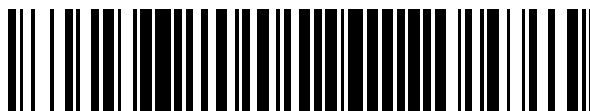


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 237**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2008 E 08853791 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2225238**

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

30 Prioridad:

29.11.2007 US 990960 P
25.04.2008 US 47957

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim , DE**

72 Inventor/es:

**LEMIEUX, RENE M.;
BARBOSA, ANTONIO JOSE DEL MORAL;
BENTZIEN, JOERG MARTIN;
BRUNETTE, STEVEN RICHARD;
CHEN, ZHIDONG;
COGAN, DEREK;
GAO, DONGHONG A.;
HEIM-RIETHER, ALEXANDER;
HORAN, JOSHUA COURTNEY;
KOWALSKI, JENNIFER A.;
LAWLOR, MICHAEL DAVID;
LIU, WEIMIN;
MCKIBBEN, BRYAN;
MILLER, CRAIG ANDREW;
MOSS, NEIL;
TSCHANTZ, MATT AARON;
XIONG, ZHAOMING;
YU, HUI y
YU, YANG**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 525 237 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

10 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.

2. INFORMACIÓN DE ANTECEDENTES

15 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 las 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.

35 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 respuesta(s) inflamatoria y/o inmunitaria normal debido a una incapacidad de las células para 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 de LFA-1 y en el bloqueo de anticuerpos anti-LFA-1. *In vitro*, los linfocitos deficientes de 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).

50 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 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 y ICAM-1. La patente estadounidense 6.492.408 (y la correspondiente WO 01/07440 A1), patente estadounidense 6.844.360, patente estadounidense 6.852.748, WO 2006/107941 y WO 2007/027233 describen compuestos que tienen esta misma actividad que en cambio tienen un núcleo 6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol. Además, las patentes estadounidenses 6.673.825 y 6.974.815, y la publicación de solicitud de patente 20060052434 describen moléculas pequeñas que tienen un núcleo de urazol, hexahidrobencimidazol y pirrolizina respectivamente, que son inhibidores de la interacción entre LFA-1 y ICAM-1.

BREVE SUMARIO 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. Por lo tanto, la invención comprende además el uso de estos compuestos para 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 esta 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 "heterociclilo" 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, tiomorfolinilo sulfoxide, tiomorfolinilo sulfona, dioxalanilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, 1,3-dioxolanona, 1,3-dioxanona, 1,4-dioxanilo, piperidinonilo, tetrahidropirimidinilo, 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 "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.

5 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.

10 Compuestos específicos de la presente invención se pueden identificar en la presente memoria por el nombre químico y/o la estructura química. En caso de conflicto entre el nombre químico y la estructura química, prevalecerá la estructura química.

15 En general, se incluyen todas las formas tautómeras e isómeras y sus mezclas, por ejemplo, los isómeros geométricos individuales, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, 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 la presente invención que contenga uno o más átomos de carbono asimétricos puede ocurrir como racemato o mezcla racémica, enantiómero simple, mezcla diastereomérica y diastereómero individual, o mezclas de cualquiera de los anteriores. Todas estas formas isómeras 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 tautómera. La invención incluye métodos que emplean todos estos tautómeros.

25 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 diastereómeros. 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 diastereómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros usando los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los 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 diastereómeros 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.

40 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.

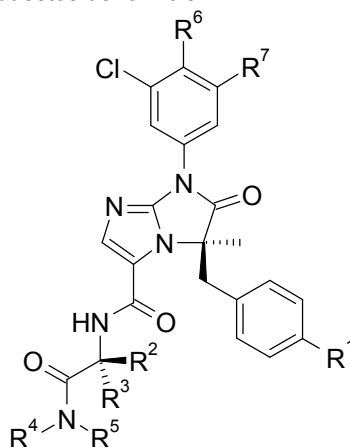
55 Se pretende que los compuestos de la invención abarquen compuestos de fórmula (I) tal como se describen en la presente memoria, como también sus sales farmacéuticamente aceptables. La expresión “sal” significa una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental y un ácido o base adecuada para obtener la sal de ácidos o la sal de bases del compuesto parental. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos parentales que contienen un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, 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.

60 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” significa 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.

5 Ejemplos de ácidos adecuados para preparar las 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-C₄)₄⁺.

En una realización, se proporcionan compuestos de fórmula I



15 len donde:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, halógeno, heteroarilo, opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno y fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

20 R² se selecciona de:

- (A) H,
- (B) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 - a) cicloalquilo C₃₋₆,
 - b) -OR⁹,
 - 25 c) -NR⁹R¹⁰,
 - d) -SOR⁹,
 - e) -SO₂R⁹,
 - f) -C(O)NH₂,
 - 30 g) heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂,
 - h) heterociclilo,
 - i) fenilo,
 - j) -CO₂R⁹,
 - k) -OPO(OH)₂, y
 - l) -OSO₂(OH);
- (C) cicloalquilo C₃₋₆,
- (D) heteroarilo, y
- (E) fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁹, -CN o -CF₃;

R³ es H o alquilo C₁₋₃; o

40 R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 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-, -NC(O)R⁹- o -NR⁹-;

45 R⁴ se selecciona de:

- (A) alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 - a) -CF₃,
 - b) -C(O)OR⁹,
 - c) -C(O)NR⁹R¹⁰,

- d) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 e) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 f) $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$,
 g) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 h) $-\text{OR}^9$,
 i) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^9$, cicloalquilo C_{3-5} o alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{F}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$,
 j) heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^9$, cicloalquilo C_{3-5} o alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{F}$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$,
 k) $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 l) $-\text{SO}_2\text{R}^9$, y
 m) $-\text{SO}_2\text{Het}$, en donde Het se selecciona de heterociclilo y heteroarilo;
 (B) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$,
 b) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 c) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 d) $-\text{OR}^9$,
 e) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^9$, cicloalquilo C_{3-5} o alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$, y
 f) heteroarilo opcionalmente sustituido con:
 1) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 2) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$,
 3) $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 4) $-\text{OR}^9$,
 5) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 6) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 7) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{R}^9$,
 8) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{OR}^9$,
 9) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 10) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,
 11) $-\text{COCH}_3$,
 12) halógeno,
 13) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
 14) $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-5}$,
 15) $-\text{ciano}$ y
 16) alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$;
 (C) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-\text{R}^9$ opcionalmente sustituido con halógeno o $-\text{OH}$,
 b) $-\text{CF}_3$,
 c) $-\text{OR}^9$,
 d) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 e) halógeno,
 f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 g) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 h) $-\text{alquil } \text{C}_{1-3}\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
 (D) $-\text{alquilheterociclilo } \text{C}_{0-5}$ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, oxo o $-\text{C}_{1-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$,

50 R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-3} , $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; o

R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:

55 a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituidos con R^8 y

b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente reemplazado con $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$ o $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3-$;

60 R^6 es H o halógeno;

R^7 es halógeno o $-\text{CF}_3$;

65 R^8 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, heterociclilo y heteroarilo, en donde dichos heterociclilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , $-\text{OH}$ o $-\text{CF}_3$;

R⁹ es H o alquilo C₁₋₅ o cicloalquilo C₃₋₄, en donde el alquilo C₁₋₅ está opcionalmente sustituido con -OH;

