDonald et al., documento WO/2008/068277) (100 mg, 0,71 mmol) en THF seco (3,6 mL) se enfrió hasta -50 °C en un baño de hielo seco/acetona. Bromuro de metilmagnesio (1,0 M en MePh/THF, 0,54 mL, 0,75 mmol) se añadió a través de una jeringa en una porción. El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió NH₄Cl acuoso saturado y esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (sílice, MeOH/CH₂Cl₂ al 0→4%) para dar 34 mg de 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-etanona en forma de un semi-sólido pardo, m/z 157,3 [M + H]⁺.

A una solución de 1-(6-cloro-piridazin-3-il)-etanona (34 mg, 0,22 mmol) en THF seco (1,0 mL) se añadió amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (29 mg, 0,24 mmol). Se añadió Ti(OEt)₄ (0,090 mL, 0,43 mmol) en una porción y la reacción se calentó hasta 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió agua y la suspensión resultante se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para

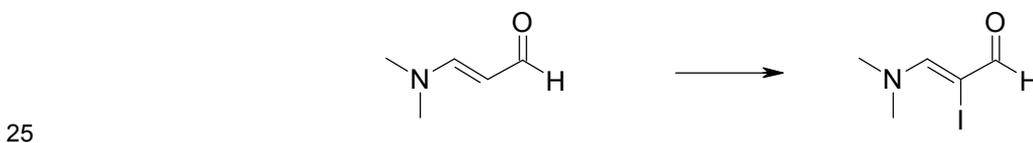
proporcionar [1-(6-cloro-piridazin-3-il)-et-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un residuo bruto que se utilizó sin purificación, m/z 260,5 $[M + H]^+$.

5 [1-(6-cloro-piridazin-3-il)-et-(E)-iliden]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico bruta (56 mg, 0,22 mmol) se disolvió en THF seco (2,2 mL) y se enfrió hasta -20°C bajo una atmósfera de gas inerte. Bromuro de metilmagnesio (1,0 M en MePh/THF, 0,26 mL, 0,26 mmol) se añadió en una porción a través de una jeringa y la reacción se agitó a -20°C durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió NH_4Cl acuoso saturado (4 mL) y EtOAc (7 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y luego se purificaron por cromatografía de resolución rápida (sílice, MeOH/ CH_2Cl_2 al 0→4%). 10 15 mg de [1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico impura se aislaron en forma de un sólido pardo claro. Este material se usó sin purificación adicional.

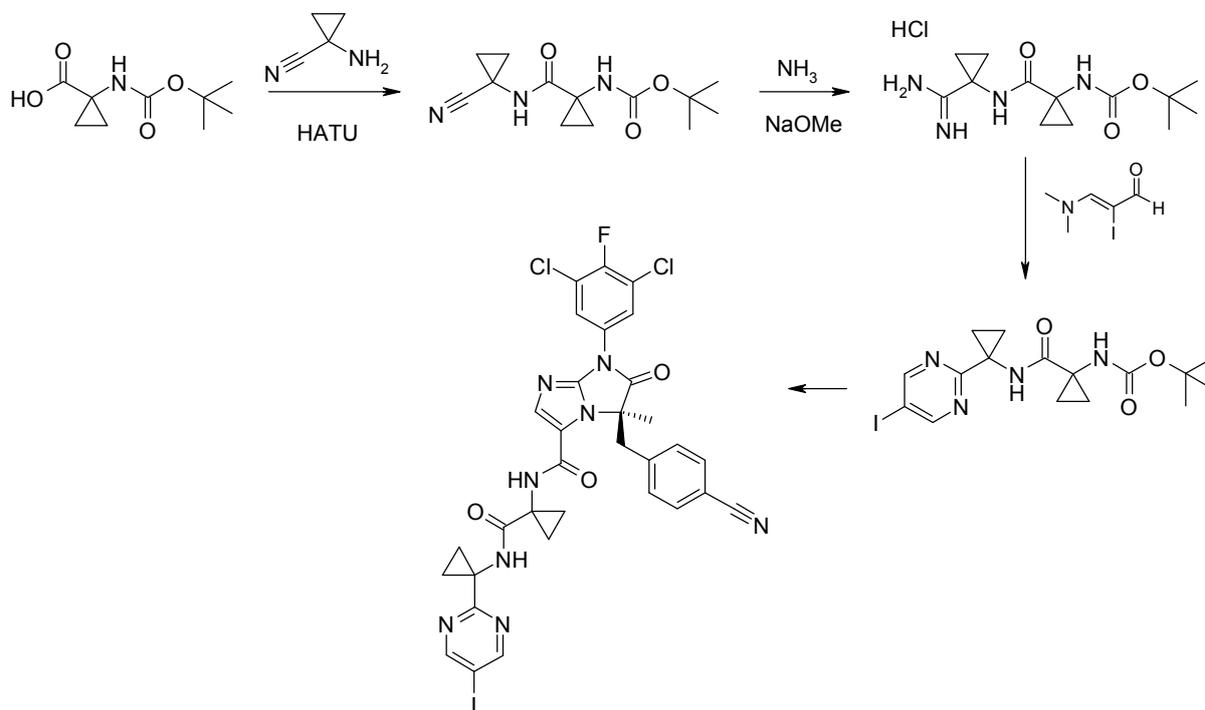
1-(6-cloro-piridazin-3-il)-1-metil-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico impura (15 mg, 0,054 mmol) se combinó con complejo de Pd(dppf) Cl_2 diclorometano (4,7 mg, 0,006 mmol), K_3PO_4 1 M (0,07 mL, 0,07 mmol) y ácido 2-(hidroximetil)piridina-5-borónico (18 mg, 0,12 mmol) en un vial de microondas. Se añadió una mezcla 7:3:2 de DME/ H_2O /EtOH (1 mL). El vial se barrió con argón y se selló. Este vial se calentó luego en el reactor de microondas durante 15 min a 140°C . La mezcla de reacción se diluyó con 2 mL de agua y se extrajo con 4 x 4 mL con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. La purificación a través de cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 0→4%) proporcionó 4 mg de {1-[6-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-piridazin-3-il]-1-metil-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un sólido pardo.

20 1-[6-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-piridazin-3-il]-1-metil-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-sulfínico (4 mg, 0,011 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (0,25 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8 mmol). Al cabo de 45 minutos, el disolvente se separó bajo una corriente de N_2 para dar dihidrocloruro de {5-[6-(1-amino-1-metil-etil)-piridazin-3-il]-piridin-2-il]-metanol en forma de un residuo sólido pardo claro, bruto. Este se usó sin purificación adicional.

3-dimetilamino-2-yodo-propenal



A una solución de 3-dimetilamino-propenal (1,5 mL, 15 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) se añadió, a la temperatura ambiente, *N*-yodosuccinimida (3,38 g, 15 mmol) en forma de un sólido en una sola porción. La reacción se agitó durante 1 h, seguido de la adición de CH_2Cl_2 (25 mL). La mezcla de reacción se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso sat. (1 x 75 mL) y agua (2 x 50 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un sólido negro. Se 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 7260 7265 7270 7275 7280 7285 7290 7295 7300 7305 7310 7315 7320 7325 7330 7335 7340 7345 7350 7355 7360 7365 7370 7375 7380 7385 7390 7395 7400 7405 7410 7415 7420 7425 7430 7435 7440 7445 7450 7455 7460 7465 7470 7475 7480 7485 7490 7495 7500 7505 7510 7515 7520 7525 7530 7535 7540 7545 7550 7555 7560 7565 7570 7575 7580 7585 7590 7595 7600 7605 7610 7615 7620 7625 7630 7635 7640 7645 7650 7655 7660 7665 7670 7675 7680 7685 7690 7695 7700 7705 7710 7715 7720 7725 7730 7735 7740 7745 7750 7755 7760 7765 7770 7775 7780 7785 7790 7795 7800 7805 7810 7815 7820 7825 7830 7835 7840 7845 7850 7855 7860 7865 7870 7875 7880 7885 7890 7895 7900 7905 7910 7915 7920 7925 7930 7935 7940 7945 7950 7955 7960 7965 7970 7975 7980 7985 7990 7995 8000 8005 8010 8015 8020 8025 8030 8035 8040 8045 8050 8055 8060 8065 8070 8075 8080 8085 8090 8095 8100 8105 8110 8115 8120 8125 8130 8135 8140 8145 8150 8155 8160 8165 8170 8175 8180 8185 8190 8195 8200 8205 8210 8215 8220 8225 8230 8235 8240 8245 8250 8255 8260 8265 8270 8275 8280 8285 8290 8295 8300 8305 8310 8315 8320 8325 8330 8335 8340 8345 8350 8355 8360 8365 8370 8375 8380 8385 8390 8395 8400 8405 8410 8415 8420 8425 8430 8435 8440 8445 8450 8455 8460 8465 8470 8475 8480 8485 8490 8495 8500 8505 8510 8515 8520 8525 8530 8535 8540 8545 8550 8555 8560 8565 8570 8575 8580 8585 8590 8595 8600 8605 8610 8615 8620 8625 8630 8635 8640 8645 8650 8655 8660 8665 8670 8675 8680 8685 8690 8695 8700 8705 8710 8715 8720 8725 8730 8735 8740 8745 8750 8755 8760 8765 8770 8775 8780 8785 8790 8795 8800 8805 8810 8815 8820 8825 8830 8835 8840 8845 8850 8855 8860 8865 8870 8875 8880 8885 8890 8895 8900 8905 8910 8915 8920 8925 8930 8935 8940 8945 8950 8955 8960 8965 8970 8975 8980 8985 8990 8995 9000 9005 9010 9015 9020 9025 9030 9035 9040 9045 9050 9055 9060 9065 9070 9075 9080 9085 9090 9095 9100 9105 9110 9115 9120 9125 9130 9135 9140 9145 9150 9155 9160 9165 9170 9175 9180 9185 9190 9195 9200 9205 9210 9215 9220 9225 9230 9235 9240 9245 9250 9255 9260 9265 9270 9275 9280 9285 9290 9295 9300 9305 9310 9315 9320 9325 9330 9335 9340 9345 9350 9355 9360 9365 9370 9375 9380 9385 9390 9395 9400 9405 9410 9415 9420 9425 9430 9435 9440 9445 9450 9455 9460 9465 9470 9475 9480 9485 9490 9495 9500 9505 9510 9515 9520 9525 9530 9535 9540 9545 9550 9555 9560 9565 9570 9575 9580 9585 9590 9595 9600 9605 9610 9615 9620 9625 9630 9635 9640 9645 9650 9655 9660 9665 9670 9675 9680 9685 9690 9695 9700 9705 9710 9715 9720 9725 9730 9735 9740 9745 9750 9755 9760 9765 9770 9775 9780 9785 9790 9795 9800 9805 9810 9815 9820 9825 9830 9835 9840 9845 9850 9855 9860 9865 9870 9875 9880 9885 9890 9895 9900 9905 9910 9915 9920 9925 9930 9935 9940 9945 9950 9955 9960 9965 9970 9975 9980 9985 9990 9995 10000 10005 10010 10015 10020 10025 10030 10035 10040 10045 10050 10055 10060 10065 10070 10075 10080 10085 10090 10095 10100 10105 10110 10115 10120 10125 10130 10135 10140 10145 10150 10155 10160 10165 10170 10175 10180 10185 10190 10195 10200 10205 10210 10215 10220 10225 10230 10235 10240 10245 10250 10255 10260 10265 10270 10275 10280 10285 10290 10295 10300 10305 10310 10315 10320 10325 10330 10335 10340 10345 10350 10355 10360 10365 10370 10375 10380 10385 10390 10395 10400 10405 10410 10415 10420 10425 10430 10435 10440 10445 10450 10455 10460 10465 10470 10475 10480 10485 10490 10495 10500 10505 10510 10515 10520 10525 10530 10535 10540 10545 10550 10555 10560 10565 10570 10575 10580 10585 10590 10595 10600 10605 10610 10615 10620 10625 10630 10635 10640 10645 10650 10655 10660 10665 10670 10675 10680 10685 10690 10695 10700 10705 10710 10715 10720 10725 10730 10735 10740 10745 10750 10755 107

{1-[1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

5 A una suspensión del ácido 1-[(*tert.*-butoxicarbonil)amino]-ciclopropanocarboxílico (1,7 g, 8,43 mmol), HATU (3,5 g, 9,3 mmol) e hidrocloreto de 1-aminociclopropanocarbonitrilo (1,0 g, 8,43 mmol) en THF (34 mL) se añadió trietilamina (3,5 mL, 25,3 mmol). La suspensión amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y luego se separó la mayor parte del THF en vacío. La suspensión restante se diluyó con 150 mL de Na₂CO₃ al 10% (p/p) acuoso y 150 mL de EtOAc. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ al 10% (p/p) acuoso (2 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (1 x 75 mL), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido naranja claro, bruto. Este sólido se trituroó con Et₂O y el sólido blanco se separó mediante filtración utilizando Et₂O para el aclarado, para proporcionar 1,8 g de éster *tert.*-butílico del ácido [1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido blancuzco, *m/z* 266,5 [M + H]⁺.

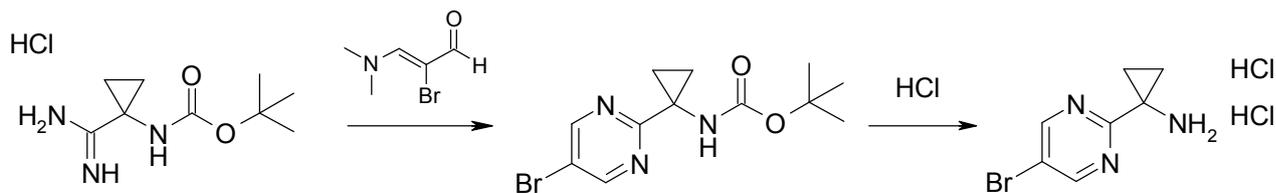
15 A una solución de éster *tert.*-butílico del ácido [1-(1-ciano-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-carbámico (250 mg, 0,942 mmol) en EtOH anhidro (2,4 mL) se añadió NaOEt (al 21 % en peso en EtOH, 0,70 mL, 1,9 mmol) a través de una jeringa en una porción. La reacción naranja se agitó durante 1 h. A la solución naranja se añadió NH₄Cl sólido (202 mg, 3,77 mmol) y NH₃ (7 M en MeOH, 0,14 mL, 0,94 mmol). El vial de reacción se selló y se agitó a la temperatura ambiente durante 15 h. La suspensión resultante se filtró, aclarando con EtOH. El filtrado se concentró y los sólidos resultantes se trituraron con EtOAc para dar 182 mg de hidrocloreto de éster *tert.*-butílico del ácido [1-(1-carbamimidoil)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido blanco, *m/z* 283,6 [M + H]⁺.

20 A una solución de hidrocloreto de éster *tert.*-butílico del ácido [1-(1-carbamimidoil)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil]-carbámico (1,65 g, 5,2 mmol) en EtOH anhidro (21 mL) se añadió 3-dimetilamino-2-yodo-propenal (1,3 g, 5,63 mmol) y dimetilamina 2 M en THF (3,36 mL, 6,7 mmol). El recipiente se tapó y se calentó a 70°C durante una noche. Después de 18 h, EtOH se separó en vacío y el residuo naranja oscuro se trituró con *i*PrOH al 5% en EtOAc. Un sólido amarillo se separó mediante filtración. El filtrado se concentró en vacío y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 0-5%) para proporcionar un aceite negro. Este aceite se trató con Et₂O para precipitar un sólido blanco. El sólido se separó mediante filtración y el filtrado se reprocesó para dar otra cosecha de sólidos ligeramente más oscuros. Se aisló un total de 426 mg de éster *tert.*-butílico del ácido {1-[1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico, *m/z* 445,5 [M + H]⁺.

30 Éster *tert.*-butílico del ácido {1-[1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico (426 mg, 0,96 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (3 mL, 6 mmol). Después de 90 minutos, los componentes volátiles se separaron a 60 °C bajo una corriente de N₂. El sólido blanco resultante se secó en vacío durante una noche para proporcionar 400 mg de dihidrocloreto de [1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico bruto. Este material se usó sin purificación adicional.

5 A dihidrocloruro de [1-(5-yodo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (400 mg, 0,96 mmol) se añadió 1 mL de THF seco y trietilamina (0,71 ml, 3,98 mmol). Cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonilo bruto (476 mg, 1,0 mmol) se disolvió en 2 mL de THF seco y se transfirió al matraz de reacción. Después de 2 h, el disolvente se separó a 55 °C bajo una corriente de N₂. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (75 mL) y se lavó con ácido cítrico ac. al 10% (75 mL) y NaHCO₃ ac. saturado (75 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una espuma naranja clara. Este sólido se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 1→3%) para dar 767 mg del compuesto del título en forma de un polvo de color canela, *m/z* 785,5.

10 Dihidrocloruro de 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropilamina

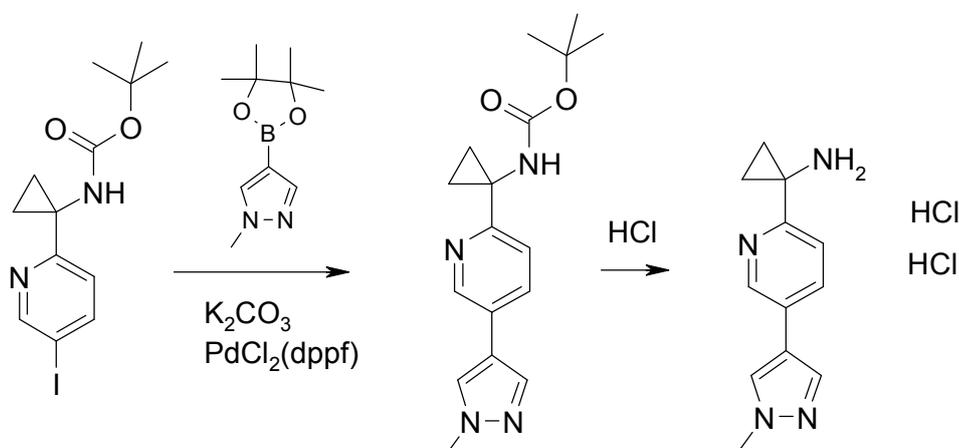


15 Hidrocloruro de éster *tert*-butílico del ácido [1-(1-carbamimidoil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-carbámico (1,0 g, 4,2 mmol) (preparado a partir de éster *tert*-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico utilizando un proceso similar al de éster *tert*-butílico del ácido [1-(1-carbamimidoil-ciclopropil-carbamoil)-ciclopropil]-carbámico) y 2-bromo-3-dimetilamino-acroleína (1,1 g, 6,36 mmol) se reunieron en EtOH (2 mL) en un tubo sellado. La reacción se tapó y la mezcla se calentó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla negra resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. Metanol (20 mL) se añadió luego a la solución de reacción. Los sólidos se filtraron y la solución resultante se secó a presión reducida. El residuo se diluyó con 50 mL de CH₂Cl₂ y los sólidos se separaron. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0→50%) para dar 800 mg de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido blancuzco.