R¹⁰ es -H o -CH₃; o

5 R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar

10 opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

15 R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -CF₃, -Cl, -Br y fenilo, pirimidinilo y triazolilo, en donde dicho anillo fenilo está opcionalmente sustituido con -F;

R² se selecciona de:

- 20 (A) H,
 (B) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- a) -OR⁹,
 - b) -S(O)R⁹,
 - c) -SO₂R⁹,
 - d) -C(O)NH₂,
 - 25 e) -CO₂R⁹,
 - f) -OPO(OH)₂,
 - g) -OSO₂(OH),
 - h) triazolilo,
 - i) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂, y
 - 30 j) -NR⁹R¹⁰;

R³ es H o -CH₃; o

35 R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂-, -NC(O)R⁹- o -NR⁹-;

R⁴ se selecciona de:

- 40 (A) alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- a) -CF₃,
 - b) -C(O)OR⁹,
 - c) -C(O)NR⁹R¹⁰,
 - d) -C(S)NH₂,
 - 45 e) -NR⁹R¹⁰,
 - f) -N(R⁹)C(O)R¹⁰,
 - g) -C(O)NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OH,
 - h) -OR⁹,
 - i) fenilo, y
 - j) heteroarilo, opcionalmente sustituido con -OH;
- 50 (B) cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
- a) -C(O)OR⁹,
 - b) -C(O)NR⁹R¹⁰,
 - c) -C(S)NR⁹R¹⁰, y
 - d) heteroarilo opcionalmente sustituido con:
- 55 1) -NR⁹R¹⁰,
 - 2) -NHC(O)R⁹,
 - 3) -NHSO₂R⁹,
 - 4) -OR⁹,
 - 5) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 - 60 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 - 7) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 - 8) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 - 9) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 - 10) -CO₂R⁹,
 - 65 11) -COCH₃,

- 5
10
15
- 12) halógeno,
 - 13) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
 - 14) $-\text{alquilo C}_{1-2}$ opcionalmente sustituido con halógeno,
 - 15) $-\text{ciano y}$
 - 16) $-\text{cicloalquilo C}_{3-5}$;
- (C) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- a) $-\text{R}^9$ opcionalmente sustituido con halógeno o $-\text{OH}$,
 - b) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 - c) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 - d) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 - e) $-\text{alquil C}_{1-3}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y
 - f) halógeno;
- (D) $-\text{alquilheterociclilo C}_{0-5}$ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, oxo o $-\text{C}_{1-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$;

R^5 se selecciona de H y alquilo C_{1-3} ; o

R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:

- 20
- a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituidos con R^8 , y
 - b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$;

R^6 es H, $-\text{F}$ o $-\text{Cl}$;

25 R^7 es $-\text{Cl}$;

R^8 se selecciona de $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, heterociclilo y heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} u $-\text{OH}$;

30 R^9 es H o alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-4} , en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$; y

R^{10} es H o $-\text{CH}_3$; o

35 R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente monosustituido con $-\text{OH}$ o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-\text{O}$ -, $-\text{NCH}_3$ - o $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$;

40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización adicional, hay compuestos de la fórmula I en la que:

45 R^1 se selecciona entre $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, fenilo, pirimidinilo y triazolilo, en donde dicho anillo fenilo está opcionalmente sustituido con $-\text{F}$;

R^2 se selecciona de:

- 50
- (A) H,
 - (B) alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 - a) $-\text{OH}$,
 - b) $-\text{OCH}_3$,
 - c) $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$,
 - d) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
 - e) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 - 55 f) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,
 - g) $-\text{OPO}(\text{OH})_2$,
 - h) $-\text{OSO}_2(\text{OH})$,
 - h) triazolilo,
 - i) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} , y
 - 60 j) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$;

R^3 es H o $-\text{CH}_3$; o

R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂-, -NC(O)R⁹ o -NR⁹;

5 R^4 se selecciona de:

(A) alquilo C₁₋₃ sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

- a) -CF₃,
 b) -C(O)OR⁹,
 c) -C(O)NH₂,
 10 d) -C(S)NH₂,
 e) -NHC(O)CH₃,
 f) -OR⁹,
 g) fenilo, y

h) heteroarilo opcionalmente sustituido con -OH,

15 (B) cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:

- a) -CO₂CH₃,
 b) -CONH₂,
 c) -CSNH₂, y

d) heteroarilo opcionalmente sustituido con:

- 20 1) -NR⁹R¹⁰,
 2) -NHC(O)R⁹,
 3) -NHSO₂R⁹,
 4) -OR⁹,
 5) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 25 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 7) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 8) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 9) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 10) -CO₂R⁹,
 30 11) -COCH₃,
 12) halógeno,
 13) -SO₂R⁹,
 14) -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con halógeno,
 15) -ciano y
 16) -cicloalquilo C₃₋₅;

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

- a) -R⁹ opcionalmente sustituido con -F o -OH,
 b) -C(O)NR⁹R¹⁰,
 c) -C(O)NH(CH₂)₂OH,
 40 d) -NR⁹R¹⁰,
 e) -alquil C₁₋₃.NR⁹R¹⁰, y
 f) halógeno;

(D) -alquilheterociclilo C₀₋₃ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con -C(O)CH₃ u oxo;

45 R^5 se selecciona entre H y -CH₃; o

R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:

- 50 a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituidos con R⁸ y
 b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente reemplazado con -NC(O)CH₃;

R⁶ es H, -F o -Cl;

R⁷ es -Cl;

55 R⁸ se selecciona de -CH₃, -F, -OH, -CH₂OH, -SO₂CH₃, -N(CH₃)₂, -C(O)NH₂, -C(O)N(CH₃)₂, -CN, -C(O)OR⁹, -N(R⁹)C(O)CH₃, heterociclilo y heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄ o -OH;

60 R⁹ es H o alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄, en donde el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con -OH; y

R¹⁰ es H o -CH₃; o

65 R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar

opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O- o -NCH₃-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Incluso en otra realización, hay compuestos de la fórmula I en la que:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -CF₃, -Cl, fenilo, pirimidinilo y triazolilo;

10 R² se selecciona de:

(A) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

- 15
- a) -OH,
 - b) -OCH₃,
 - c) -S(O)R⁹,
 - d) -SO₂R⁹,
 - e) -C(O)NH₂,
 - f) -CO₂R⁹,
 - g) -OPO(OH)₂,
 - h) -OSO₂(OH),
 - 20 i) triazolilo,
 - j) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂, y
 - k) -NR⁹R¹⁰;

R³ es H; o

25

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂- o -NC(O)R⁹-;

30 R⁴ se selecciona de:

(A) alquilo C₂₋₃ sustituido con piridinilo, tiazolilo o pirrolopiridinilo, y
(B) cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:

- 35
- a) -C(O)NH₂,
 - b) piridinilo opcionalmente sustituido con:
 - 1) -NR⁹R¹⁰,
 - 2) -NHC(O)R⁹,
 - 3) -NHSO₂R⁹,
 - 4) -OR⁹,
 - 5) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 - 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 - 7) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 - 8) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 - 9) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 - 10) -CO₂R⁹,
 - 11) -COCH₃,
 - 12) halógeno,
 - 13) -SO₂R⁹,
 - 14) -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con halógeno, y
 - 15) -ciano;
 - 40
 - 45
 - 50 c) oxadiazolilo opcionalmente sustituido con, -NR⁹R¹⁰ o R⁹ en donde R⁹ está opcionalmente sustituido con -F o -OH,
 - d) imidazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CF₃,
 - e) triazolilo opcionalmente sustituido con R⁹,
 - f) oxazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CONH₂,
 - 55 g) tiazolilo opcionalmente sustituido con R⁹,
 - h) tiadiazolilo,
 - i) pirimidinilo opcionalmente sustituido con -NR⁹R¹⁰,
 - j) piridopirimidinilo,
 - k) pirazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂,
 - 60 l) piridazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃.NR⁹R¹⁰,
 - m) naftiridinilo,
 - n) quinazolinilo opcionalmente sustituido con halógeno,
 - o) pirrolopiridin-6-ilo,
 - p) quinolinilo,
 - 65 q) triazinilo mono- o disustituido con -NH₂,