25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (1,18 g, 3,76 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a la temperatura ambiente. Se añadió HCl 4M en dioxano (9,4 mL, 37,6 mmol). Después de 2 h, los disolventes se separaron mediante una corriente de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido, *m/z* = 216,3. El material bruto se usó en etapas subsiguientes sin purificación.

Procedimiento General: Reacción de Suzuki / desprotección de Boc

Dihidrocloruro de 1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina



30 A una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (500 mg, 1,39 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol 433 mg, 2,1 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂-diclorometano (113 mg, 0,14 mmol) en 1,5 mL de DME/H₂O/EtOH (7:3:2) en un tubo de microondas

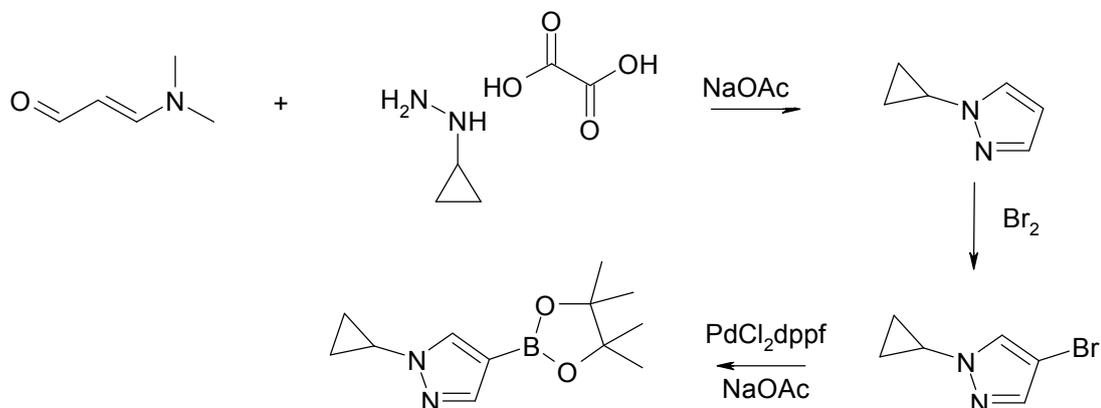
ES 2 446 352 T3

5 sellable se añadió solución de K_3PO_4 1 M acuosa (2,1 mL). El tubo se selló y se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. La reacción bruta se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se lavó con MeOH y se concentró. El residuo se repartió entre 30 mL de EtOAc y 10 mL de agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar un aceite. Este material se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/ CH_2Cl_2 al 0-3,5%) para dar 0,55 g de éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico en forma de un sólido pardo. El compuesto se usó en etapas subsiguientes sin purificación ulterior.

10 A una solución de éster *terc.*-butílico del ácido {1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (1,1 g, 3,5 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL), se añadió HCl 4,0 M en dioxano (4,35 mL, 17,5 mmol). Después de agitar durante una noche, se añadió a la solución más HCl 4,0 M en dioxano (4,35 mL, 17,5 mmol). Después de otras 12 horas, la solución se concentró en vacío para proporcionar 800 mg del compuesto del título.

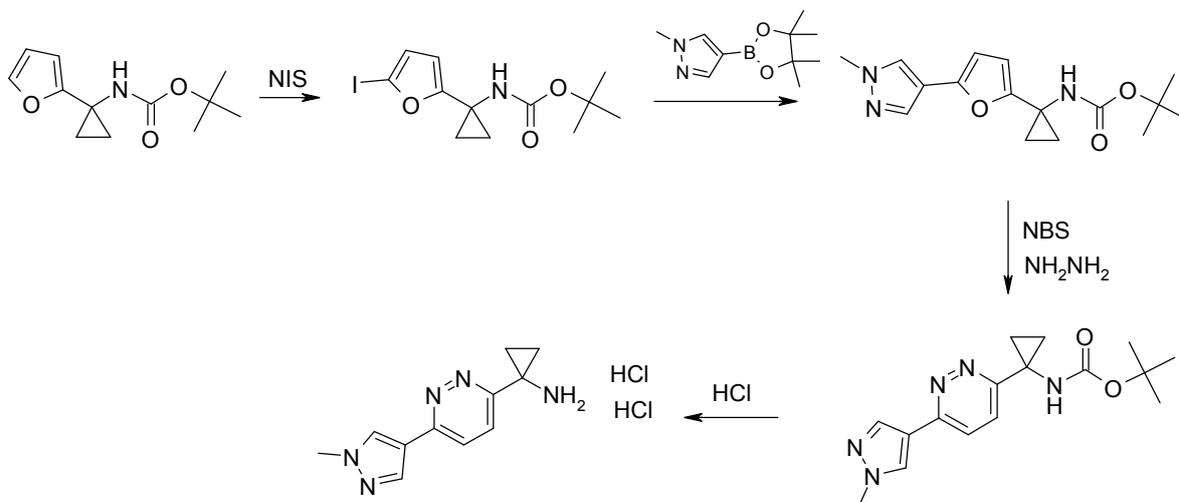
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

- 1-[5-(6-metil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilamina
- {5-[2-(1-amino-ciclopropil)-pirimidin-5-il]-piridin-2-il}-metanol
- 15 1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilamina
- 1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilamina
- 1-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- {4-[6-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-fenil}-metanol
- [5-(1-amino-ciclopropil)-[2,3']bipiridinil-6'-il]-metanol
- 20 1-(6'-metil-[2,3']bipiridinil-5-il)-ciclopropilamina
- 1-[5-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- 1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropilamina
- 1-[5-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- {4-[2-(1-amino-ciclopropil)-pirimidin-5-il]-fenil}-metanol
- 25 1-[6-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-ciclopropilamina
- 1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-ciclopropilamina
- 1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- 1-[5-(1-ciclopropil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- 1-[5-(3-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- 30 1-[5-(5-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina
- [6-(1-amino-ciclopropil)-[3,3']bipiridinil-6'-il]-metanol

1-[6-(1*H*-pirazol-4-il)-1,8-naftiridin-2-il]-ciclobutilamina**1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol**

- 5 Oxalato de ciclopropilhidrazina (162 mg, 1,00 mmol) y NaOAc (82 mg, 1,0 mmol) se reunieron en EtOH (muestra 200, 1,5 mL) y se añadió 3-dimetilamino-propenal (0,10 mL, 1,0 mmol) en una porción a través de una jeringa. La suspensión se agitó a 70°C durante 16 h, y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con NaHCO₃ ac. sat. (3 mL) y se extrajo con EtOAc (4 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un evaporador rotatorio sin calentar la muestra para dar 1-ciclopropil-1*H*-pirazol en forma de un líquido volátil, el cual se utilizó sin purificación ulterior, *m/z* 109,4 [M + H]⁺.
- 10 A una solución de 1-ciclopropil-1*H*-pirazol bruto (108 mg, 1,00 mmol) en CHCl₃ (4 mL) a temperatura ambiente se añadió Br₂ (51 µL, 1,0 mmol) a través de una jeringa. La solución naranja se agitó durante 1 h. La reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ acuosa saturada (3 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 mL). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron en un evaporador rotatorio sin calentar la muestra para dar 4-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol en forma de un líquido amarillo claro, volátil, el cual se utilizó sin purificación ulterior, *m/z* 187,3 [M + H]⁺.
- 15 Bis(pinacolato)diboro (330 mg, 1,3 mmol), NaOAc (262 mg, 3,2 mmol) y complejo de Pd(dppf)Cl₂-diclorometano (89 mg, 0,11mmol) se reunieron en un vial de microondas. Se añadieron 4-bromo-1-ciclopropil-1*H*-pirazol y DMF (4 mL) y el vial se barrió con argón y se selló. La mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 60 min a 150° C. La reacción se diluyó con 10 mL de agua y se extrajo 3 x 10 mL con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 120 mg del compuesto del título en forma de un aceite oscuro, *m/z* 235,4 [M + H]⁺.
- 20

Dihidrocloruro de 1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilamina



- 5 A una solución de éster terc.-butílico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico (4,30 g, 19,3 mmol) en DMF anhidra (77 mL) a temperatura ambiente se añadió, en una porción, *N*-yodosuccinimida (4,77 g, 21,2 mmol) en forma de un sólido. La reacción se agitó durante 2,5 h, tiempo a lo largo del cual se desarrolló un intenso color rojo. La reacción se diluyó con Na₂S₂O₃ ac. sat. (75 mL) y agua (75 mL) y dietiléter (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietiléter (2 x 100 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Los sólidos resultantes se trituraron con hexanos para dar 4,9 g de éster terc.-butílico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un polvo amarillo claro, *m/z* 350,5 [M + H]⁺.
- 10 Éster terc.-butílico del ácido [1-(5-yodo-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (200 mg, 0,57 mmol), complejo de Pd(dppf)Cl₂ diclorometano (46 mg, 0,057 mmol), K₃PO₄ (145 mg, 0,69 mmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-1*H*-pirazol (179 mg, 0,86 mmol) se colocaron todos en un vial de microondas. Se añadieron DME (1,5 mL), agua (0,6 mL), EtOH (0,5 mL) y el vial se barrió con argón y luego se selló. La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100°C durante 10 minutos. La reacción se diluyó con agua (5 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL).
- 15 La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para dar un residuo negro. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 0→4,5%) proporcionó 226 mg de éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico, *m/z* 304,6 [M + H]⁺, en forma de un residuo semisólido rojo.
- 20 En un matraz de fondo redondo, éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico (226 mg, 0,745 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (12,4 mL) y agua (1,3 mL). El matraz se enfrió hasta -35 °C en un baño de hielo seco/acetona (la mezcla se convierte en una suspensión espesa) y luego se añadió *N*-bromosuccinimida (146 mg, 0,819 mmol) en forma de un sólido en una porción. La reacción se volvió inmediatamente de color amarillo brillante. La reacción se agitó durante 15 min a esta temperatura, tiempo después del cual se añadió hidrazina anhidra (0,21 mL, 6,7 mmol) en una porción con jeringa. El baño de hielo se retiró y se dejó que la reacción se agitara a la temperatura ambiente durante 20 h. Los componentes volátiles se separaron a 50 °C bajo una corriente de N₂. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida (sílice, EtOAc/hexanos al 90→100%) para dar 51 mg de éster terc.-butílico del ácido {1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-carbámico en forma de un sólido amarillo brillante, *m/z* 316,6 [M + H]⁺.
- 30 Éster terc.-butílico del ácido {1-[6-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-carbámico (51 mg, 0,16 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (1 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 4 mmol). Después de 2 h, los disolventes se separaron bajo una corriente de N₂ para dar el compuesto del título en forma de un sólido naranja, *m/z* = 216,4 [M + H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Dihidrocloruro de 1-[6-(4-fluoro-fenil)-piridazin-3-il]-ciclopropilamina, m/z 230,4 $[M + H]^+$.

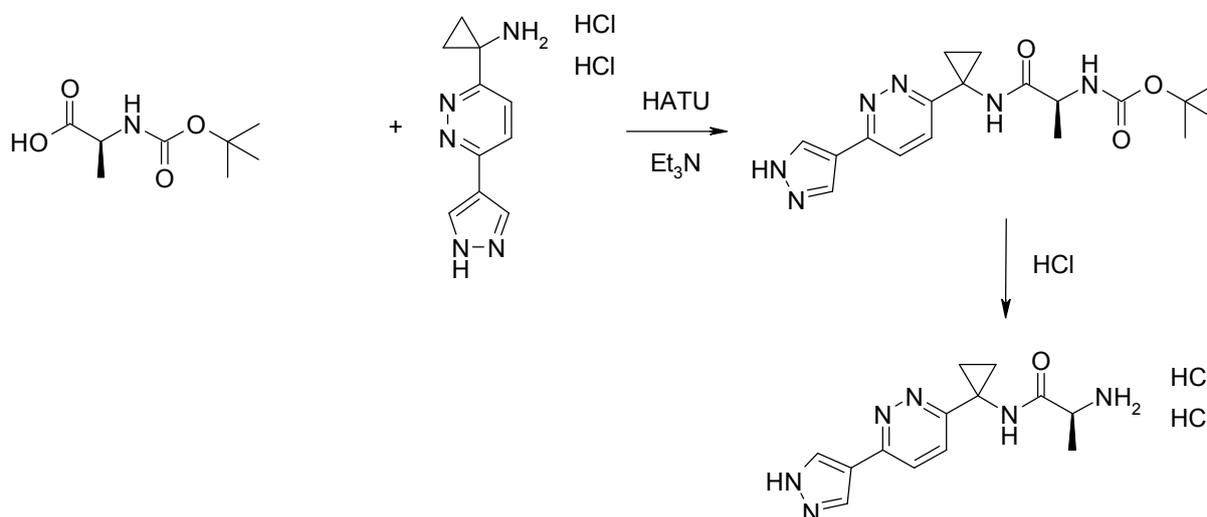
{4-[6-(1-amino-ciclopropil)-piridazin-3-il]-fenil}-metanol, m/z 242,3 $[M + H]^+$.

Dihidrocloruro de 1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilamina, m/z 202,4 $[M + H]^+$.

Dihidrocloruro de 1-[6-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilamina, m/z 216,4 $[M + H]^+$.

5 Procedimiento General: Secuencia de acoplamiento de la amida / desprotección de Boc:

Dihidrocloruro de (S)-2-amino-N-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-propionamida



10 A una solución de la N-Boc-alanina (89 mg, 0,48 mmol), HATU (199 mg, 0,52 mmol) y dihidrocloruro de 1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilamina (130 mg, 0,48 mmol) en CH₂Cl₂ (1,9 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,33 mL, 1,9 mmol). La mezcla parda se agitó durante 2 h, luego se añadió Na₂CO₃ acuoso al 10% (p/p) (5 mL) y la agitación continuó durante 20 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite pardo. Esto se purificó mediante cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 1 □ 20 %) para proporcionar 79 mg de éster terc.-butílico del ácido ((S)-1-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilcarbamoil}-etil)-carbámico, m/z 373,7 $[M + H]^+$.

15

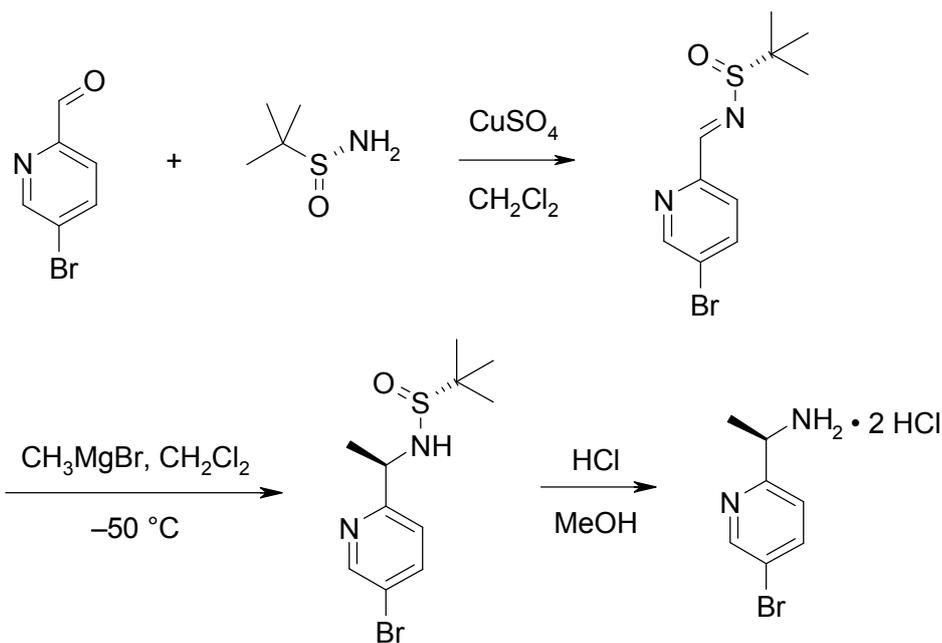
Éster terc.-butílico del ácido ((S)-1-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropilcarbamoil}-etil)-carbámico se disolvió en CH₂Cl₂ (1,0 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 8 mmol). Después de 1,5 h, los disolventes se separaron a 50 °C bajo una corriente de N₂. Este material se secó en vacío para proporcionar 73 mg del compuesto del título, m/z 273,5 $[M + H]^+$.