- r) oxazolopiridinilo,
- s) benzo-oxazolilo,
- t) tetrazolilo, y
- u) isoxazolilo;

5 R⁵ es H; o

10 R⁴ y R⁵ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está mono o disustituido con R⁸;

R⁶ es H o -F;

15 R⁷ es -Cl;

R⁸ se selecciona de -F, -OH, -CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -CN, -CO₂Et, -CO₂H, 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 y tetrazolilo, en donde dicho tetrazolilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

20 R⁹ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄ y

R¹⁰ es H o -CH₃; o

25 R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-;

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incluso en una realización adicional, hay compuestos de la fórmula I en la que:

R¹ se selecciona entre -CN y -OCF₃, -CF₃, pirimidin-5-ilo o triazolilo;

35 R² se selecciona de:

(A) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

- a) -OH,
- b) -OCH₃,
- c) -SO₂R⁹,
- 40 d) -C(O)NH₂,
- e) -CO₂R⁹, y
- f) -OPO(OH)₂,
- g) -OSO₂(OH), y
- 45 h) heteroarilo seleccionado de triazol-2-ilo o imidazol-4-ilo en donde el imidazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂;

R³ es H; o

50 R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado está opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂- o -NC(O)R⁹-;

R⁴ se selecciona de:

- 55 (A) alquilo C₂ sustituido con piridin-2-ilo, y
- (B) ciclopropilo sustituido con un grupo seleccionado de:
 - a) -C(O)NH₂,
 - b) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con:
 - 1) -NR⁹R¹⁰,
 - 2) -NHC(O)R⁹,
 - 60 3) -OR⁹,
 - 4) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 - 5) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 - 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 - 7) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 - 65 8) -CO₂R⁹,

- 5
- 9) -COCH₃,
 10) halógeno,
 11) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 12) -SO₂R⁹,
 13) -alquilo C₁₋₂;
- 10
- c) 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con R⁹, -CHF₂, alquil C₁₋₂.OH o -NR⁹R¹⁰,
 d) imidazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CF₃,
 e) 1,2,4-triazol-3-ilo, opcionalmente sustituido con R⁹,
 f) oxazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CONH₂,
 g) tiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con R⁹,
 h) tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido con -CH₃,
 i) 1,3,4-tiadiazol-2-ilo,
 j) pirimidinilo opcionalmente sustituido con -NH₂,
 k) pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo,
 15 l) pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂,
 m) piridazin-3-ilo,
 n) naftiridin-2-ilo,
 o) quinazolin-2-ilo opcionalmente sustituido con halógeno,
 20 p) 1H-pirrol[2,3-β]piridin-6-ilo,
 q) quinolin-2-ilo,
 r) oxazolopiridin-2-ilo, y
 s) benzo-oxazol-2-ilo;

R⁵ es H; o

- 25
- R⁴ y R⁵ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está mono o disustituido con R⁸;

- 30 R⁶ es H o F;

R⁷ es -Cl;

- 35 R⁸ se selecciona de -F, -OH, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -CN, -CO₂H, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y tetrazolilo, en donde el tetrazolilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁹ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄ y

R¹⁰ es H o -CH₃; o

- 40
- R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-;

- 45
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Incluso en una realización adicional, hay compuestos de la fórmula I en la que:

- 50 R¹ se selecciona de -CN y -OCF₃ o pirimidin-5-ilo;

R² se selecciona de:

- (A) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
- 55 a) -OH,
 b) -CO₂H,
 c) -CONH₂,
 d) -OPO(OH)₂ y
 e) -OSO₂(OH);

- 60 R³ es H; o

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclohexilo en el que un átomo de carbono en dicho anillo ciclohexilo está reemplazado con -NC(O)R⁹- o -SO₂-;

- 65 R⁴ es ciclopropilo sustituido con un grupo seleccionado entre:

- (A) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con:
- 5 a) $-NHC(O)R^9$,
 b) $-CH_2NH_2$,
 b) $-CH_2NHC(O)R^9$,
 c) $-CH_2NHSO_2R^9$,
 d) $-CO_2H$,
 e) $-NR^9R^{10}$, o
 f) $-OR^9$;
- 10 (B) piridazin-3-ilo,
 (C) pirimidin-2-ilo,
 (D) naftiridin-2-ilo,
 (E) quinazolin-2-ilo opcionalmente sustituido con cloro,
 (F) 1H-pirrolol[2,3- β]piridin-6-ilo,
 (G) 2-isopropil-oxazol-4-ilo,
 15 (H) 1-isopropil-1H-imidazol-4-ilo, o
 (I) tiazol-2-ilo;

R^5 es H;

20 R^6 es H o F;

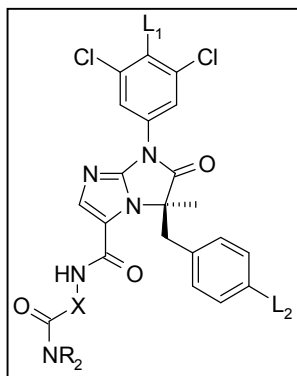
R^7 es -Cl;

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

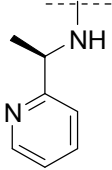

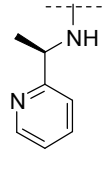

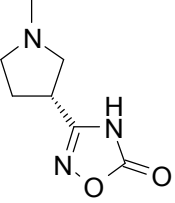

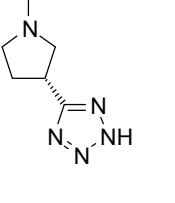

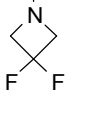

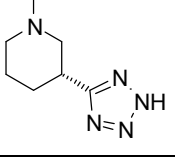

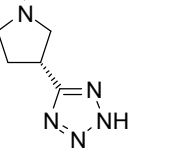

R^{10} es H o $-CH_3$;

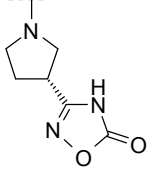

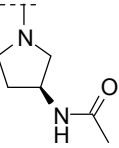

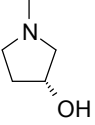

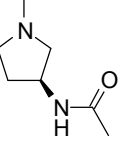

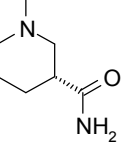

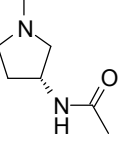

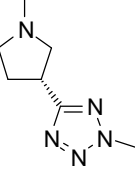

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

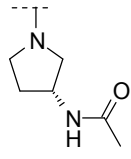

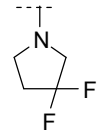

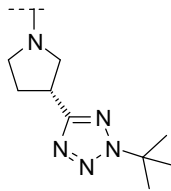

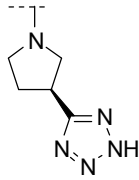

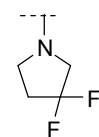

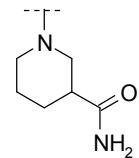

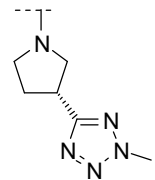

30 En otra realización se proporcionan los compuestos de la siguiente tabla y sus sales farmacéuticamente aceptables:

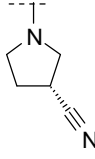

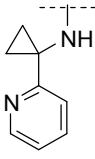
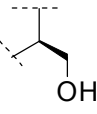
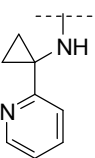
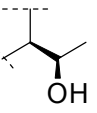
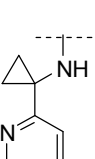
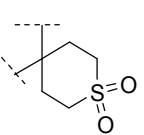
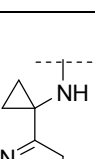
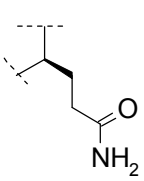
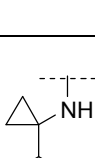
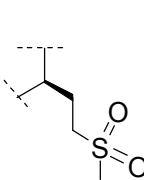
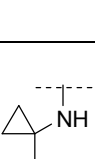
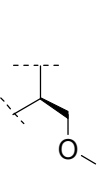


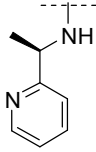

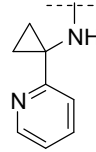

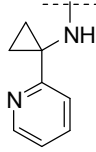

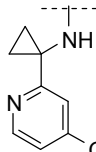

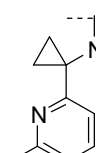

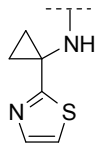

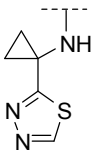

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
1			H	CN

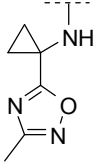

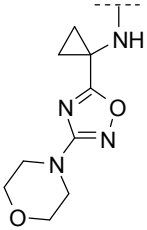

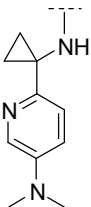

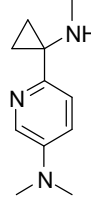

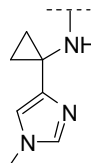

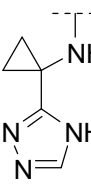

2			H	CN
3			H	CN
4			H	OCF3
5			H	OCF3
6			H	CN
7			H	OCF3
8			H	CN

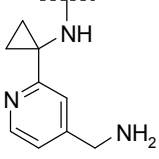

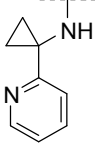
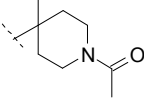
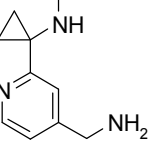

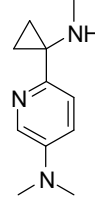

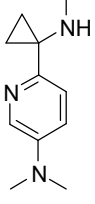

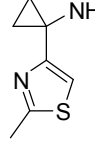

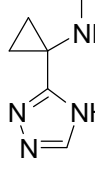

9			H	CN
10			H	OCF3
11			H	OCF3
12			H	CN
13			H	CN
14			H	CN
15			H	OCF3

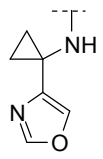

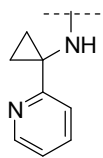
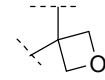
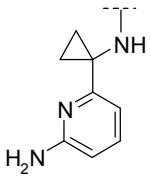

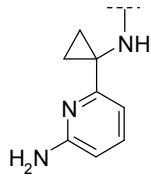

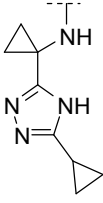

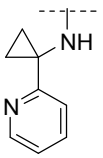

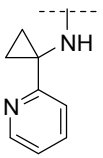

16			H	OCF3
17			H	CN
18			H	OCF3
19			H	OCF3
20			H	OCF3
21			H	CN
22			H	CN

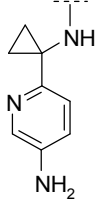

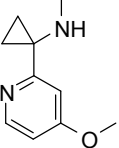

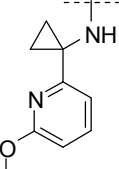

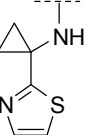

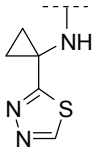

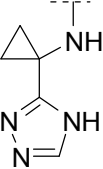

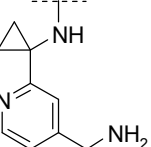

23			H	OCF3
24			H	CN
25			H	CN
26			H	CN
27			H	CN
28			H	CN
29			H	CN

30			H	OCF3
31			H	CN
32			H	CN
33			H	CN
34			H	CN
35			H	CN
36			H	CN

37			H	CN
38			H	CN
39			H	OCF3
40			H	CN
41			H	CN
42			H	CN

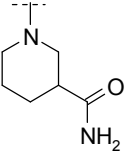
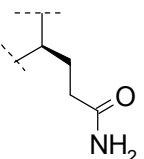
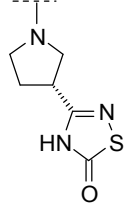

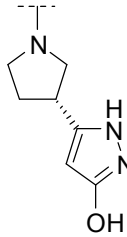

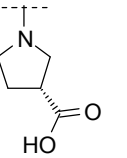

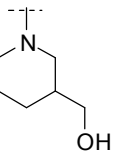

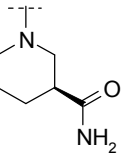

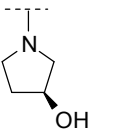

43			H	OCF3
44			H	CN
45			H	CN
46			H	CN
47			H	OCF3
48			H	CN
49			H	OCF3

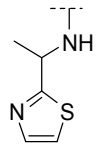

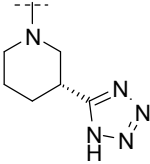

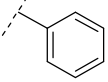
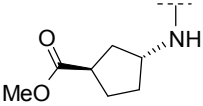