20 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Dihidrocloruro de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-butiramida

Dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-N-{1-[6-(1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-propionamida

- Dihidrocloruro de (S)-2-amino-N-[1-(6'-hidroximetil-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropil]-propionamida
- Dihidrocloruro de (S)-2-amino-N-[1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil]-propionamida
- Dihidrocloruro de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil]-butiramida
- 5 Dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-N-[1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridazin-3-il]-ciclopropil]-propionamida
- Dihidrocloruro de (S)-2-amino-3-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- (S)-2-amino-N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- (S)-2-amino-N-[1-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- 10 (S)-2-amino-N-[1-[5-(4-hidroximetil-fenil)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- (S)-2-amino-N-[1-(6'-hidroximetil-[2,3']bipiridinil-5-il)-ciclopropil]-propionamida
- (S)-2-amino-N-[1-[5-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- Dihidrocloruro de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-butiramida
- (S)-2-amino-N-[1-[6-(4-hidroximetil-fenil)-piridazin-3-il]-ciclopropil]-propionamida
- 15 (R)-2-amino-N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[1-[5-(6-hidroximetil-piridin-3-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropil]-butiramida
- {1-[6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-ciclopropil}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico
- (2S,3R)-2-amino-N-[1-[6-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-ciclopropil]-3-hidroxi-butiramida
- (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[1-[6-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-3-il]-ciclopropil]-butiramida
- 20 (S)-2-amino-3-hidroxi-N-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-propionamida
- (S)-2-amino-N-[1-[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-3-hidroxi-propionamida
- (2S,3R)-2-amino-N-[1-[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropil]-3-hidroxi-butiramida
- (2S,3R)-2-amino-N-[1-[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropil]-3-hidroxi-butiramida
- Dihidrocloruro de (R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilamina**



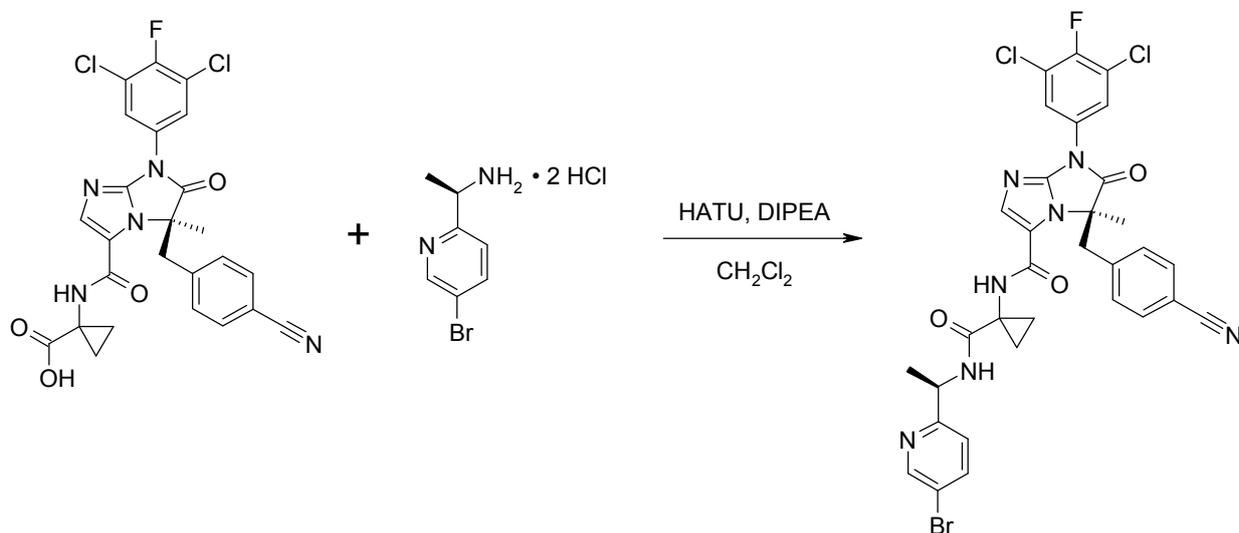
5 A una solución de (R)-(+)-2-metil-2-propanosulfinaamida (2,60 g, 21,5 mmol) en 100 mL de CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente, se añadió CuSO_4 (7,53 g, 47,2 mmol) y 5-bromo-piridina-2-carbaldehído (4,39 g, 23,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 21 h y luego se filtró a través de tierra de diatomeas, lavando con CH_2Cl_2 . Los filtrados se concentraron para dar un aceite pardo pálido que se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10-25% en hexanos, para proporcionar 6,04 g (97%) de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-met-(E)-iliden-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un sólido amarillo pálido.

10 Una solución de 1-(5-bromo-piridin-2-il)-met-(E)-iliden-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (6,04 g, 20,9 mmol) en 100 mL de CH_2Cl_2 se enfrió hasta $-50\text{ }^\circ\text{C}$. MeMgBr (10,4 mL, 31,3 mmol, 3 M en Et_2O) se añadió lentamente, gota a gota, a través de una bomba de jeringa a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se agitó a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min y luego se enfrió bruscamente mediante la adición de 100 mL de dicha solución acuosa de NH_4Cl . La mezcla se repartió entre 200 mL de CH_2Cl_2 y 150 mL de agua. La fase orgánica se lavó con 150 mL de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 50-90% en hexanos, para proporcionar 5,38 g (84%) de [(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico en forma de un sólido blanco.

20 A una solución de [(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (500 mg, 1,64 mmol) en 5 mL de MeOH se añadió HCl (4,10 mL, 16,4 mmol, 4 M en dioxano). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h, tiempo durante el cual se formó un precipitado blanco. Se añadieron 20 mL de Et_2O . Después de agitar durante 20 min adicionales, la mezcla de reacción se filtró, lavando con 10 mL de Et_2O . 454 mg (99%) del compuesto del título se aislaron en forma de un sólido blanco después de secar bajo alto vacío.

Procedimiento General: Secuencia de acoplamiento de la amida:

{1-[(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico



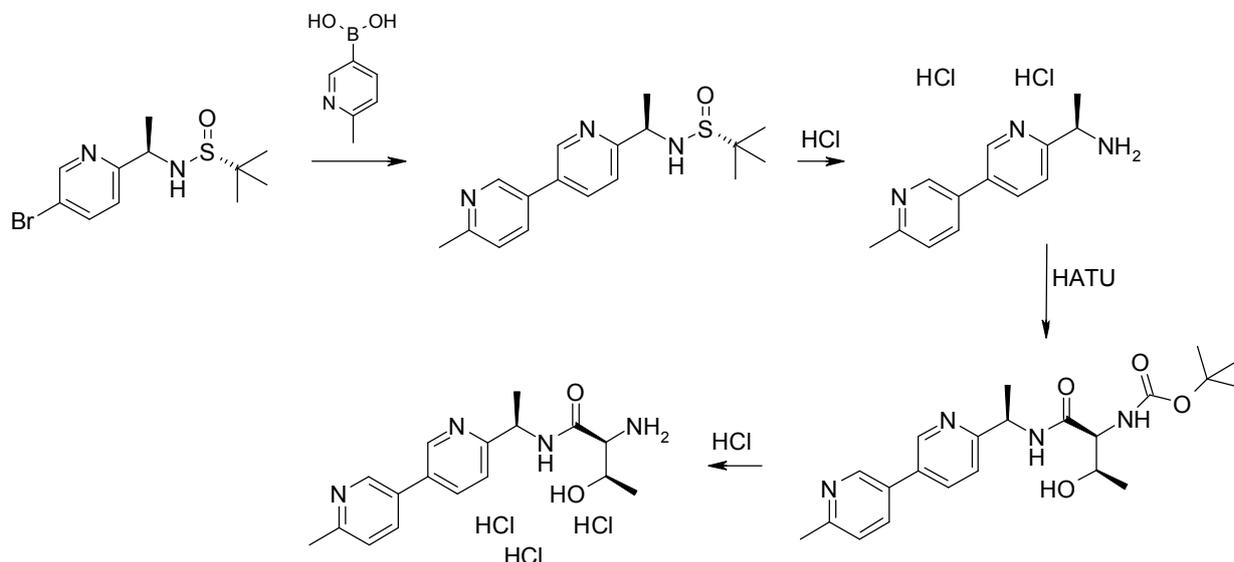
- 5 Una suspensión de ácido 1-[[1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilcarbamoil]-ciclopropil]-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (500 mg, 0,92 mmol), dihidrocloruro de (R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etilamina (303 mg, 1,11 mmol) y diisopropiletilamina (0,640 mL, 3,69 mmol) en 4 mL de DMF se agitó a la temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió HATU (386 mg, 1,01 mmol) y la mezcla amarilla transparente se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se repartió entre 75 mL de acetato de etilo y 25 mL de agua. La fase orgánica se lavó con 2 x 25 mL de solución de NaCl acuosa al 5% y 25 mL de salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 0-3% en CH₂Cl₂ para proporcionar 653 mg (98%) del compuesto del título en forma de una espuma amarilla, m/z 726,4 [M + 1]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

- 15 {1-[1-(6-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
- {1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
- 20 {1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
- {1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
- {1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
- 25 {1-[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

Procedimiento General: Secuencia de Reacción de Suzuki / Desprotección de Sulfinamida (2 etapas) o Secuencia de Reacción de Suzuki / Desprotección de Sulfinamida / Acoplamiento con amida / Desprotección de Boc (4 etapas):

Sal trihidrocloruro de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-butiramida



5 A una mezcla de [(R)-1-(5-bromo-piridin-2-il)-etil]-amida del ácido (R)-2-metil-propano-2-sulfínico (500 mg, 1,64 mmol), ácido 2-metilpiridina-5-borónico hidrato (305 mg, 2,0 mmol), K_3PO_4 (417 mg, 2,0 mmol) y complejo de Pd(dppf) Cl_2 -diclorometano (133 mg, 0,16 mmol) en un vial de microondas se añadieron 3,3 mL de DME/H₂O/EtOH (7:3:2). El vial se barrió con Ar, se selló y se calentó en el microondas a 110 °C durante 20 min. La reacción se diluyó con 30 mL de agua y 30 mL de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite negro. La purificación mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 0→5%) proporcionó 368 mg de [(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-(R)-sulfínico, en forma de un sólido cristalino pardo, m/z 318,7 [M + H]⁺.

15 A una solución de la [(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-amida del ácido 2-metil-propano-2-(R)-sulfínico (370 mg, 1,17 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) se añadió HCl 4 M en dioxano (3 mL, 12 mmol). Después de 1,5 h, los disolventes se separaron bajo una corriente de N₂ para dar dihidrocloruro de (R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etilamina en forma de un polvo sólido de color canela, claro, m/z 214,5 [M + H]⁺.

20 A una mezcla de N-Boc-(L)-treonina (0,13 g, 0,61 mmol), dihidrocloruro de (R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etilamina (0,16 g, 0,56 mmol) y HATU (0,23 g, 0,61 mmol) se añadió THF (1 mL) seguido de diisopropiletilamina (0,48 mL, 2,8 mmol). Después de 2 h, los componentes volátiles se separaron bajo una corriente de N₂ y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ al 0→5%) proporcionando 250 mg de éster terc.-butílico del ácido {(1S,2R)-2-hidroxi-1-[(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etilcarbamoil]-propil}-carbámico en forma de un sólido de color canela, m/z 415,8 [M + H]⁺.

25 Éster terc.-butílico del ácido {(1S,2R)-2-hidroxi-1-[(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etilcarbamoil]-propil}-carbámico (0,23 g, 0,45 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (2 mL) y se añadió HCl 4 M en dioxano (2 mL, 4 mmol). Al cabo de 1,5 horas, los componentes volátiles se separaron bajo una corriente de N₂ para dar 300 mg de sal trihidrocloruro de (2S,3R)-2-amino-3-hidroxi-N-[(R)-1-(6'-metil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-butiramida en forma de un polvo de color canela, m/z 315,7 [M + H]⁺.

30 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando la secuencia de 2 etapas o de 4 etapas:

[6-((R)-1-amino-etil)-[3,3']bipiridinil-6-il]-metanol

(S)-2-amino-*N*-[(*R*)-1-(6'-hidroximetil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-propionamida

(2*S*,3*R*)-2-amino-3-hidroxi-*N*-[(*R*)-1-(6'-hidroximetil-[3,3']bipiridinil-6-il)-etil]-butiramida

(2*S*,3*R*)-2-amino-*N*-[(*R*)-1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-etil]-3-hidroxi-butiramida

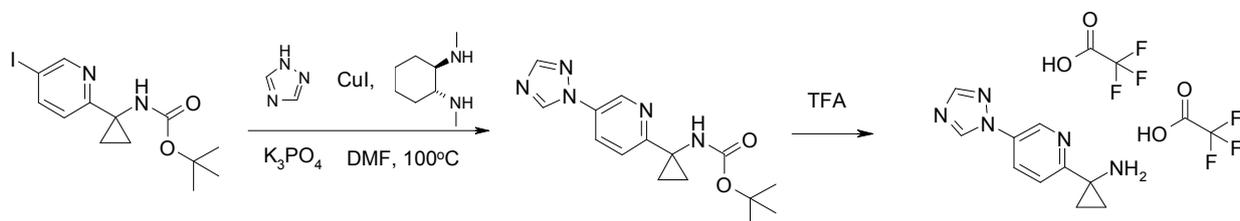
(*S*)-1-[5-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-etilamina

5 [6'-((*R*)-1-amino-etil)-[3,3']bipiridinil-6-il]-metanol

(*R*)-1-[5-(1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-etilamina

(*R*)-1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-etilamina

Sal del ácido 1-(5-1,2,4-triazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético



10 Éster *terc.*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (100 mg, 0,28 mmol), CuI (11 mg, 0,06 mmol), 1,2,4-triazol (29 mg, 0,42 mmol) y K₃PO₄ (118 mg, 0,556 mmol) se mezclaron en un vial de microondas de 8 mL. (1*R*,2*R*)-*N,N*-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (18 µL, 0,11 mmol) se añadió a la mezcla bajo argón, seguido de DMF (2 mL). La reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se enfrió luego a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL) y EtOAc (50 mL). La capa orgánica se recogió y secó sobre MgSO₄. El residuo se purificó mediante cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 20% /Hex a EtOAc al 100%) para dar éster *terc.*-butílico del ácido [1-(5-[1,2,4]triazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (40 mg, 0,13 mmol, 48%) en forma de un semi-sólido.

20 Éster *terc.*-butílico del ácido [1-(5-[1,2,4]triazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (40 mg, 0,13 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (0,6 mL) y luego se añadió TFA (0,1 mL). Al cabo de 18 h, la solución de reacción se concentró en vacío para proporcionar 27 mg de sal del ácido 1-(5-1,2,4-triazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético bruta. El material se usó en las reacciones subsiguientes sin purificaciones adicionales.

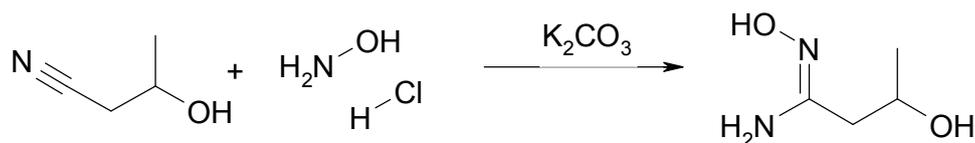
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Sal del ácido 1-(5-pirazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético

25 Sal del ácido 1-(5-imidazol-1-il-piridin-2-il)-ciclopropilamina-bistrifluoroacético

Sal del ácido 6'-(1-amino-ciclopropil)-[1,3']bipiridinil-2-ona-bistrifluoroacético

**Procedimiento General – Formación de Amidina:
3,*N*-dihidroxi-butiramidina:**



5 A una suspensión de 3-hidroxibutironitrilo (1,00 g, 11,8 mmol) y K_2CO_3 (3,25 g, 23,5 mmol) en 15 mL de EtOH se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (1,63 g, 23,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 h y luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró, lavando con 40 mL de EtOH. Los filtrados se concentraron hasta un sólido blanco oleoso que se trató con 30 mL de EtOH. El precipitado se filtró, lavando con 30 mL de EtOH, y los filtrados se concentraron hasta un sólido oleoso de color amarillo. El producto bruto se trituró con 30 mL de 10% MeOH/diclorometano y se filtró, lavando con 10 mL de 10% MeOH/diclorometano. Los filtrados se concentraron para dar 1,32 g del producto como un aceite amarillo pálido.

10

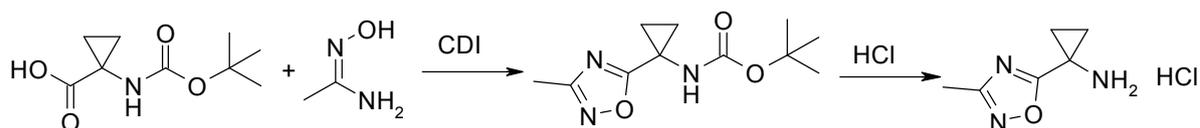
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

N-hidroxi-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

Procedimiento General - formación de [1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina:

Hidrocloreto de 1-(3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina:

15



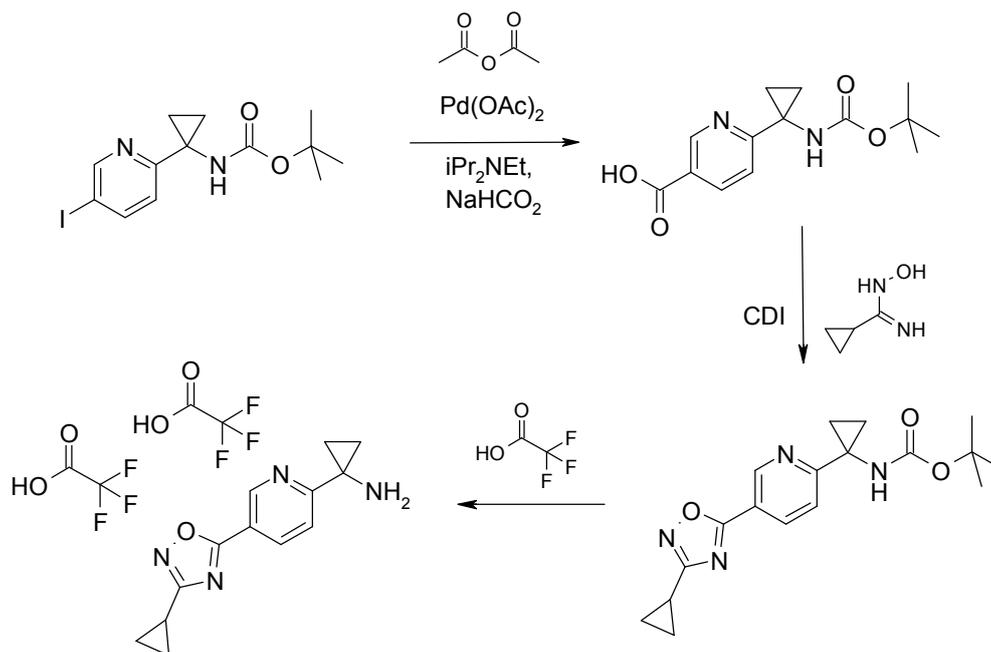
20 A una solución de ácido *N*-*tert*-butílico del ácido [1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico (1,01 g, 5,00 mmol) en 2 mL de DMF se le añadió carbonildiimidazol (0,812 g, 5,01 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió *N*-hidroxi-acetamida (0,374 g, 5,05 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se calentó a 100 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo y agua y se secó al aire para dar 1,05 g de éster *tert*-butílico del ácido [1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico en forma de un sólido blanco, m/z 240 $[M + 1]^+$.

25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico (80 mg, 0,33 mmol) en HCl en 1,4-dioxano (4,0 M, 1,0 mL, 4,0 mmol). Después de reposar a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se eliminó por corriente de nitrógeno. El compuesto del título se aisló y utilizó sin purificación adicional.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

30 1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-ciclopropilamina

Sal de ácido de 1-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina-bistrifluoroacético

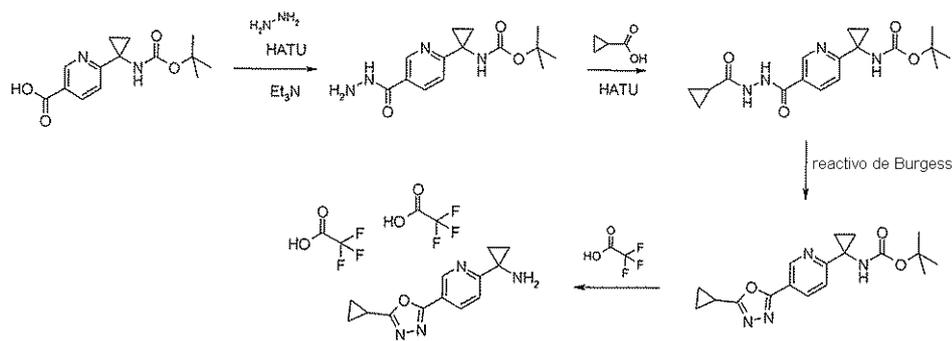


5 A una solución de anhídrido ácido (0,89 mL, 9,4 mmol) en DMF (10 mL) en un tubo de presión se añadió formiato de sodio (0,96 g, 14,2 mmol) y base de Hünig (1,6 mL, 9,4 mmol). El tubo de presión se selló y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. El tubo se abrió y se añadió una solución de éster terc.-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (1,7 g, 4,7 mmol) en DMF (3 mL) seguido de LiCl (0,60 g, 14,2 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,11 g, 0,47 mmol). El recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó a 80 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se retiró lentamente la tapa, permitiendo la liberación de gas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, HCl 1 N, salmuera y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para dar ácido 6-(1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-nicotínico (0,51 g, 1,8 mmol) en forma de un sólido amarillo, *m/z* 279,6.

15 A una solución de ácido 6-(1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-nicotínico (0,10 g, 0,10 mmol) en DMF (5 mL) se le añadió CDI (0,16 g, 0,10 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante 3 h. Luego se añadió N-hidroxi-ciclopropanocarboxamida (0,28 g, 0,10 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, dicho NaHCO₃ acuoso sat., salmuera y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para dar éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (0,13 g, 0,38 mmol) en forma de un aceite amarillo, *m/z* 343,7 [M + H]⁺.

20 A una solución de éster terc-butílico del ácido {1-[5-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (0,13 g, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le añadió TFA (1 mL). La reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente y TFA en exceso se separaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,14 g, 0,41 mmol), *m/z* 243,6 [M+H]⁺.

Sal de ácido de 1-[5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-ciclopropilamina-bistrifluoroacético



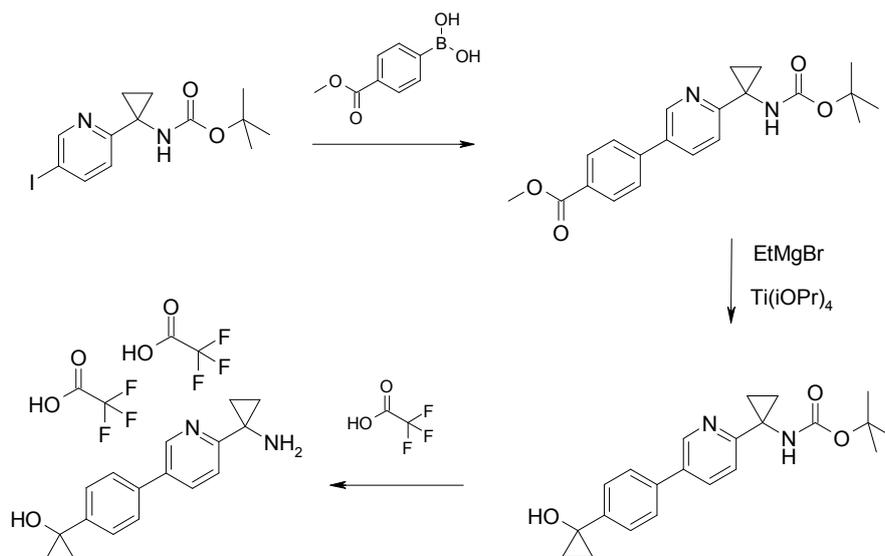
5 A una solución de ácido 6-(1-terc.-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-nicotínico (0,50 g, 1,8 mmol) en DMF (3 mL) se añadió HATU (0,68 g, 1,8 mmol), Et₃N (0,25 mL, 1,8 mmol) y la mezcla se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 20 min. Luego se añadió monohidrato de hidrazina (0,09 mL, 1,8 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para dar éster terc.-butílico del ácido [1-(5-hidrazinocarbonil-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,51 g, 1,7 mmol) en forma de un sólido amarillo, m/z 293,7 [M + H]⁺.

10 A una solución de ácido ciclopropilcarboxílico (0,20 g, 0,68 mmol) en DMF (2 mL) se añadió HATU (0,26 g, 0,68 mmol), Et₃N (0,10 mL, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió éster terc.-butílico del ácido [1-(5-hidrazinocarbonil-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,20 g, 0,68 mmol) en DMF (1 mL) y la reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con NaHCO₃ sat., salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para dar éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(N'-ciclopropano-carbonil-hidrazinocarbonil)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (0,23 g, 0,64 mmol) en forma de un sólido pardo claro, m/z 361,7 [M + H]⁺.

20 Éster terc.-butílico del ácido 1-[5-(N'-ciclopropanocarbonil-hidrazinocarbonil)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (0,23 g, 0,64 mmol) se disolvió en THF (2 mL) y a esto se añadió reactivo de Burgess (0,30 g, 1,3 mmol). La mezcla se calentó a 150 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O) para dar éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (0,045 g, 0,13 mmol) en forma de un sólido pardo, m/z 343,7 [M + H]⁺.

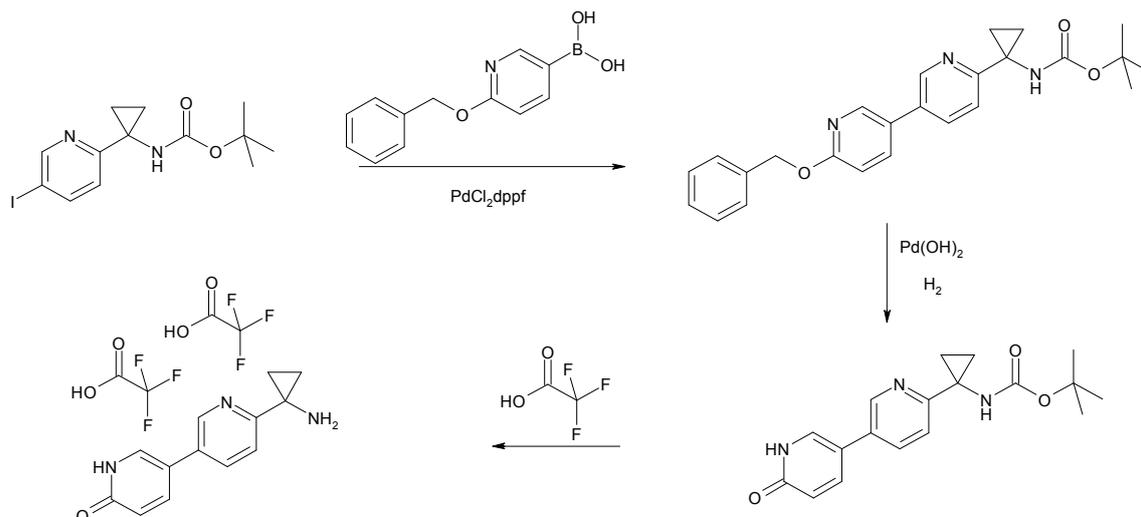
25 A una solución de éster terc.-butílico del ácido {1-[5-(5-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-piridin-2-il]-ciclopropil}-carbámico (40 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (0,2 mL) se le añadió TFA (1 mL). La reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente y TFA en exceso se separaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,041g), m/z 243,6 [M+H]⁺.

Sal del ácido 1-{4-[6-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-fenil}-ciclopropanol-bistrifluoroacético



- 5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (1,5 g, 4,2 mmol) en DME (4 mL) se añadió complejo de PdCl₂(dppf)-diclorometano (0,34 g, 0,42 mmol). La solución se transfirió a un vial de microondas que contenía ácido (4-metoxi-carbonilfenil)-borónico (0,90 g, 5,0 mmol). Luego se añadió K₃PO₄ (1,1 g, 5,4 mmol) seguido de agua (1 mL) y EtOH (1 mL). La reacción se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 min. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para dar éster metílico del ácido 4-[6-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-piridin-3-il]-benzoico (0,75 g, 2,0 mmol) en forma de un sólido amarillo, *m/z* 369,7 [M + H]⁺.
- 10 A una solución de éster metílico del ácido 4-[6-(1-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopropil)-piridin-3-il]-benzoico (0,68 g, 1,8 mmol) en THF (20 mL) se añadió Ti(O*i*-Pr)₄ (0,54 mL, 1,8 mmol). A esta mezcla se añadió, lentamente, EtMgBr (3 M en Et₂O, 1,2 mL, 3,7 mmol) a lo largo de 30 minutos. La reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 1 h. Ti(O*i*-Pr)₄ (1,1 mL, 3,2 mmol) y EtMgBr (3 M en Et₂O, 1,2 mL, 3,7 mmol) se añadieron de nuevo a la solución y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se enfrió bruscamente con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para dar éster *tert*-butílico del ácido (1-{5-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenil]-piridin-2-il}-ciclopropil)-carbámico (0,05 g, 1,4 mmol) en forma de un sólido pardo, *m/z* 367,7 [M + H]⁺.
- 15
- 20 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1-{5-[4-(1-hidroxi-ciclopropil)-fenil]-piridin-2-il}-ciclopropil)-carbámico (50 mg, 0,14 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se le añadió TFA (3 mL). La reacción se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente y TFA en exceso se separaron a presión reducida para dar el compuesto del título (50 mg, 0,14 mmol), *m/z* 267,6 [M+H]⁺.

Sal del ácido 6'-(1-amino-ciclopropil)-1*H*-[3,3']bipiridinil-6-ona-bistrifluoroacético

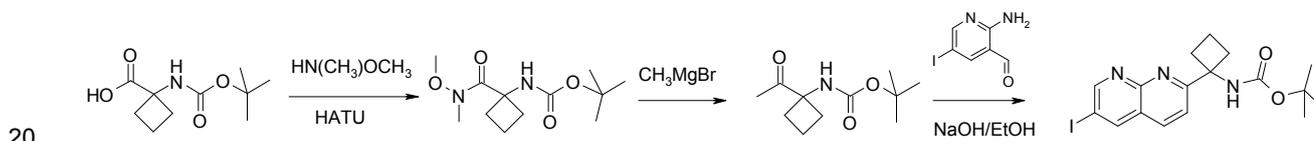


5 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,25 g, 0,69 mmol) en DME (1 mL) se añadió complejo de PdCl₂(dppf)-diclorometano (57 mg, 0,07 mmol). Esta solución se transfirió a un vial de microondas que contenía ácido 2-benciloxipiridina-5-borónico (0,17 g, 0,76 mmol) y K₃PO₄ (1 M, 0,90 mL, 0,90 mmol). Se añadieron agua (0,4 mL) y EtOH (0,3 mL) y la mezcla se calentó en un microondas a 100 °C durante 10 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró para dar éster *tert*-butílico del ácido [1-(6'-benciloxi-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropil]-carbámico (0,24 g, 0,58 mmol) en forma de un sólido pardo, m/z 418,8 [M + H]⁺.

10 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 1-[(6'-benciloxi-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropil]-carbámico (0,20 g, 0,48 mmol) en MeOH (10 mL) se le añadió Pd(OH)₂ (0,2 g). El matraz se purgó con gas H₂ y luego se hizo pasar gas H₂ sobre la solución durante 4 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para dar éster *tert*-butílico del ácido [1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropil]-carbámico (0,16 g, 0,50 mmol), m/z 328,8 [M + H]⁺.

15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(6'-oxo-1',6'-dihidro-[3,3']bipiridinil-6-il)-ciclopropil]-carbámico (0,15 g, 0,44 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) se añadió TFA (1 mL) y la mezcla se dejó agitar a la temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente y TFA en exceso se separaron a presión reducida para dar el compuesto del título (0,23 g, 0,50 mmol).

Éster *tert*-butílico del ácido [1-(6-yodo-[1,8]naftiridin-2-il)-ciclobutil]-carbámico



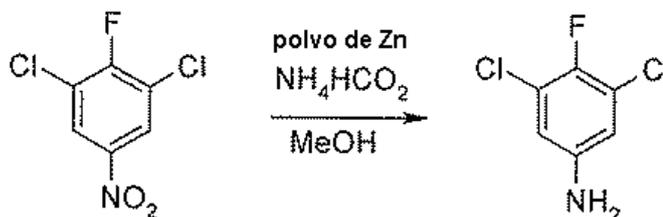
20 Se reunieron ácido Boc-1-aminociclobutano-1-carboxílico (10,0 g, 45,1 mmol), HATU (20,5 g, 54,1 mmol) e hidrocloreuro de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4,93 g, 49,6 mmol) en DMF (100 mL). A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (31,4 mL, 180,3 mmol). La reacción se agitó durante 2 h, se diluyó con EtOAc y se vertió en H₂O. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron a vacío. El sólido resultante se purificó a través de cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50%-heptano) para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclobutil]-carbámico en forma de un sólido blanco (11,5 g, 99%).

30 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoil)-ciclobutil]-carbámico (11,5 g, 44,6 mmol) en THF (150 mL) a 0 °C se añadió lentamente bromuro de metilmagnesio en forma de una solución 3,0 M en éster (37,2 mL, 111 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta 25° C y se agitó durante 24 h, luego se enfrió bruscamente por adición de NH₄Cl saturado acuoso (100 mL). Se añadió EtOAc (200 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera,

se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron para proporcionar un sólido. El sólido se purificó a través de cromatografía de resolución rápida en fase normal sobre gel de sílice (EtOAc al 10-50%-heptano) para proporcionar éster *terc.*-butílico del ácido 1-(acetil-ciclobutil)-carbámico en forma de un sólido blanco (6,02 g, 63%).

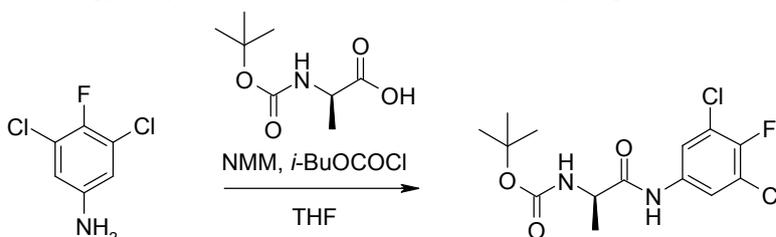
5 Se disolvió NaOH recién molido (0,32 g, 7,9 mmol) en EtOH absoluto (25 mL). A esta solución se añadió éster *terc.*-butílico del ácido (1-acetil-ciclobutil)-carbámico (0,84 g, 3,95 mmol) y 5-yodo-2-aminopiridina-3-carboxaldehído (0,932 g, 3,76 mmol) simultáneamente en forma de una solución en EtOH (25 mL). La reacción se dejó agitar durante 72 h y los componentes volátiles se eliminaron a vacío. Este residuo bruto se diluyó con CH_2Cl_2 , se absorbió sobre SiO_2 mediante la separación de disolvente en vacío y se purificó a través de cromatografía de resolución rápida en SiO_2 (EtOAc al 20-75%-hexano) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,34 g, 84%), $m/z = 366,4$.

3,5-dicloro-4-fluoro-fenilamina:



15 A una solución de 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (71,4 g, 340 mmol) en metanol (1,5 L) se le añadió una solución de formiato de amonio (180,2 g, 2,86 mol) en agua (300 mL). Se le añadió después polvo de cinc (93,4 g, 1,43 mol) en cuatro porciones iguales durante 20 min. La reacción se agitó durante 1 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y el filtrado se concentró a vacío. Se añadieron acetato de etilo (300 mL) y agua (300 mL), y la mezcla se filtró nuevamente a través de tierra diatomácea. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (350 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con 500 mL de salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 56,4 g del compuesto del título como un sólido pardo, m/z 180,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Este material se usó sin ninguna purificación adicional.