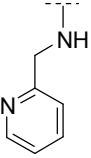

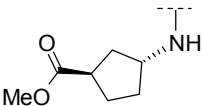

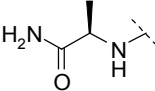

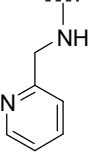

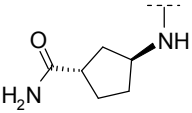

50			H	CN
51			H	CN
52			H	OCF3
53			H	CN
54			H	CN
55			F	CN
56			F	CN

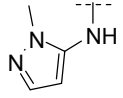

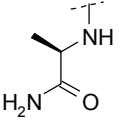

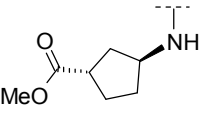

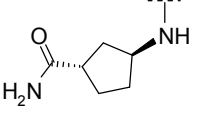

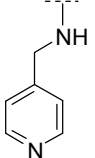

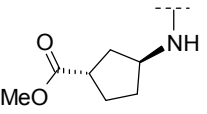

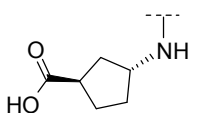

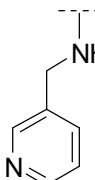

57			F	CN
58			F	CN
59			F	CN
60			F	CN
61			F	CN
62			F	CN
63			F	CN

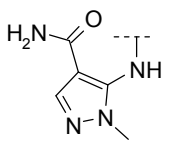

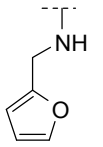

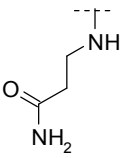

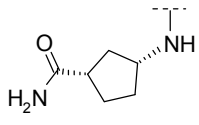

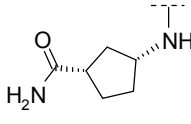

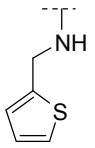

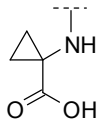

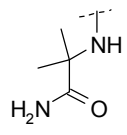

64			F	CN
65			H	OCF3
66			H	OCF3
67			H	OCF3
68			H	OCF3
69			H	OCF3
70			H	OCF3

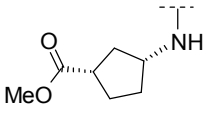

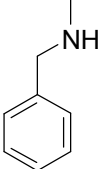

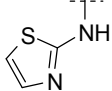

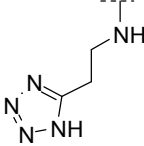

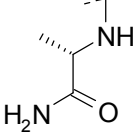

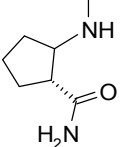

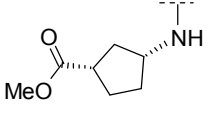

71			H	CN
72			H	CN
73			H	CN
74			H	CN
75			H	CN
76			H	CN
77			H	OCF3

78			H	CN
79			H	CN
80			H	CN
81			H	CN
82			H	CN
83			H	CN
84			H	OCF3

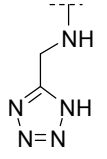

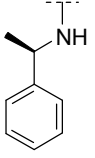

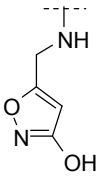

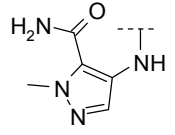

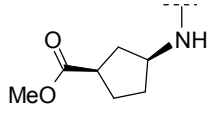

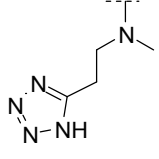

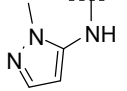

85			H	CN
86			H	
87			H	CN
88			H	CN
89			H	CN
90			H	CN
91			H	CN
92			H	CN

93			H	CN
94			H	CN
95			H	CN
96			H	CN
97			H	CN
98			H	CN
99			H	CN
100			H	CN

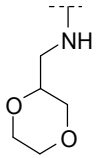

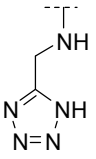

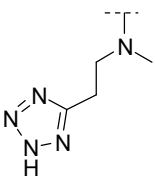

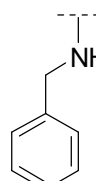

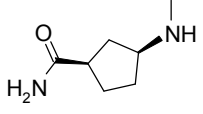

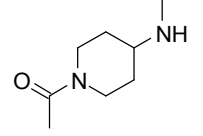

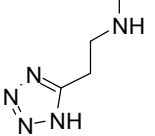

101			H	CN
102			H	CN
103			H	CN
104			H	CN
105			H	CN
106			H	CN
107			H	CN
108			H	CN

109			H	CN
110			H	CN
111			H	CN
112			H	OCF3
113			H	CN
114			H	CN
115			H	CN

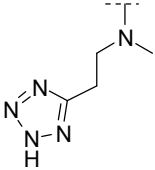

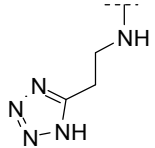

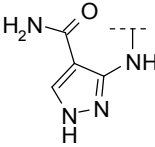

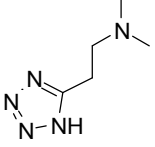

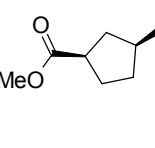

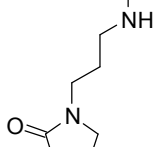

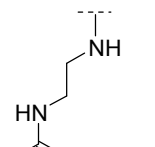

116			H	OCF3
117			H	CN
118			H	OCF3
119			H	OCF3
120			H	CN
121			H	CN
122			H	CN

123			H	CN
124			H	CN
125			H	CN
126			H	CN
127			H	CN
128			H	OCF3
129			H	CN

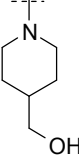

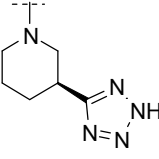

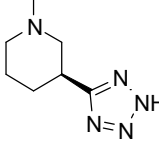

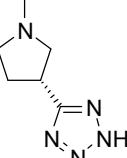

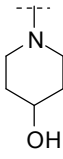

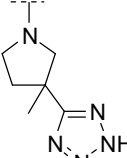

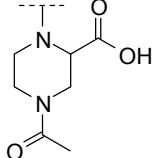

130			H	OCF3
131			H	CN
132			H	CN
133			H	CN
134			H	OCF3
135			H	CN
136			H	CN
137			H	CN

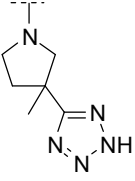

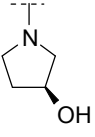

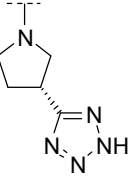

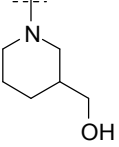

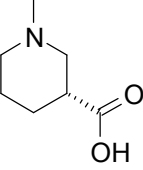

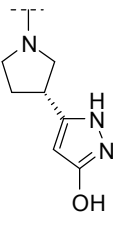

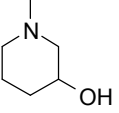

138			H	CN
139			H	CN
140			H	CN
141			H	OCF3
142			H	CN
143			H	CN
144			H	CN

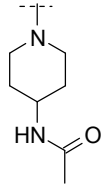

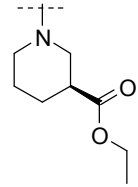

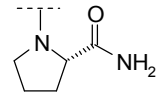

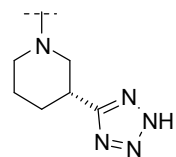

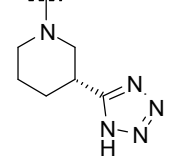

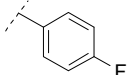
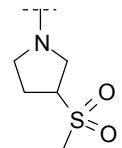