Éster *terc.*-butílico del ácido [(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico:

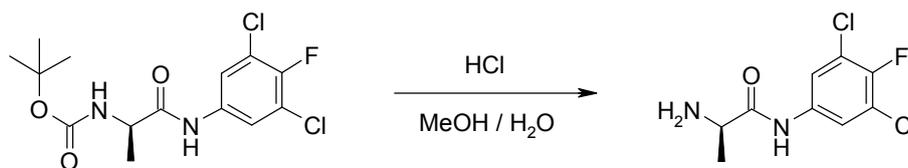


25 A una solución enfriada ($-20\text{ }^\circ\text{C}$) de ácido (*R*)-2-*terc.*-butoxicarbonilamino-propiónico (57,2 g, 302 mmol) en THF anhidro (582 mL) se le añadió *N*-metil-morfolina (34,9 mL, 317 mmol) a un índice tal como para mantener la temperatura interna a $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió entonces cloroformiato de isobutilo (42,0 mL, 317 mmol) durante un período de 20 min y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió luego una solución de 3,5-dicloro-4-fluoro-fenilamina (54,4 g, 302 mmol) en THF (160 mL) durante 40 min. La mezcla de reacción se calentó hasta $20\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró y concentró a vacío. Al aceite resultante se le añadió MeOH (200 mL) y la solución se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color canela, m/z 295,3 $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$. Este material se usó sin purificación adicional.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

35 Éster *terc.*-butílico del ácido [(R)-1-(3-cloro-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico

(R)-2-amino-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propionamida:

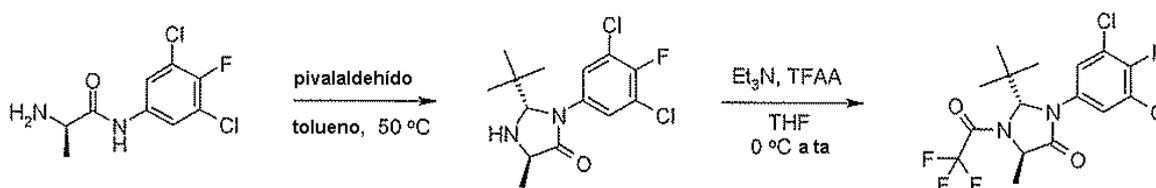


5 A una solución de ácido clorhídrico (12 M, 266 mL, 3,19 mol) en agua (272 mL) y MeOH (135 mL) se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido [(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico bruto (208,6 g, 594 mmol) en MeOH (600 mL) con un embudo de adición durante 30 min. Se añadió entonces CH₂Cl₂ (300 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una porción adicional de HCl (12 M, 100 mL) y se siguió agitando durante otras 20 h. Los disolventes volátiles se eliminaron a vacío y la mezcla acuosa restante se enfrió hasta -15 a -20 °C. Se añadió tolueno (400 mL) seguido de adición de solución de NaOH (50% acuoso, 300 mL), que se añadió a un índice tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 25 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 1 L). Las capas orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar 158,3 g del compuesto del título como un aceite pardo oscuro que se solidifica lentamente en el congelador, *m/z* 251,1 [M+H]⁺. Este material bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

15 (R)-2-amino-N-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-propionamida

(2S,5R)-2-terc-butil-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-imidazolidin-4-ona:

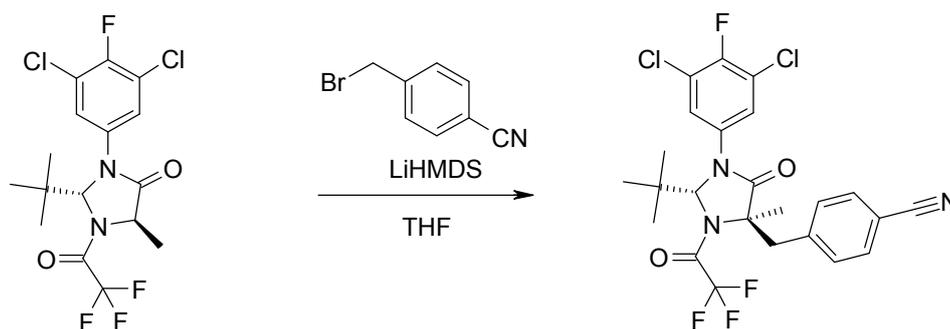


20 A una solución de (R)-2-amino-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propionamida (149,1 g bruta, máx 594 mmol) en tolueno (743 mL), a 40 °C, se le añadió pivaldehído (67,1 mL, 618 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 50 °C durante 22 h y luego todos los componentes volátiles se separaron a vacío para proporcionar un aceite pardo viscoso. Se añadió hexano (500 mL) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y los sólidos se enjuagaron con hexano frío. El filtrado se concentró a vacío y se reprocesó en un modo similar para obtener precipitado adicional. El resto del filtrado se diluyó con hexano hasta que se separó un aceite negro de la solución. La capa en hexano se decantó de este aceite negro y se concentró a vacío. El residuo se redisolvió en éter dietílico caliente (300 mL) y se conservó en el refrigerador durante 1,5 h, tiempo durante el cual se observó un desarrollo de cristales. Los sólidos se filtraron, y el filtrado se reprocesó en un modo similar para obtener cristales adicionales. Todos los sólidos recogidos se combinaron para dar 112,2 g de (2S,5R)-2-terc-butil-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-imidazolidin-4-ona como un sólido de color canela. A una solución de este sólido en tolueno (639 mL), a 0 °C, se le añadió trietilamina (73,5 mL, 527 mmol) en una porción. Se añadió anhídrido trifluoroacético (58,6 mL, 422 mmol) a la mezcla de reacción durante 1 h a un índice tal como para mantener la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se calentó hasta 20 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió luego hasta 10 °C y se añadió agua (1,2 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (1,2 L y luego 0,6 L). Las capas acuosas reunidas se extrajeron con tolueno (0,6 L). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 149,4 g del compuesto del título como un sólido de color canela, *m/z* 456,4 [M+MeCN+H]⁺.

El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

(2S,5R)-2-terc-butil-3-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-imidazolidin-4-ona

40 **4-[(2R,4R)-2-terc-butil-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-5-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-imidazolidin-4-ilmetil]-benzonitrilo:**



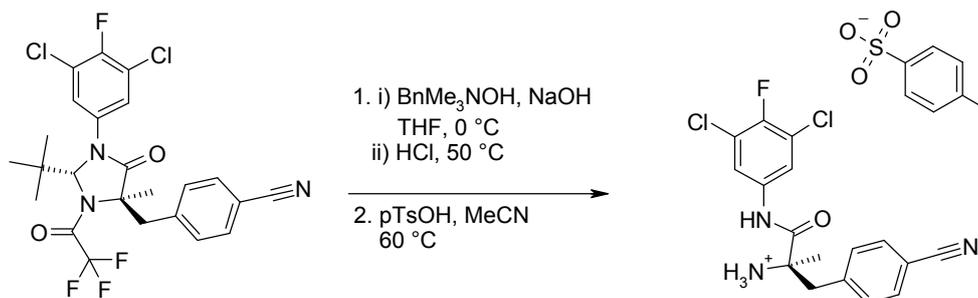
- 5 A una solución de (2S,5R)-2-*tert*-butil-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-imidazolidin-4-ona (158,4 g, 0,382 mol) en THF anhidro (382 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno a -20 °C se le añadió una solución de LiHMDS (1,0 M en THF, 401 mL, 0,401 mol) durante 50 min. La temperatura interna aumentó hasta -5 °C durante el curso de esta adición. Se siguió agitando a esta temperatura durante una hora más. La reacción se enfrió hasta -10 °C y se añadió una solución de bromuro de 4-cianobencilo (78,5 g, 401 mmol) en THF anhidro (400 mL) durante 50 min. La temperatura de reacción había aumentado hasta 0 °C durante el curso de la adición. Se siguió agitando durante 2 h, mientras la reacción se dejó calentar hasta 10 °C. A la mezcla de reacción se le añadieron NH₄Cl saturado acuoso (200 mL), agua (800 mL) y EtOAc (1 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (1 l). Las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar 214,2 g del compuesto del título como un sólido de color canela/pardo, *m/z* 571,3 [M+MeCN+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

- 15 4-[(2S,4R)-3-acetil-2-*tert*.-butil-1-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-4-metil-5-oxo-imidazolidin-4-ilmetil]-benzonitrilo

(2R,5R)-2-*tert*.-butil-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-1-(2,2,2-trifluoro-acetil)-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-imidazolidin-4-ona

Tolueno-4-sulfonato de (R)-2-(4-ciano-fenil)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-1-metil-etil-amonio:



- 20 A una solución de 4-[(2R,4R)-2-*tert*-butil-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-4-metil-5-oxo-3-(2,2,2-trifluoro-acetil)-imidazolidin-4-ilmetil]-benzonitrilo (121,3 g, 228,7 mmol) en THF (457 mL), a 0 °C, se le añadió solución acuosa de BnMe₃NOH (40% en peso en agua, 135,3 mL, 343,1 mmol) durante 30 min, seguidos de NaOH acuoso (50% en peso, 21,5 mL, 407 mmol). Se añadieron ambos reactivos a un índice suficiente para mantener la temperatura interna a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 6,5 h. Se añadió luego solución de HCl (6 N, 234 mL, 1,40 mol) a la mezcla de reacción a un índice suficiente para mantener la temperatura interna por debajo de 15 °C. La reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó a esta temperatura durante 1,5 h. Se eliminó una porción del disolvente (~350 mL) a vacío y se añadió CH₂Cl₂ (300 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución de NaOH (2N) a un índice suficiente como para mantener la temperatura interna por debajo de 20 °C hasta que el pH de la capa acuosa llegó a 14. La mezcla se transfirió a un embudo separado usando CH₂Cl₂ y H₂O para asegurar la transferencia de todo el material sólido. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 500 mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con salmuera (300 mL), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar 83,8 g de un aceite viscoso rojo/negro. Este material se disolvió en MeCN (600 mL) y se calentó hasta 60 °C con agitación. Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (50,1 g, 263 mmol) a la solución, generando la formación de un precipitado. Se añadió más MeCN (200 mL) y la mezcla se filtró para

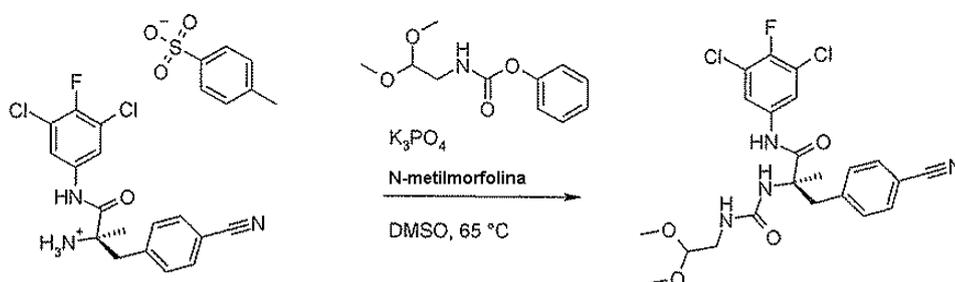
recoger los sólidos. La torta de filtración se lavó con 600 mL de MeCN y se secó para dar 106 g del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 366,6 $[M]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Sal tolueno-4-sulfonato de (R)-1-(3-cloro-5-trifluorometil-fenilcarbamoil)-2-(4-ciano-fenil)-1-metil-etil-amonio

5 Sal tolueno-4-sulfonato de (R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-1-metil-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil-amonio

(R)-3-(4-ciano-fenil)-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-2-metil-propionamida:



10 A una solución de tolueno-4-sulfonato de (R)-2-(4-ciano-fenil)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-1-metil-etil-amonio (87,7 g, 162,9 mmol) y éster fenílico del ácido (2,2-dimetoxi-etil)-carbámico (40,4 g, 179 mmol) en DMSO (162 mL) se le añadió Na_3PO_4 (29,4 g, 179 mmol) y N-metilmorfolina (3,04 mL, 27,7 mmol). La solución se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 6 h. La solución se enfrió hasta 20 °C y se transfirió a un embudo separador con Na_2CO_3 acuoso (3% en peso, 500 mL) y EtOAc (500 mL), formando un sistema trifásico después de agitar. Se separó el fondo de las dos capas. La capa orgánica superior se lavó con NaCl acuoso al 3% (500 mL), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío, manteniendo la temperatura interna inferior a 40 °C. Se añadió una mezcla de heptano y EtOAc (10:1 heptano:EtOAc, 20 mL) y la suspensión resultante se agitó a 22 °C durante 16 h. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con una mezcla 10:1 de heptano/EtOAc (2 x 100 mL) para dar 61,6 g del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 497,7 $[M+H]^+$.

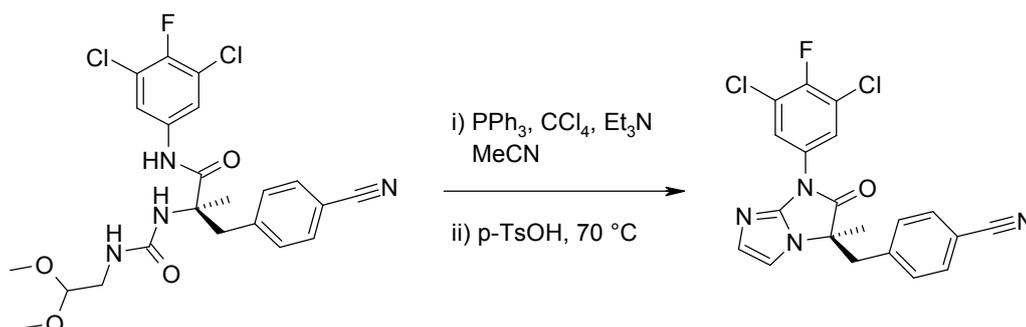
15

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

20 (R)-N-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-(4-ciano-fenil)-2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-2-metil-propionamida

(R)-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-2-[3-(2,2-dimetoxi-etil)-ureido]-2-metil-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionamida

4-[(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-benzonitrilo:



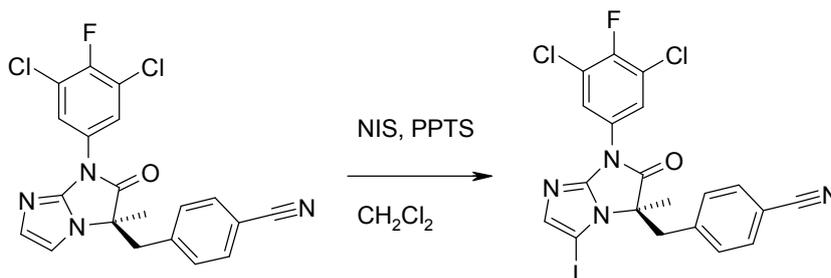
A una suspensión, a temperatura ambiente, de (R)-3-(4-ciano-fenil)-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-2-[3-(2,2-dimetoxi-
 5 etil)-ureido]-2-metil-propionamida (62,6 g, 125,9 mmol), PPh₃ (51,98 g, 198,17 mmol) y Et₃N (29,35 mL, 210,6 mmol)
 en MeCN (250 mL) se le añadió CCl₄ (20,3 mL, 210,6 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 2 h y
 luego se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (37,7 g, 198,2 mmol)
 y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. Los componentes volátiles se evaporaron a vacío, y el residuo se diluyó
 con acetato de isopropilo (i-PrOAc) (500 mL) y agua (500 mL). La capa de agua se separó y la capa orgánica se lavó
 10 con Na₂CO₃ acuoso (5% en peso, 500 mL) y luego NaCl acuoso (3% en peso, 500 mL). La capa orgánica se secó
 sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar un semi-sólido. Se añadió una mezcla de Heptano/i-PrOAc (150 mL,
 80:20 heptano:i-PrOAc) causando la precipitación de un sólido. La suspensión resultante se agitó durante una noche
 y después se filtró. El filtrado se evaporó a vacío para dar un aceite pardo. El aceite se reprocesó usando las mismas
 condiciones 3 veces más. El aceite pardo restante del filtrado se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre
 gel de sílice (EtOAc al 20-50%/hexanos) para dar 48,0 g de los compuestos del título como un sólido blanco, *m/z*
 415,7 [M+H]⁺.

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

4-[(R)-1-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-benzonitrilo

(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona

**4-[(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-
 benzonitrilo:**



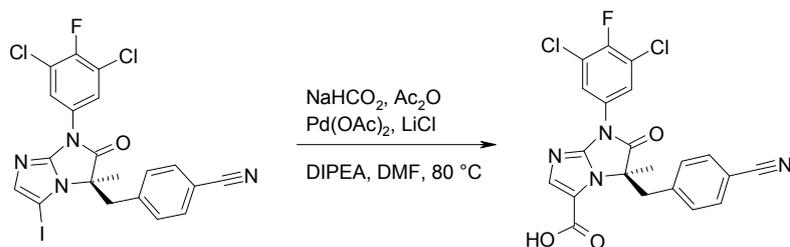
20 Un matraz cubierto con papel de aluminio, que contenía una solución de 4-[(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-2-
 oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-benzonitrilo (48,8 g, 117,5 mmol) en CH₂Cl₂ (900 mL), se
 25 sumergió parcialmente en un baño de agua con hielo. A esta solución se le añadió una mezcla sólida de N-
 yodosuccinimida (29,1 g, 129 mmol) y p-toluenosulfonato de piridinio (2,95 g, 11,7 mmol) en cuatro porciones
 separadas durante un período de 30 min. La reacción se dejó en agitación en el baño de congelación y deshielo
 durante 1 h y luego se retiró el baño. La agitación continuó durante una noche. Se añadió Na₂S₂O₃ saturado, acuoso
 (300 mL) a la reacción y la mezcla se transfirió a un embudo separador, usando CH₂Cl₂ (200 mL) y agua (1 L). Las
 30 capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH₂Cl₂ (2 x 500 mL) y EtOAc (500 mL). Las
 capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. Este
 aceite se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-2,5%/tolueno) para dar 52 g
 del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 541,3 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

35 4-[(R)-1-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-
 benzonitrilo

(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-yodo-3-metil-3-(4-trifluorometoxi-bencil)-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona

**Ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-
 3-carboxílico:**



5 Se suspendieron anhídrido acético (14,0 mL, 148 mmol), formiato de sodio (15,1 g, 222 mmol) y base de Hünig (25,8 mL, 148 mmol) en DMF anhidra (50 mL) en un recipiente de vidrio a presión con tapa a rosca de 1000 mL. Se selló con la tapa roscada y se dejó agitar durante 45 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió una solución de 4-[(R)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-yodo-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-benzonitrilo (40,0 g, 73,9 mmol) en DMF anhidra (200 mL) seguida de Pd(OAc)₂ (830 mg, 3,70 mmol) y LiCl anhidro (9,40 g, 221 mmol). El recipiente se tapó de forma hermética y se dejó agitar a 80 °C durante 20 h. En una campana de extracción bien ventilada, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la tapa roscada se quitó lentamente para la liberación de gas. La reacción se transfirió a un embudo separador que contenía una solución de HCl acuoso (2N, 1 L), usando EtOAc (1L). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con HCl 2N acuoso (1 L). Se extrajo la fase acuosa reunida con EtOAc (2 X 1 L). La fase orgánica combinada se secó con MgSO₄ y se concentró a vacío. Se añadió tolueno al residuo de color oscuro, causando la precipitación de un sólido. El sólido se filtró y se lavó con 1:1 tolueno:hexanos seguido de hexanos. El filtrado se concentró y reprocesó en un modo similar para dar sólidos adicionales. Se obtuvo un total de 29,4 g del compuesto del título como un sólido blanquecino, *m/z*. 459,4 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

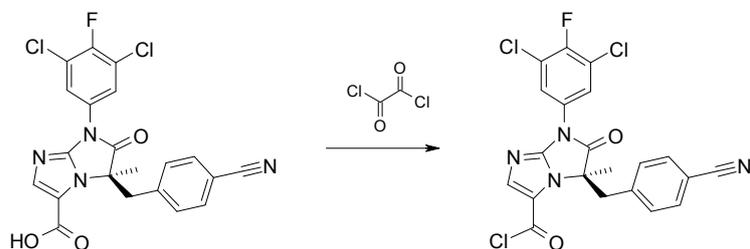
20 Ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico
 Ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

25 Ácido (R)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

Ácido (R)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

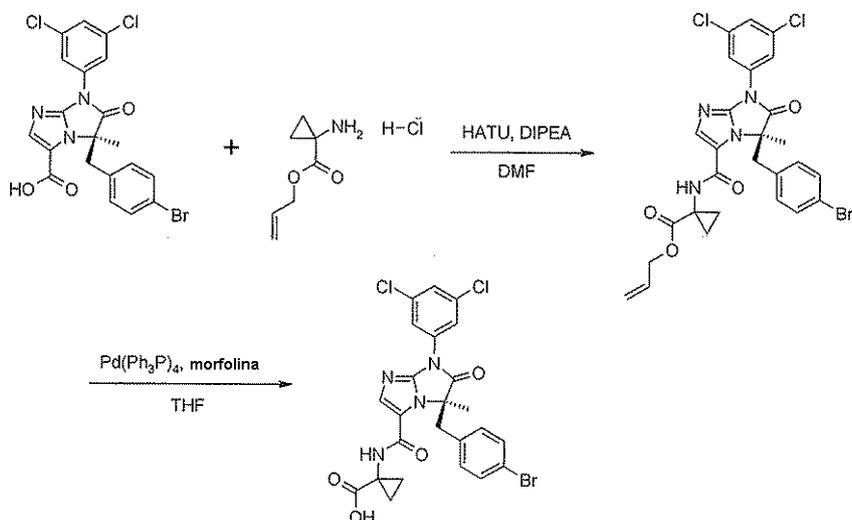
Ácido (R)-7-(3-cloro-5-trifluorometil-fenil)-5-(4-ciano-bencil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

30 **Cloruro de (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonilo**



35 Se disolvió ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (44 g, 95,8 mmol) en CH₂Cl₂ (600 mL). A esta solución se añadió cloruro de oxalilo (16,7 g) seguido de DMF (0,3 mL). Al cabo de 2 h, los componentes volátiles se separaron y el residuo resultante se colocó bajo alto vacío durante 18 h para proporcionar el compuesto del título. El compuesto del título se utilizó sin purificación.

Ácido 1-[[*(R)*-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico



5 A una suspensión de ácido (*R*)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (1,00 g, 2,02 mmol) e hidrocloreto de éster alílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (430 mg, 2,42 mmol) en 6 mL de DMF, a temperatura ambiente, se le añadió diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,06 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Se añadió luego HATU (845 mg, 2,22 mmol) y la mezcla de reacción amarilla, clara se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. La mezcla de reacción se repartió entre 150 mL de acetato de etilo y 50 mL de HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con solución sat. de NaHCO₃, agua (2 veces) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida sobre gel de sílice (EtOAc al 10-30% en hexanos), para proporcionar 1,16 g de éster alílico del ácido 1-[[*(R)*-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (93%) como una espuma incolora.

15 A una solución de éster alílico del ácido 1-[[*(R)*-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (200 mg, 0,32 mmol) en 2 mL de THF se añadió Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol) y morfolina (0,282 mL, 3,24 mmol) en 2 mL de THF se añadió Pd(PPh₃)₄ (19 mg, 0,016 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con 30 mL de EtOAc y se lavó cada vez con 10 mL de solución de HCl al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se aplicó a un cartucho precargado de SiliaBond Carbonate (2 g, 0,7 mmol/g, Silicycle). La columna se eluyó con 30 mL de MeOH al 10% en CH₂Cl₂, seguido de 200 mL de 0,1:1:9 TFA/MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 142 mg (76%) del compuesto del título en forma de una espuma incolora, *m/z* 579,4 [M + 1]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

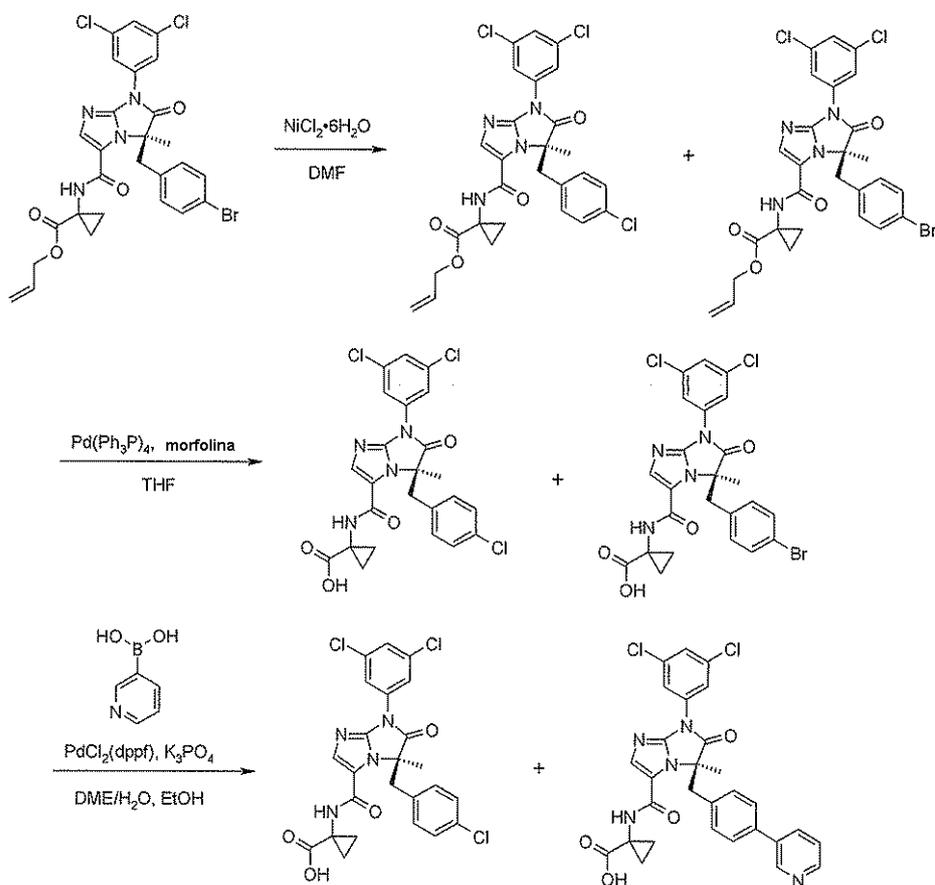
Ácido 1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometil-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico

25 Ácido 1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico

Ácido 1-[[*(R)*-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico

30 Ácido 1-[[*(R)*-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico

Ácido 1-[(R)-5-(4-cloro-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino}-ciclopropanocarboxílico



5 Se cargó un vial para microondas con éster alílico del ácido 1-[(R)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino}-ciclopropanocarboxílico (400 mg, 0,647 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (231 mg, 1,22 mmol) y 1,5 mL de DMF. El vial se selló y calentó en el microondas a 170 °C durante 40 min y luego durante 1 h. La mezcla de reacción bruta se diluyó con 30 mL de EtOAc y 15 mL de agua (los sólidos no fueron solubles). La fase acuosa se extrajo con 10 mL de EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución de NaCl al 5% (2×15 mL) y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron para proporcionar 299 mg de un aceite verde turbio aislado como una mezcla ~1:1 del bromuro de arilo y del cloruro de arilo.

15 A una solución de los ésteres alílicos brutos (299 mg, ~0,25 mmol) y morfolina (0,436 mL, 5,0 mmol) en 3 mL de THF se le añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (29 mg, 0,0259 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con 30 mL de EtOAc y se lavó cada vez con 10 mL de solución de HCl al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se aisló como una mezcla ~1:1 de ácidos de cloro a bromo y se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

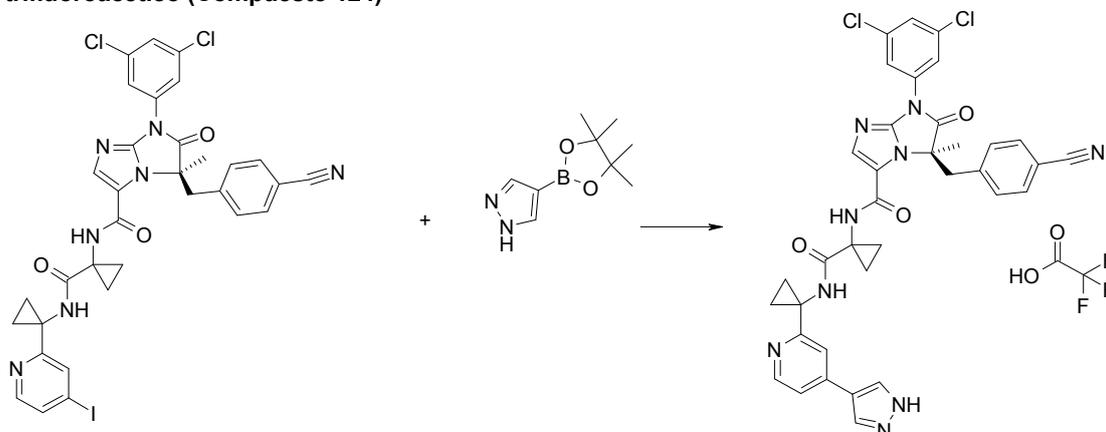
20 La mezcla ácida bromo/cloro bruta (~0,25 mmol) se concentró en un vial para microondas. A esta mezcla se le añadió ácido 3-piridil-borónico (45 mg, 0,37 mmol), complejo de $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ -diclorometano (20 mg, 0,024 mmol), 4 mL de DME/ H_2O /EtOH (7/3/2) y solución de K_3PO_4 acuosa (0,73 mL, 1 M, 0,73 mmol). El vial se selló y calentó en el microondas a 100 °C durante 15 min, seguido de calentamiento a 130 °C durante otros 30 min. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un tapón de gel de sílice, lavando con 10 mL de MeOH y se concentró. El residuo se diluyó con 30 mL de EtOAc y se lavó cada vez con 10 mL de solución de HCl al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El aceite bruto se disolvió en DMSO/ CH_3CN / H_2O (1:2:1, 1,2 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa (40-95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, TFA al 0,1%). La concentración de las fracciones de producto proporcionó 52 mg (~40%) de ácido 1-[(R)-5-(4-cloro-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino}-ciclopropano-carboxílico.

25

Síntesis de los compuestos finales:

Ejemplo 1. (1-[1-[4-(1H-pirazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico sal del ácido trifluoroacético (Compuesto 124)

5



{1-[1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil-carbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (40 mg, 0,052 mmol) se disolvió en DME (1,0 mL) y se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂:diclorometano (4 mg, 0,005 mmol). Esta solución se añadió a un tubo de reacción de microondas que contenía 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (15 mg, 0,08 mmol) y solución de K₃PO₄ 1 M (0,06 mL, 0,06 mmol), agua (0,4 mL) y EtOH (0,3 mL). El tubo de reacción se selló y se calentó en un microondas a 100°C durante 10 minutos. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, lavando con metanol al 10% en CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). El filtrado se concentró y el sólido resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 23 mg del compuesto del título, *m/z* 706,3.

10

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando los productos intermedios apropiados:

Compuesto	<i>m/z</i>
1	738.9
2	750.6
3	785.7
8	797.8
9	706,3
11	724.6
12	783.8
13	778.7
14	778.8
16	774.4
18	749.7
20	809.6
21	740.8
23	813.8
25	803.9

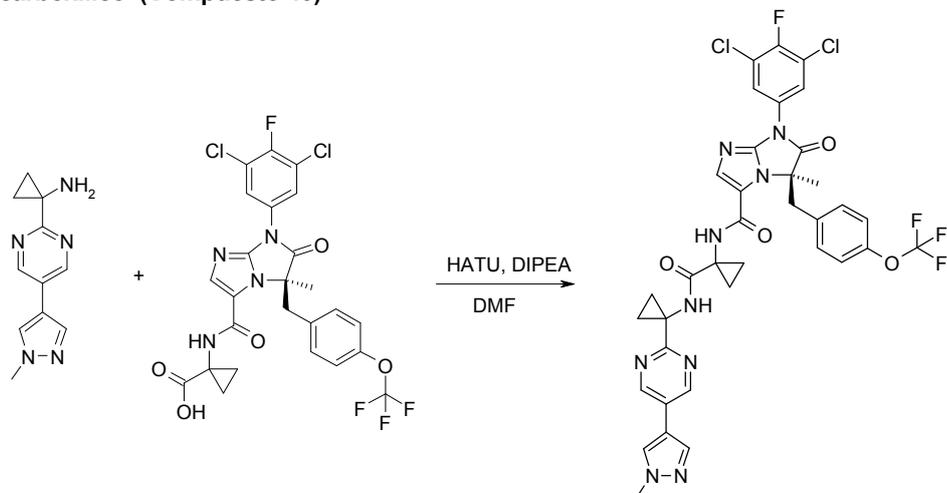
ES 2 446 352 T3

27	750.8
31	739.6
32	765.7
33	725.7
34	751.4
38	764.8
39	824.8
41	824.8
43	765.8
52	760,3
53	758,3
54	731,3
55	735,3
56	787,3
57	731,3
58	735,3
59	773,3
60	734.3
61	753,2
62	731,3
63	735,3
64	712.8
65	753.4
6	759.7
67	706.7
68	735.7
69	735.7
70	777.7
71	742.7
72	777.9
73	775.9
74	760.9
95	769.8
96	765.6
99	783.7
100	764.7
101	766.7
109	766.8
110	825.6
111	753.7

ES 2 446 352 T3

112	750.7
114	779.7
115	813.6
123	752.8
126	773.4
127	707,2
128	719,3
129	706,3
130	750.3
131	759,3
132	795,3
133	809,3
134	794,3
135	732,3
136	746,3
137	741,3
138	795,3
139	773,3
140	809,3
141	794,3
142	732,3
143	746,3
144	823,3
146	756,3
147	755.3
148	730,3
149	720,3
156	752.8
157	752.6
158	812.7
160	753.4

Ejemplo 2. (1-[1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil)-amida del ácido (R)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (Compuesto 40)



5

A una solución de ácido 1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (130 mg, 0,22 mmol) e hidrocloreuro de 1-[5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilamina (75 mg, 0,26 mmol) en DMF (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (0,15 mL, 0,87 mmol) y HATU (990 mg, 0,24 mmol). Al cabo de 1 h, la mezcla de reacción se purificó mediante MPLC de fase inversa (C18, 30 g, fase móvil: CH₃CN (TFA al 0,1%), agua (TFA al 0,1%), gradiente: 70% de agua a 10% de agua). Las fracciones puras se reunieron y se concentraron en vacío para separar la mayor parte del CH₃CN y luego se repartieron entre 50 mL de CH₂Cl₂, 20 mL de agua y 10 mL de solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 146 mg del compuesto del título en forma de una espuma blanca, *m/z* = 798,8.

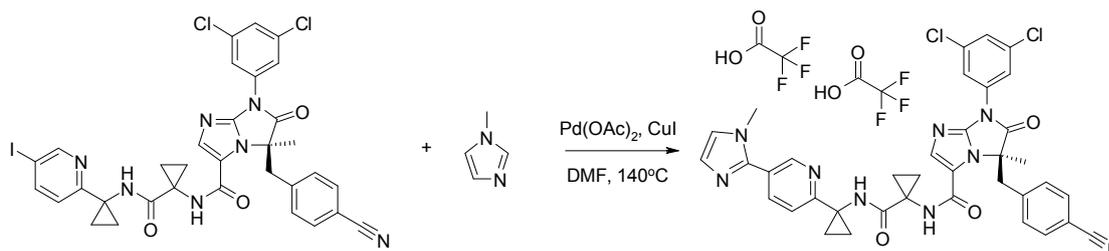
15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando los productos intermedios apropiados:

Compuesto	M/z
4	798.8
10	789.7
15	779.7
19	788.6
24	807.8
26	763.9
29	768.7
35	739.6
36	753.7
37	765.6
42	784.7
51	754.8
75	775.5
76	729.7
77	729.7
81	707.7
82	706.6

83	706.6
86	810.8
89	824.8
97	807.6
98	748,6
102	790.8
103	792.8
105	751.8
108	810.6
113	738.8
116	812.7
122	726
150	811.7

Ejemplo 3. (1-{1-[5-(1-metil-1*H*-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-ciclopropil-carbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico sal del ácido bistrifluoroacético (Compuesto 80)

5



10

{1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil-carbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (50 mg, 0,07 mmol), 1-metil-1*H*-imidazol (10,3 μ L, 0,13 mmol), Pd(OAc)₂ (2,9 mg, 0,013 mmol) y CuI (24,8 mg, 0,13 mmol) se mezclaron juntos en un tubo de microondas y luego se añadió DMF (0,5 mL). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 15 min y, después, la reacción se calentó a 140 °C durante 24 h. La reacción se diluyó con 10 mL de MeOH y se filtró a través una almohadilla de sílice. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (18 mg, 0,025 mmol, 38%) en forma de un semi-sólido, $m/z = 720,7 [M + H]^+$.