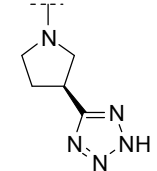

145			H	CN
146			H	CN
147			H	CN
148			H	OCF3
149			H	CN
150			H	CN
151			H	CN

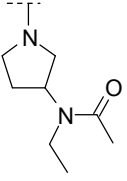

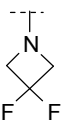

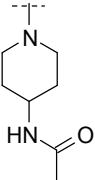

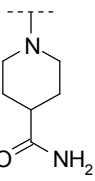

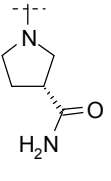

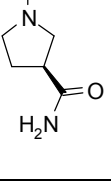

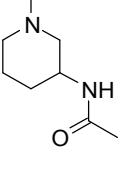

152			H	CN
153			H	CN
154			H	CN
155			H	OCF3
156			H	CN
157			H	CN
158			H	CN

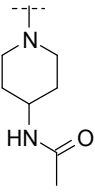

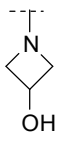

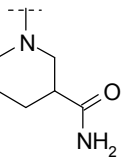

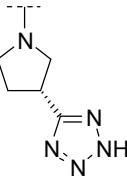

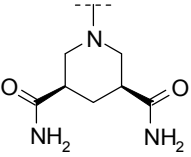

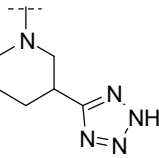

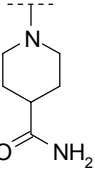

159			H	CN
160			H	CN
161			H	OCF3
162			H	CN
163			H	OCF3
164			H	CN
165			H	Br

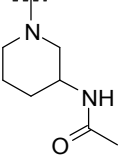

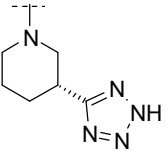

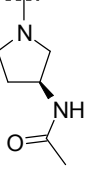

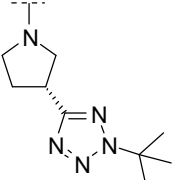

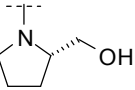

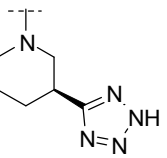

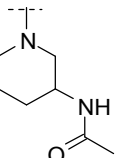

166			H	CN
167			H	OCF3
168			H	CN
169			H	OCF3
170			H	CN
171			H	OCF3
172			H	CN

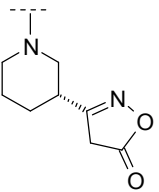

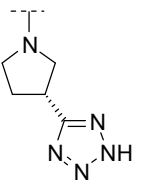

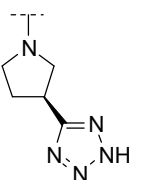

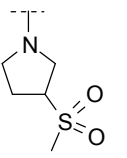

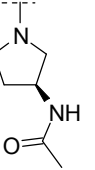

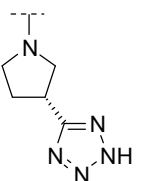

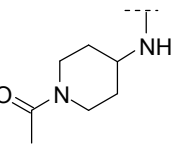

173			H	CN
174			H	CN
175			H	CN
176			H	CN
177			H	CN
178			H	OCF3
179			H	CN

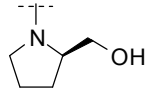

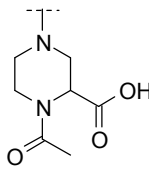

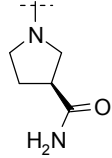

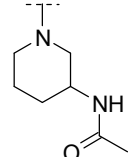

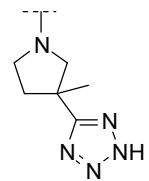

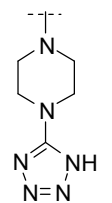

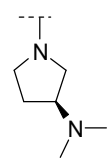

180			H	CN
181			H	CN
182			H	CN
183			H	CN
184			H	
185			H	CN
186			H	OCF3

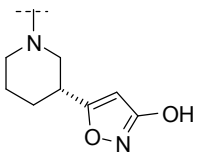

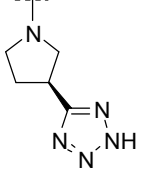

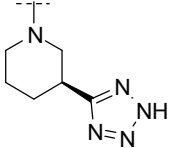

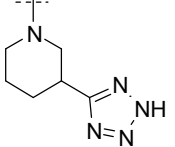

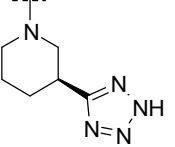

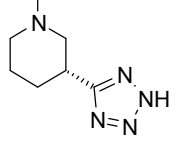

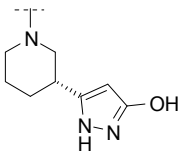

187			H	OCF3
188			H	CN
189			H	CN
190			H	CN
191			H	CN
192			H	CN
193			H	CN

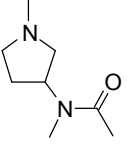

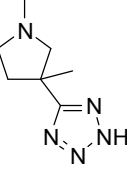

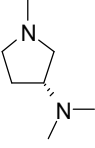

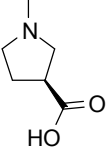

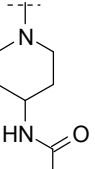

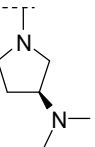

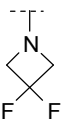

194			H	OCF3
195			H	CN
196			H	CN
197			H	CN
198			H	CN
199			H	OCF3
200			H	CN

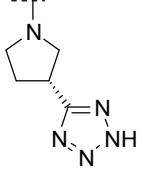

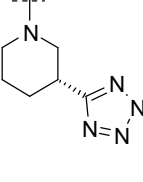

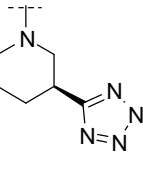

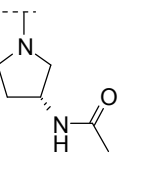

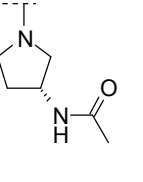

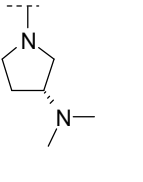

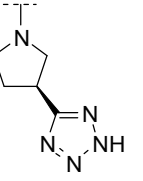

201			H	CN
202			H	OCF3
203			H	CN
204			H	CN
205			H	CN
206			H	OCF3
207			H	OCF3

208			H	OCF3
209			H	OCF3
210			H	OCF3
211			H	OCF3
212			H	OCF3
213			H	OCF3
214			H	OCF3

215			H	CN
216			H	CN
217			H	CN
218			H	OCF3
219			H	CN
220			H	CN
221			H	OCF3

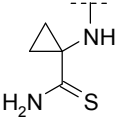

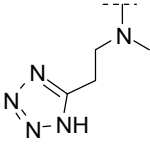

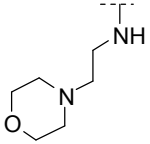

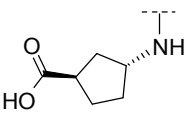

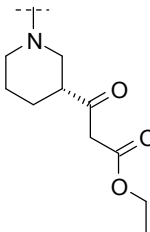

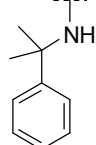

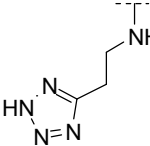

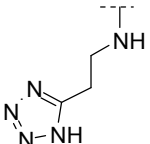

222			H	OCF3
223			H	OCF3
224			H	OCF3
225			H	CN
226			H	CN
227			H	OCF3
228			H	OCF3

229			H	CN
230			H	OCF3
231			H	OCF3
232			H	CN
233			H	OCF3
234			H	CN
235			H	OCF3

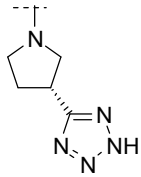