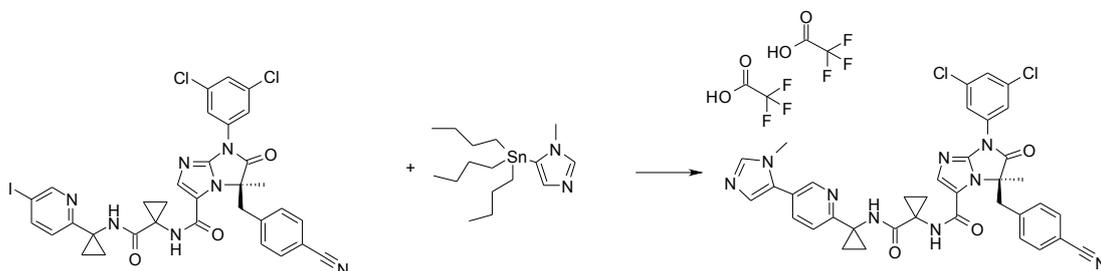
15

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando los productos intermedios apropiados:

Compuesto	M/z
79	706.6
94	735.8

Ejemplo 4. (1-{1-[5-(3-metil-3*H*-imidazol-4-il)-piridin-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico sal del ácido bistrifluoroacético (Compuesto 84)

5

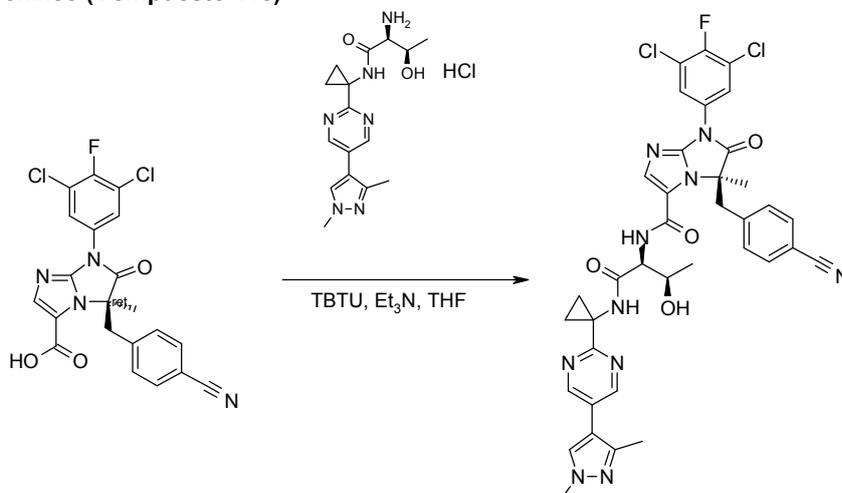


10 {1-[1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo-[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (50 mg, 0,07 mmol), 1-metil-5-tributylestannanil-1*H*-imidazol (48 mg, 0,13 mmol) y THF (2 mL) se reunieron y se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Luego se añadió complejo de Pd(dppf)Cl₂-diclorometano (11 mg, 0,013 mmol) a la solución y la desgasificación continuó durante 10 minutos. La reacción se calentó luego a 80°C. Después de 18 h, el disolvente se evaporó. El residuo sólido se disolvió en DMSO (1 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando 36 mg del compuesto del título como un sólido blanco, $m/z = 720,7 [M + H]^+$.

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando los productos intermedios apropiados:

Compuesto	M/z
22	735.8
85	777.7
91	723.6
92	723.7

20 **Ejemplo 5. ((1*S*,2*R*)-1-{1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-2-hidroxi-propil)-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (Compuesto 145)**



A un matraz se añadió ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (0,80 g, 2,18 mmol), TBTU (0,73 g, 2,28 mmol) y Et₃N (0,91 mL, 6,54 mmol) y

ES 2 446 352 T3

THF (10 mL). La mezcla se dejó agitar a TA durante 30 min. La mezcla se transfirió a un matraz separado que contenía hidrocloreuro de (2S,3R)-2-amino-*N*-{1-[5-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-pirimidin-2-il]-ciclopropil}-3-hidroxi-butiramida (1,0 g, 2,18 mmol) en THF (30 mL). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 1,45 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco, después de la separación del disolvente, $m/z = 771,8 [M + H]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando los productos intermedios apropiados:

Compuesto	m/z
5	727.8
6	757.9
7	816.8
17	865.6
28	785.9
30	755.7
44	713.8
45	743.8
46	772.8
47	802.8
48	852.8
49	812.8
50	753.8
78	754.6
87	752.8
88	726,7
90	753.7
93	712,7
104	815.8
106	753.8
107	726.8
117	741.8
118	800.8
119	771.8
120	830.8
121	758.7
125	843.7
151	770.7
152	756.7
153	801.9
154	756.7
155	770.8

159

760,7

DESCRIPCIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

- 5 Las propiedades biológicas de compuestos representativos de la fórmula I se investigaron mediante el protocolo experimental que se describe a continuación.

Ensayo para determinar la inhibición de unión de LFA-1 a ICAM-1

- 10 Propósito del ensayo:

Este protocolo de ensayo está diseñado para estudiar el antagonismo directo, por un compuesto de ensayo, de la interacción de ICAM-1 con la Leucointegrina CD18/CD11a (LFA-1).

- 15 Descripción del protocolo de ensayo:

El ensayo molecular de LFA-1/biotina-sICAM-1 mide la capacidad de compuestos de ensayo de inhibir la unión de LFA-1 a sICAM biotinilada, utilizando la tecnología AlphaScreen (Ref: Wilson, J, Rossi, CP, Carboni, S, Fremaux, C, Perrin, D, Soto, C, Kosco-Vilbois, M, y Scheer, A: A Homogeneous 384-Well High-Throughput Binding Assay for a TNF Receptor Using Alphascreen Technology. J Biomol Screen 2003;8:522-532) que utiliza perlas de aceptor AlphaLISA conjugadas a TS2/4(anti-LFA-1)-custom y perlas de donante revestidas con estreptavidina de PerkinElmer. El ensayo se realizó en OptiPlates-384 blancas en un volumen de 60 µL utilizando tampón de ensayo (PBS de Dulbecco que contiene calcio y magnesio, MgCl₂ 2 mM, PMSF 0,1 mM, BSA al 0,1%, pH 7,1). A cada pocillo se añadió biotina-sICAM, seguido de LFA-1 purificado (en tampón de trietilamina 50 mM, NaCl 150 mM, beta-octilglucósido al 1%, MgCl₂ 2 mM neutralizado hasta pH con Tris-HCl 1 M, pH 7,5). Para el ensayo del compuesto, éste se añadió en una cantidad de 5 uL a lo anterior en una cantidad de 25 uL. LFA-1 y biotina-sICAM-1 se utilizaron a concentraciones que proporcionaran una relación de señal a fondo de 8-10. La concentración más elevada de compuesto era 1 µM en DMSO al 1%. Los controles positivos eran pocillos sin compuesto que contenía LFA-1, mientras que las muestras en blanco eran pocillos tanto sin compuesto como LFA-1. Las placas se mezclaron e incubaron a 37°C durante 90 minutos. A esto le siguió la adición de 15 µL/pocillo de perlas de aceptor conjugadas con TS2/4, diluidas en PBS que contenía BSA al 0,1% para una concentración final de 10 µg/mL. Las placas se mezclaron e incubaron en la oscuridad durante 30 minutos a la temperatura ambiente, seguido de la adición de 15 µL/pocillo de perlas de donante revestidas con estreptavidina, diluidas en PBS que contenía BSA al 0,1% a una concentración final de 15 µg/mL. Las placas se mezclaron e incubaron en la oscuridad durante 60 minutos a la temperatura ambiente y luego se leyeron en un lector EnVision Multilabel Reader utilizando el protocolo OptiPlate AlphaScreen de 384 pocillos.

Los compuestos preparados en los ejemplos de arriba se ensayaron en este ensayo y se halló que cada uno tiene una CI₅₀ < 1 µM. En la tabla que figura a continuación se proporcionan datos de este ensayo:

40

Com-puesto n°	Alpha-screen CI ₅₀ (nM)	Compuesto n°	Alphascreen CI ₅₀ (nM)	Compuesto n°	Alphascreen CI ₅₀ (nM)
1	0,88	47	1,2	112	0,54
2	1,1	49	1,3	115	1,8
4	1,5	50	1,3	116	1,3
5	1,2	51	1,2	117	0,58
6	0,44	52	0,72	118	0,86
7	1,4	54	0,53	119	0,85
8	1,3	56	0,67	120	0
10	1	58	0,71	121	1,1
11	1,2	60	0,96	123	1,4
12	1,1	61	1	125	0
13	1,8	62	1,1	127	0,34
14	1,1	64	0,61	129	0,22
15	1,6	65	0,53	131	0,99
16	1	6	1,3	132	0,72
18	1,4	68	0,6	133	1,5
20	1,5	69	0,99	134	0,64
21	0,51	70	0,8	135	0,64
23	0,8	72	0,83	136	0,56

ES 2 446 352 T3

27	1,5	75	1,2	138	0.64
28	2,9	78	1,2	141	0.53
30	0.61	87	1,9	142	1.7
31	0,51	88	0,89	143	1,9
32	1,4	89	0,58	145	0
33	0,57	90	0,28	146	1,6
34	1	93	0,7	149	0.33
35	0,48	96	0,97	150	0.68
37	0,89	100	1.3	151	1,2
38	1.7	101	1,1	152	1,1
39	1,8	103	1.3	153	0,93
40	1.7	104	1,2	154	0.76
41	1,2	105	0.68	155	0,56
42	1.3	106	1,1	156	0.77
43	0,62	108	1,1	157	0,91
44	0.53	109	1,4	158	1.3
45	0,38	110	0,65	159	0,44
46	0.77	111	1,6	160	0.59

Ensayo para determinar la inhibición de la producción de IL-2 en sangre completa

Propósito del ensayo:

5 Este protocolo de ensayo está diseñado para estudiar el antagonismo funcional, por un compuesto de ensayo, de la interacción de ICAM-1 con la Leucointegrina CD18/CD11a (LFA-1).

Descripción del protocolo de ensayo:

10 Los compuestos se evaluaron en cuanto a su capacidad de inhibir la producción de IL-2 por parte de células presentes en sangre entera humana heparinizada, recientemente extraída, después de la estimulación ex vivo mediante la enterotoxina B de estafilococos (SEB - siglas en inglés). Los compuestos se diluyeron en suero AB humano hasta 11 veces su concentración de ensayo final. Tras la dilución adicional para las curvas de
15 concentración-respuesta en suero AB humano que contenía DMSO al 1,12%, se añadió a los compuestos sangre entera humana. Tras incubación durante 30 minutos de sangre y compuesto, se añadió entonces SEB para proporcionar una concentración final de 600 ng/mL de SEB y una concentración final de DMSO de 0,1%. Después de incubación durante una noche (incubadora de CO₂ humidificada a 37 °C), se tomaron muestras de plasma y se
20 analizaron en cuanto a la presencia de IL-2 utilizando un protocolo de electroquimioluminiscencia. Para este ensayo se emplearon un anticuerpo de IL-2 anti-humano biotinilado (R&D Systems BAF202), un anticuerpo monoclonal de IL-2 anti-humano marcado con MSD Sulfo-TAG (MSD R91AN-2) (R&D Systems MAB602) y placas patrón de avidina MSD para medir la IL-2 en muestras de plasma.

25 Compuestos representativos, preparados en los ejemplos de arriba, se ensayaron en este ensayo y se halló que la mayoría tiene una CI₅₀ < 10 µM.

Ensayo para determinar la estabilidad metabólica por parte de microsomas del hígado humano

Propósito del ensayo:

30 Este protocolo de ensayo está diseñado para estudiar la estabilidad de un compuesto de ensayo frente a la oxidación metabólica por parte de microsomas del hígado humano.

Descripción del protocolo de ensayo:

35 Los compuestos se incubaron en microsomas del hígado humano para estimar la t_{1/2} de desaparición del compuesto parental. El ensayo se realizó en tampón fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4 y NADPH 2,5 mM. Los compuestos se ensayaron a una concentración final del ensayo de 1 µM. La concentración de proteínas era 1 mg/mL. La reacción se pre-incubó a 37 °C durante 5 min, y las reacciones metabólicas se iniciaron mediante la adición de NADPH. Se separaron partes alícuotas a los 0, 5 y 30 minutos y se precipitaron con un patrón interno que contenía acetonitrilo.
40 Las muestras se filtraron a través de placas de filtro de fibra de vidrio de 0,25 mm y el material sobrenadante se analizó mediante LC/MS/MS. El porcentaje de pérdida del compuesto parental se calculó a partir de la relación área pico (compuesto/patrón interno) en cada instante en comparación con la relación área pico de la muestra de minuto cero para determinar la t_{1/2} en minutos. La semivida en minutos utilizando 1 mg de proteína microsomal se convirtió

en el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) mediante el aumento en escala de los datos para mg de proteína microsomal/g de hígado y para g de hígado/kg de peso corporal utilizando lo siguiente:

$$CL_{int} \text{ (en mL/min/kg)} = 0,693/T_{1/2} * mL/1 \text{ mg} * 45 \text{ mg LM/g de hígado} * 25,7 \text{ g de hígado/kg en peso.}$$

5 CL_{int} se aumentó luego en escala para estimar un aclaramiento del cuerpo completo utilizando el modelo, bien agitado, utilizando lo siguiente:

$$CL_H \text{ (en mL/min/kg)} = Q_H * CL_{int} / (Q_H + CL_{int})$$

en que Q_H es el flujo de sangre hepático, 20,7 mL/min/kg en un ser humano. CL_H se puede entonces expresar como un porcentaje de Q_H (% de Q_H).

10 Compuestos representativos hechos en los ejemplos anteriores se testaron en este ensayo y se halló que la mayoría de los compuestos se metabolizaban a una tasa de baja a moderada de <75% de Q_H.

DESCRIPCIÓN DE USO TERAPÉUTICO

15 Las nuevas moléculas pequeñas de fórmula I provistas por la invención inhiben la agregación homotípica dependiente de ICAM-1/LFA-1 de linfocitos humanos y adherencia de linfocitos humanos a ICAM-1. Estos compuestos tienen utilidad terapéutica en la modulación de la activación/proliferación de células inmunitarias, p. ej., como inhibidores competitivos de reacciones de unión intercelular ligando/receptor que implican CAMs y Leucointegrinas. Para ser más específicos, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar
20 determinadas afecciones inflamatorias que incluyen afecciones provocadas por una respuesta del sistema inmunitario específico en un mamífero (p. ej., asma, psoriasis, rechazo de trasplante de órgano/tejido, reacciones injerto frente a hospedante y enfermedades autoinmunitarias que incluyen síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, diabetes mellitus insulino-dependiente, uveítis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y lupus eritematoso sistémico) y afecciones provocadas por una respuesta del sistema inmunitario no específico en un mamífero (p. ej.,
25 síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque, toxicidad por oxígeno, síndrome de lesiones multiorgánicas secundario a septicemia, síndrome de lesiones multiorgánicas secundario a traumatismo, lesión por reperfusión de tejido debida a bypass cardiopulmonar, infarto de miocardio, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, accidente cerebrovascular, lesión térmica, hemodiálisis, leucaféresis, enterocolitis necrotizante y síndrome asociado a la transfusión de granulocitos). Preferiblemente, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar psoriasis y esclerosis múltiple.

35 Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso como un medicamento y, en un aspecto particular, para uso como un medicamento para el tratamiento de la inflamación o de una afección inflamatoria. En otro aspecto particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso como medicamento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones mencionadas en el párrafo anterior. En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades o afecciones mencionadas en el párrafo anterior.

40 Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la provisión de un método para el tratamiento o la profilaxis de las afecciones anteriormente mencionadas a través de la administración de cantidades terapéuticas o profilácticas de uno o más compuestos de la fórmula I.

45 De acuerdo con el método provisto por la invención, los nuevos compuestos de fórmula I se pueden administrar para fines profilácticos o terapéuticos, o bien solos o combinados con otros agentes inmunosupresores o antiinflamatorios. Cuando se proveen para profilaxis, el o los compuestos inmunosupresores se proveen antes de cualquier respuesta o síntoma inflamatorio (por ejemplo, antes, durante o brevemente después del tiempo de relapso en la esclerosis múltiple). La administración profiláctica de un compuesto de fórmula I sirve para prevenir o atenuar cualquier respuesta inflamatoria subsiguiente (como, por ejemplo, un relapso en la esclerosis múltiple). La
50 administración terapéutica de un compuesto de la fórmula I sirve para atenuar cualquier inflamación real (como, por ejemplo, un relapso en la esclerosis múltiple). Por lo tanto, de acuerdo con la invención, un compuesto de la fórmula I se puede administrar o bien antes del inicio de la inflamación (como para suprimir la inflamación anticipada) o después del comienzo de la inflamación.

55 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden, de acuerdo con la invención, administrarse en dosis únicas o divididas mediante las vías oral, parenteral o tópica. Una dosis oral adecuada para un compuesto de fórmula I estaría en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a 10 g por día, preferiblemente en el intervalo de 1 mg a 100 mg por día. En las formulaciones parenterales, una unidad de dosis adecuada puede contener de 0,1 a 250 mg de dichos compuestos, mientras que para la administración tópica se prefieren las formas farmacéuticas que contienen
60 de 0,01% a 1% del ingrediente activo. Se ha de entender, no obstante, que la administración de la dosis variará de un paciente a otro y que la dosis para un paciente particular dependerá del juicio del médico, quien hará uso de criterios para determinar una dosis adecuada según el tamaño y la afección del paciente, como también la respuesta del paciente al fármaco.

5 Cuando los compuestos de la presente invención se administren por vía oral, se pueden administrar como medicamentos en forma de preparaciones farmacéuticas que los contengan en asociación con un material vehículo farmacéuticamente compatible. Dicho material vehículo puede ser un material vehículo inerte orgánico o inorgánico para la administración oral. Ejemplos de dichos materiales vehículo son agua, gelatina, talco, almidón, estearato de magnesio, goma arábiga, aceites vegetales, polialquilenglicoles, vaselina y similares.

10 Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de la manera convencional y las formas de dosificación finales pueden ser formas de dosificación sólidas, por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas y similares, o formas de dosificación líquidas, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones y similares. Las preparaciones farmacéuticas se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización. Asimismo, las preparaciones farmacéuticas pueden contener adyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizadores, emulsionantes, mejoradores del sabor, agentes humectantes, tampones, sales para variar la presión osmótica y similares. El material excipiente sólido que se puede usar incluye, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, 15 celulosa metilica, celulosa microcristalina, talco, sílice, fosfato de calcio dibásico y polímeros de gran masa molecular (tales como el polietilenglicol).

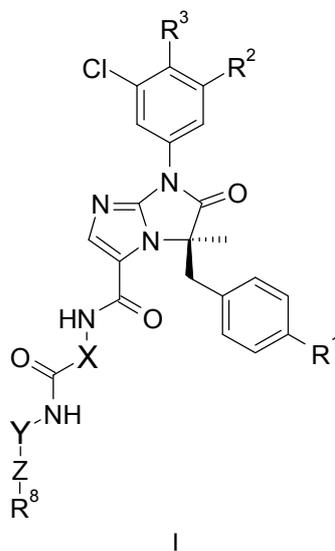
20 Para uso parenteral, un compuesto de la fórmula I se puede administrar en disolución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa en un aceite farmacéuticamente aceptable o una mezcla de líquidos, que puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, conservantes, tampones u otros solutos para tornar la disolución isotónica con la sangre, agentes espesantes, agentes de suspensión u otros aditivos farmacéuticamente aceptables. Aditivos de este tipo incluyen, por ejemplo, tampones tartrato, citrato y acetato, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, quelantes (tales como EDTA), antioxidantes (tales como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y ácido ascórbico), 25 polímeros de gran peso molecular (tales como óxidos de polietileno líquidos) para regular la viscosidad y derivados del polietileno de anhídridos de sorbitol. Si es necesario, también se pueden añadir conservantes, tales como ácido benzoico, metilparabén o propilparabén, cloruro de benzalconio y otros compuestos de amonio cuaternario.

30 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar como disoluciones de aplicación nasal y pueden contener, además de los compuestos de esta invención, tampones adecuados, ajustadores del tono, conservantes microbianos, antioxidantes y aumentadores de la viscosidad en un vehículo acuoso. Ejemplos de agentes utilizados para aumentar la viscosidad son poli(alcohol vinílico), derivados de celulosa, polivinilpirrolidona, polisorbatos o glicerina. Conservantes microbianos añadidos pueden incluir cloruro de benzalconio, tiomerosal, clorobutanol o alcohol feniletílico.

35 Además, los compuestos provistos por la invención se pueden administrar en forma tópica o como supositorios.

REIVINDICACIONES

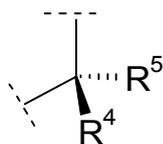
1. Un compuesto de fórmula I:



5

en donde:

- 10 R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -CF₃, halógeno, heteroarilo, opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃, y fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;
 R² es -Cl o -CF₃;
 R³ es H o halógeno;
 X es un grupo



en la que

15

R⁴ se selecciona de:

- (A) -H;
 (B) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 20 a) cicloalquilo C₃₋₆;
 b) -OR⁹;
 c) -NR⁹R¹⁰;
 d) -SOR⁹;
 e) -SO₂R⁹;
 f) -C(O)NR⁹R¹⁰;
 25 g) -C(O)OR⁹;
 h) heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;
 i) heterociclilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃; y
 j) fenilo, opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

(C) cicloalquilo C₃₋₆;

30 (D) heteroarilo; y

(E) fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁹, -CN o -CF₃;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₃; o

35 R⁴ y R⁵, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado con 3-7 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃;

Y es un grupo



en la que

- 40 R⁶ es H o alquilo C₁₋₃;
 R⁷ es H o alquilo C₁₋₃; o

R^6 y R^7 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado con 3-7 átomos de carbono, en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃-;

Z es arilo o heteroarilo;

5 R^8 se selecciona de:

(A) arilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

(a) alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ o -NR⁹SO₂R¹⁰;

(b) cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con -OR⁹ o -NR⁹R¹⁰;

(c) -OR⁹;

10 (d) halógeno;

(e) -C(O)NR⁹R¹⁰;

(f) -SO₂NR⁹R¹⁰;

(g) -NR⁹(CO)R¹⁰;

(h) -SO₂R⁹;

15 (i) -NR⁹R¹⁰;

(j) -CN;

(k) -C(O)OR⁹;

(l) -NR⁹SO₂R¹⁰; y

(m) -C(O)R⁹;

20 (B) heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

(a) alquilo C₁₋₃, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰ o halógeno;

(b) cicloalquilo C₃₋₇, opcionalmente sustituido con -OR⁹, -NR⁹R¹⁰;

(c) -OR⁹;

(d) halógeno;

25 (e) -C(O)NR⁹R¹⁰;

(f) -SO₂NR⁹R¹⁰;

(g) -NR⁹(CO)R¹⁰;

(h) -SO₂R⁹;

(i) -NR⁹R¹⁰; y

30 (j) -CN;

R^9 se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₇;

R^{10} se selecciona de H, alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₇;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

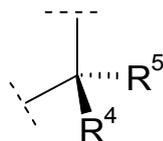
35 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R^1 se selecciona de -CN, -OCF₃, -Br, -Cl o -CF₃;

R^2 es -Cl o -CF₃;

R^3 es -F o H;

40 X es un grupo



en la que

R^4 se selecciona de:

45 (A) alquilo C₁₋₂, opcionalmente sustituido con -OH;

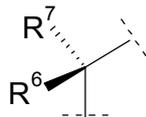
(B) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo; y

(C) (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilo;

R^5 es H o -CH₃; o

R^4 y R^5 , junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo



50 en la que

R^6 es H o -CH₃;

R^7 es H o -CH₃; o

R^6 y R^7 , junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;

55 Z se selecciona de:

(A) piridinilo;

(B) pirimidinilo;

(C) naftiridinilo;

(D) piridazinilo; y

(E) oxadiazolilo;

R⁹ se selecciona de:

(A) fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

- 5 (a) -OR⁹;
 (b) -CH₂OR⁹;
 (c) -C(O)OH;
 (d) -C(O)NR⁹R¹⁰;
 (e) -SO₂CH₃;
 10 (f) -NHSO₂CH₃;
 (g) -SO₂NR⁹R¹⁰;
 (h) -F;
 (i) -NHC(O)CH₃;
 (j) -CH₂NHSO₂CH₃;
 15 (k) -C(O)CH₃;
 (l) -Cl;
 (m) -CN;
 (n) -CH₃;
 (o) -CH₂N(CH₃)₂; y
 20 (p) 1-hidrox ciclopropilo;

(B) piridinilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃, -CH₂OH, -NH₂, -OH, -Cl, -F, -CN, -CF₃ o ciclopropilo;

(C) 1H-pirazolilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con -CH₃ o ciclopropilo;

(D) pirimidinilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

25 (E) isoxazolilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(F) imidazo[1,2-a]piridinilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(G) 1H-pirrol[2,3-b]piridinilo;

(H) tiazolilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃ o -Cl;

(I) oxadiazolilo, opcionalmente sustituido con ciclopropilo;

30 (J) furanilo;

(K) quinolinilo;

(L) 1H-imidazolilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(M) 1H-triazolilo;

(N) 1H-pirrolilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

35 (O) oxazolilo; y

(Q) 1H-indolilo;

R⁹ es H o -CH₃;

R¹⁰ es H o -CH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

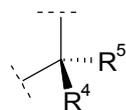
40 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -Br, -Cl o -CF₃;

R² es -Cl o -CF₃;

R³ es -F o -H;

45 X es un grupo



en la que

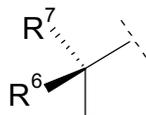
R⁴ se selecciona de:

- 50 (A) -CH₃;
 (B) -CH₂OH;
 (C) -CH(OH)CH₃;
 (D) (1-metil-1H-imidazol-5-il)metilo; y
 (E) (1-metil-1H-imidazol-4-il)metilo;

R⁵ es H o -CH₃; o

55 R⁴ y R⁵, junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo



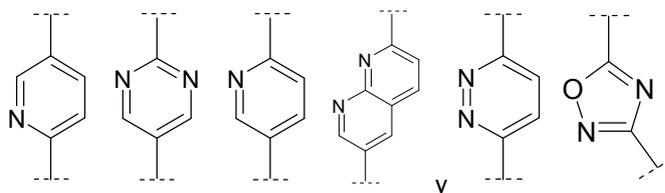
en la que

R⁶ es -CH₃;

60 R⁷ es H o -CH₃; o

R⁶ y R⁷, junto con el carbono a los que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos; Z se selecciona de:

5



y

R⁸ se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

10

- (a) -OH;
- (b) -CH₂OR⁹;
- (c) -C(O)OH;
- (d) -C(O)NR⁹R¹⁰;
- (e) -SO₂CH₃;

15

- (f) -NHSO₂CH₃;
- (g) -SO₂NH₂;
- (h) -F;
- (i) -NHC(O)CH₃;
- (j) -CH₂NHSO₂CH₃; y
- (k) -C(O)CH₃;

20

(B) piridinilo, opcionalmente sustituido con -CH₃, -CH₂OH, -NH₂, -OH, -Cl, -F; -CN o ciclopropilo;

(C) 1*H*-pirazolil-4-ilo, opcionalmente mono-, di o tri-sustituido con -CH₃ o ciclopropilo;

(D) pirimidin-5-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(E) isoxazol-4-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

25

(F) 2-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(G) 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo;

(H) 1*H*-pirazol-3-ilo;

(I) tiazol-5-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(J) tiazol-4-ilo;

30

(K) 2-ciclopropil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo;

(L) furan-3-ilo;

(M) quinolin-3-ilo;

(N) 1*H*-imidazol-2-ilo, opcionalmente sustituido con -CH₃;

(O) 1-metil-1*H*-imidazol-5-ilo;

(P) 1*H*-imidazolilo; y

35

(Q) 1*H*-1,2,4-triazolilo;

R⁹ es H o -CH₃;

R¹⁰ es H o -CH₃;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

40

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

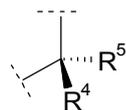
R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃ o -Br;

R² es -Cl o -CF₃;

R³ es -F o H;

45

X es un grupo



en la que

R⁴ se selecciona de:

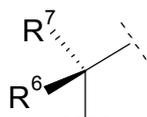
50

- (A) -CH₃;
- (B) -CH₂OH; y
- (C) -CH(OH)CH₃;

R⁵ es H; o

R⁴ y R⁵, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo

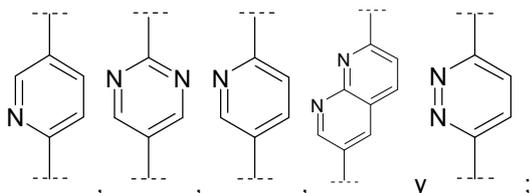


en la que

R^6 es $-CH_3$;

R^7 es H; o

- 5 R^6 y R^7 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos; Z se selecciona de:



- 10 R^8 se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

(a) $-OH$;

(b) $-CH_2OH$;

(c) $-C(O)OH$;

- 15 (d) $-C(O)NR^9R^{10}$;

(e) $-SO_2CH_3$;

(f) $-NHSO_2CH_3$; y

(g) $-SO_2NH_2$;

(B) piridinilo, opcionalmente sustituido con $-CH_3$, $-CH_2OH$, $-NH_2$, $-OH$, $-Cl$, $-F$;

- 20 (C) 1*H*-pirazolil-4-ilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con $-CH_3$ o ciclopropilo;

(D) 2-metil-pirimidin-5-ilo;

(E) isoxazol-4-ilo;

(F) imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilo; y

(G) 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-ilo;

- 25 R^9 es H o $-CH_3$;

R^{10} es H o $-CH_3$;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

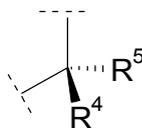
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

- 30 R^1 se selecciona de $-CN$ y $-OCF_3$;

R^2 es $-Cl$;

R^3 es $-F$;

X es un grupo



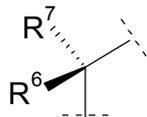
en la que

- 35 R^4 es $-CH_3$ o $-CH(OH)CH_3$;

R^5 es H; o

R^4 y R^5 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 átomos;

Y es un grupo



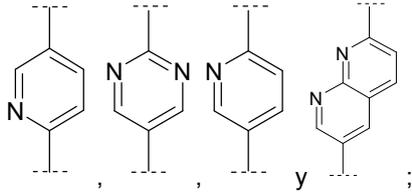
- 40 en la que

R^6 es $-CH_3$;

R^7 es H; o

R^6 y R^7 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 ó 4 átomos;

- 45 Z se selecciona de:



R⁸ se selecciona de:

(A) fenilo sustituido con un grupo seleccionado de:

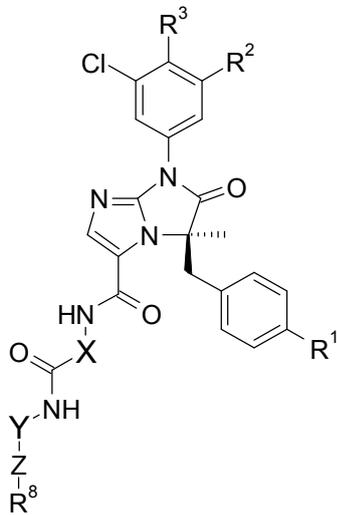
- (a) -OH; y
(b) -CH₂OH;

(B) piridin-3-ilo, sustituido en la posición 6 con -CH₃ o -CH₂OH; y

(C) 1*H*-pirazol-4-ilo, opcionalmente mono- o di-sustituido con -CH₃;
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto, seleccionado de los compuestos en la siguiente Tabla 1:

Tabla 1



Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
1	CN	Cl	F				
2	CN	Cl	F				
3	CN	Cl	F				
4	OCF ₃	Cl	F				
5	CN	Cl	F				
6	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
7	OCF ₃	Cl	F				
8	OCF ₃	Cl	F				
9	CN	Cl	H				
10	CN	Cl	F				
11	CN	Cl	F				
12	OCF ₃	Cl	F				
13	CN	Cl	F				
14	CN	Cl	F				
15	CN	Cl	F				
16	CN	Cl	F				
17	OCF ₃	Cl	F				
18	CN	Cl	F				
19	CN	Cl	F				
20	OCF ₃	Cl	F				
21	CN	Cl	F				
22	CN	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
23	CN	Cl	F				
24	OCF ₃	Cl	H				
25	CN	Cl	F				
26	CF ₃	Cl	H				
27	CN	Cl	F				
28	OCF ₃	Cl	F				
29	CN	Cl	F				
30	CN	Cl	F				
31	CN	Cl	F				
32	CN	Cl	F				
33	CN	Cl	F				
34	CN	Cl	F				
35	CN	Cl	F				
36	CN	Cl	F				
37	CN	Cl	F				
38	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
39	OCF ₃	Cl	F				
40	OCF ₃	Cl	F				
41	OCF ₃	Cl	F				
42	OCF ₃	Cl	F				
43	CN	Cl	F				
44	CN	Cl	F				
45	CN	Cl	F				
46	OCF ₃	Cl	F				
47	OCF ₃	Cl	F				
48	OCF ₃	Cl	F				
49	OCF ₃	Cl	F				
50	CN	Cl	F				
51	CN	CF ₃	H				
52	CN	Cl	H				
53	CN	Cl	H				
54	CN	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
55	CN	Cl	H				
56	CN	Cl	H				
57	CN	Cl	H				
58	CN	Cl	H				
59	CN	Cl	H				
60	CN	Cl	H				
61	CN	Cl	H				
62	CN	Cl	H				
63	CN	Cl	H				
64	CN	Cl	F				
65	CN	Cl	F				
6	CN	Cl	H				
67	CN	Cl	H				
68	CN	Cl	F				
69	CN	Cl	F				
70	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
71	CN	Cl	H				
72	CN	Cl	F				
73	CN	Cl	F				
74	CN	Cl	F				
75	Br	Cl	H				
76	Cl	Cl	H				
77	CN	Cl	F				
78	CN	Cl	F				
79	CN	Cl	H				
80	CN	Cl	H				
81	CN	Cl	H				
82	CN	Cl	H				
83	CN	Cl	H				
84	CN	Cl	H				
85	CN	Cl	F				
86	OCF ₃	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
87	CN	Cl	F				
88	CN	Cl	F				
89	OCF ₃	Cl	F				
90	CN	Cl	F				
91	CN	Cl	H				
92	CN	Cl	H				
93	CN	Cl	F				
94	CN	Cl	F				
95	CN	Cl	F				
96	CN	Cl	F				
97	OCF ₃	Cl	H				
98	CN	Cl	H				
99	OCF ₃	Cl	F				
100	CN	Cl	F				
101	CN	Cl	F				
102	CN	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
103	OCF ₃	Cl	H				
104	OCF ₃	Cl	F				
105	CN	Cl	F				
106	CN	Cl	F				
107	CN	Cl	F				
108	OCF ₃	Cl	F				
109	CN	Cl	F				
110	OCF ₃	Cl	F				
111	CN	Cl	F				
112	CN	Cl	F				
113	CN	Cl	F				
114	CN	Cl	F				
115	CN	Cl	F				
116	OCF ₃	Cl	F				
117	CN	Cl	F				
118	OCF ₃	Cl	F				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
119	CN	Cl	F				
120	OCF ₃	Cl	F				
121	CN	Cl	F				
122	CN	Cl	F				
123	CN	Cl	F				
124	CN	Cl	H				
125	OCF ₃	Cl	F				
126	CN	Cl	H				
127	CN	Cl	H				
128	CN	Cl	H				
129	CN	Cl	H				
130	CN	Cl	H				
131	CN	Cl	H				
132	CN	Cl	H				
133	CN	Cl	H				
134	CN	Cl	H				

ES 2 446 352 T3

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
135	CN	Cl	H				
136	CN	Cl	H				
137	CN	Cl	H				
138	CN	Cl	H				
139	CN	Cl	H				
140	CN	Cl	H				
141	CN	Cl	H				
142	CN	Cl	H				
143	CN	Cl	H				
144	CN	Cl	H				
145	CN	Cl	F				
146	CN	Cl	H				
147	CN	Cl	H				
148	CN	Cl	H				
149	CN	Cl	H				
150	OCF ₃	Cl	F				

Compuesto	R ¹	R ²	R ³	X	y	Z	R ⁸
151	CN	Cl	F				
152	CN	Cl	F				
153	OCF ₃	Cl	F				
154	CN	Cl	F				
155	CN	Cl	F				
156	CN	Cl	F				
157	CN	Cl	F				
158	CN	Cl	F				
159	CN	Cl	F				
160	CN	Cl	F				

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado de los compuestos 1, 2, 4-8, 10-16, 18, 20, 21, 23, 27, 28, 30-35, 37-47, 49-52, 54, 56, 58, 60-62, 64-66, 68-70, 72, 75, 78, 87-90, 93, 96, 100, 101, 103-106, 108-112, 115-121, 123, 125, 127, 129, 131-136, 138, 141-143, 145, 146 y 149-160, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un soporte o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento.

15 10. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento para el tratamiento de la inflamación o de una afección inflamatoria.

20 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para uso como medicamento para el tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque, toxicidad por oxígeno, síndrome de lesión multiorgánica secundario a septicemia, síndrome de lesión multiorgánica secundario a traumatismo, lesión por reperfusión de tejido debida a bypass cardiopulmonar, infarto de miocardio, glomerulonefritis aguda, vasculitis, artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, accidente cerebrovascular, lesión térmica, hemodiálisis, leucaféresis, enterocolitis necrotizante o síndrome asociado a la transfusión de granulocitos, psoriasis, rechazo de trasplante de órgano/tejido, reacción injerto contra hospedante, enfermedad autoinmunitaria, síndrome de Raynaud, tiroiditis autoinmunitaria, dermatitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, diabetes mellitus insulino-dependiente, uveítis, enfermedad inflamatoria de los intestinos, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o lupus eritematoso
25 sistémico o asma.