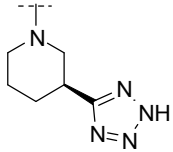

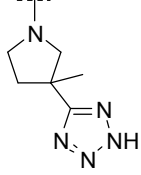

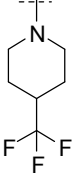

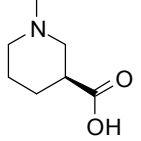

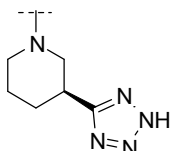

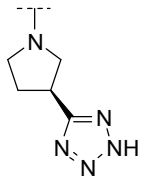

236			H	CN
237			H	CN
238			H	OCF3
239			H	CN
240			H	OCF3
241			H	CN
242			H	CN

243			H	CN
244			H	Br
245			H	OCF3
246			H	CN
247			H	CN
248			H	CN
249			H	CN

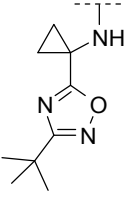

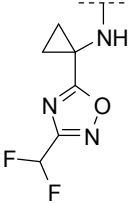

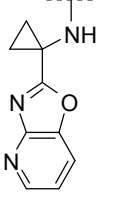

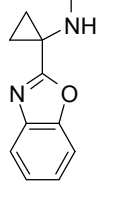

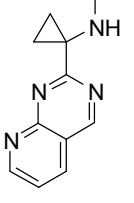

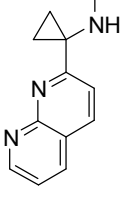

250			H	CN
251			H	CN
252			H	OCF3
253			H	OCF3
254			H	CN
255			H	CN
256			H	CN

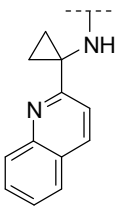

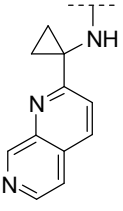

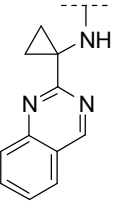

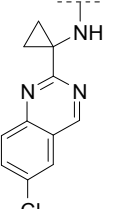

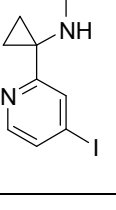

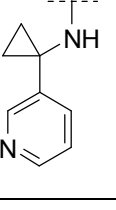

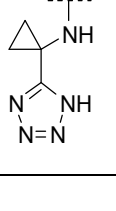

257			F	CN
258			H	CN
259			H	CN
260			H	CN
261			H	OCF3
262			H	CN
263			H	CN
264			H	CN

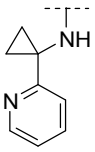
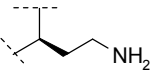
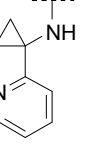
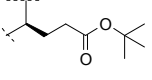
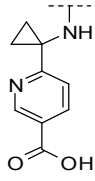

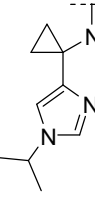

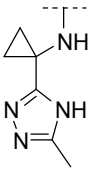

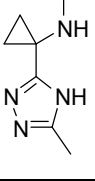

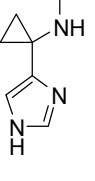

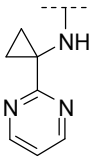
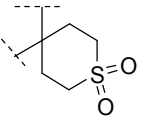
265			H	CN
266			H	CN
267			H	CN
268			H	CN
269			H	CN
270			H	CN
271			H	CN
272			H	CN
273			H	CN

274			H	CN
275			H	CN
276			H	CN
277			H	CN
278			H	CN
279			H	CN
280			H	CN

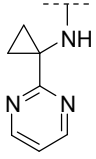
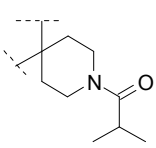
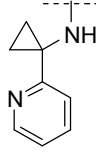
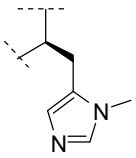
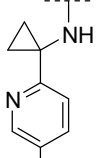

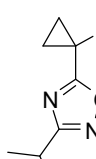

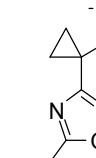

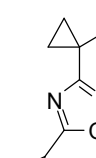

281			H	Br
282			H	OCF3
283			H	OCF3
284			H	CN
285			H	CN
286			H	CN
287			H	CN
288			H	CN

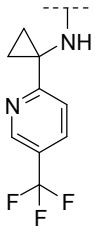

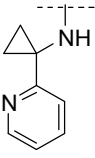


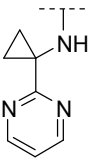


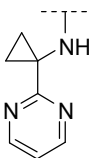

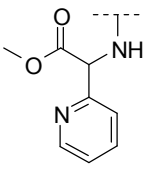

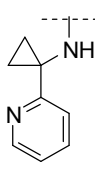
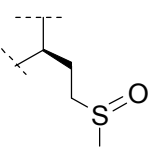
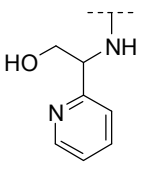

289			H	CN
290			H	CN
291			F	CN
292			F	CN
293			F	CN
294			F	CN

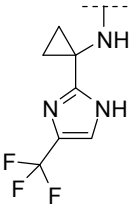

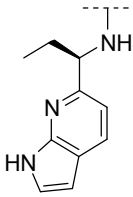

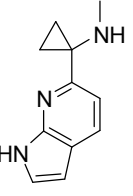

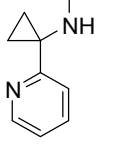
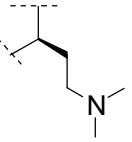
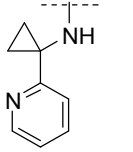
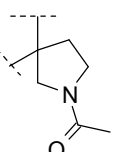
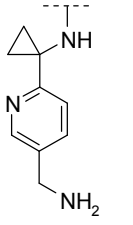

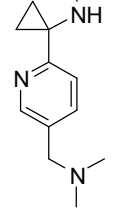

295			F	CN
296			F	CN
297			F	CN
298			F	CN
299			H	CN
300			F	CN
301			H	CN

302			H	CN
303			F	OCF3
304			F	CN
305			F	CN
306			H	CN
307			F	CN
308			F	CN
309			F	CN

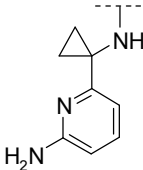

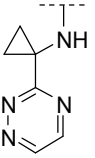

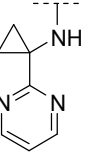

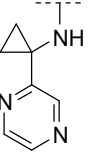

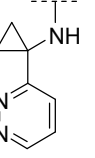

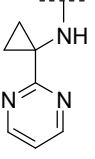

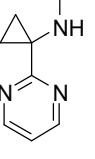

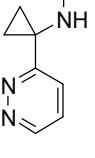

310			F	CN
311			F	CN
312			F	CN
313			F	CN
314			F	CN
315			F	CN
316			H	CN
317			H	CN

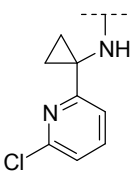

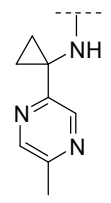

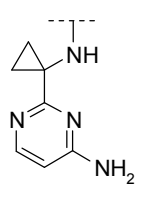

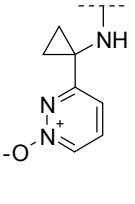

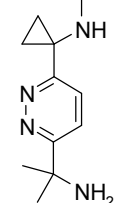
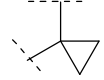
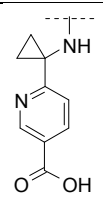

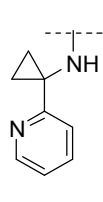

318			H	CN
319			F	CN
320			F	CN
321			H	OCF3
322			F	CN
323			H	OCF3

324			H	CN
325			H	
326			H	
327			H	OCF3
328			H	CN
329			H	CN
330			H	CN

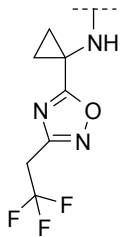

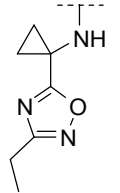

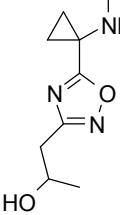

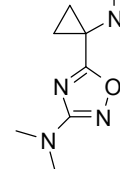

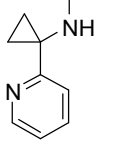

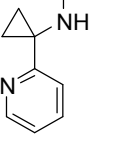


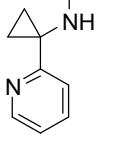

331			H	CN
332			H	CN
333			F	CN
334			H	CN
335			H	CN
336			H	CN
337			H	CN

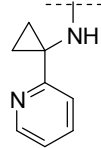

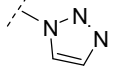
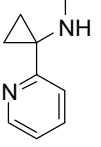

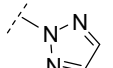
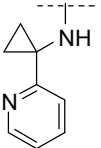
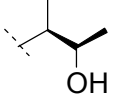
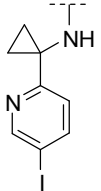

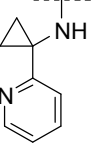
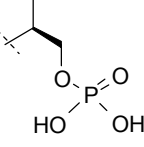
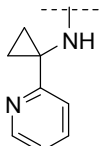
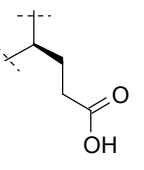
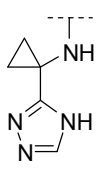

338			H	CN
339			H	CN
340			H	CN
341			H	CN
342			F	CN
343			F	CN
344			H	CN

346			H	CN
347			H	CN
348			H	CN
349			H	CN
350			H	CN
351			F	CN
352			F	CN
353			F	CN

354			H	CN
355			H	CN
356			H	CN
357			F	CN
358			F	CN
359			H	CN
360			H	CN

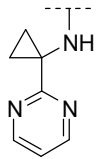
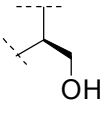
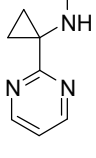
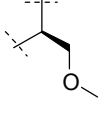
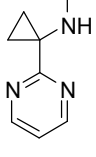
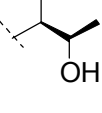
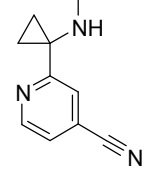

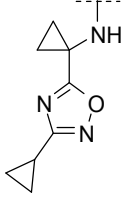

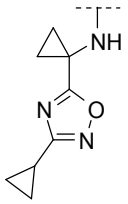

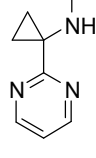
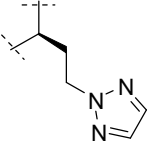
361			H	CN
362			H	CN
363			H	CN
365			H	CN
366			H	CN
367			H	CN
368			H	CN

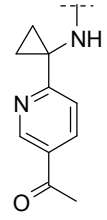

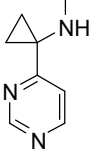

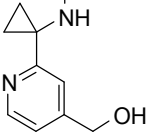

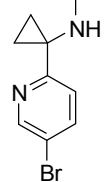

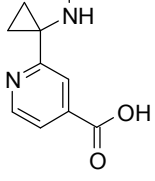

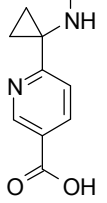

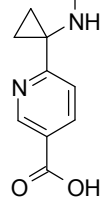

369			H	CN
370			H	CN
371			H	CN
372			H	CN
373			H	Br
374			H	
375			H	Cl

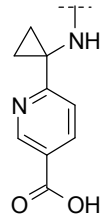

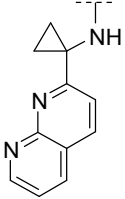
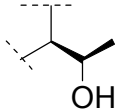
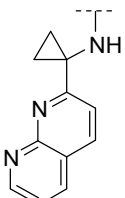
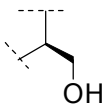
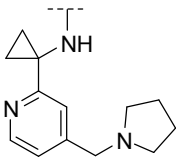

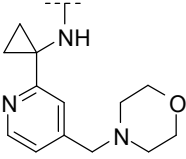

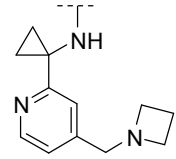

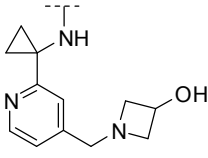

376			H	
377			H	
378			F	CN
379			F	CN
380			F	CN
381			F	OCF3
383			H	CN

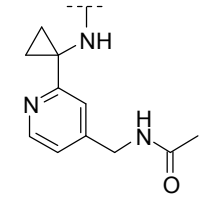

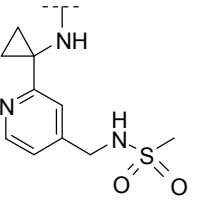

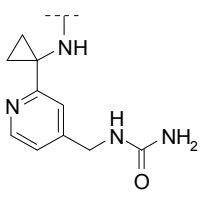

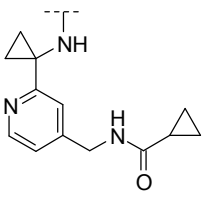

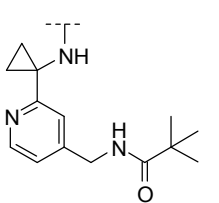

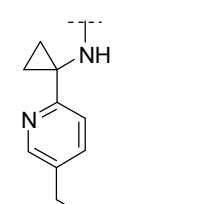

384			F	CN
385			F	CN
386			H	CN
387			H	CN
388			F	CN
389			H	CN
393			H	CN

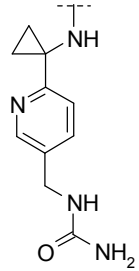

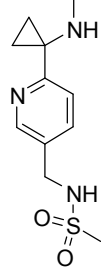

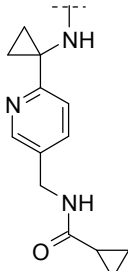

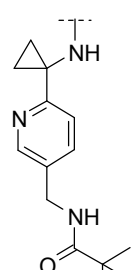

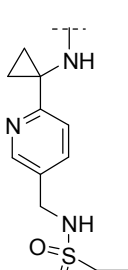

394			F	
395			H	CN
396			H	OCF3
397			F	CN
400			H	CN
401			F	CN
402			F	CN

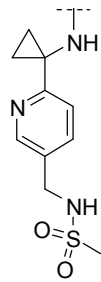

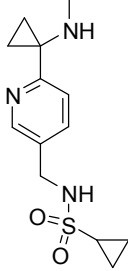

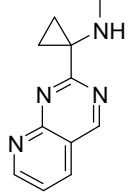

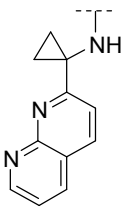

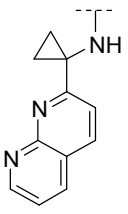

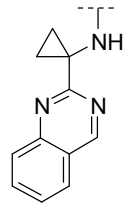

403			F	CN
404			F	CN
405			F	CN
406			H	CN
407			F	CN
408			H	OCF3
409			F	CN

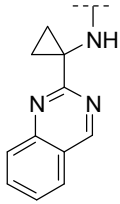

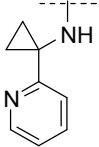
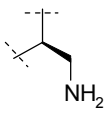
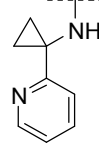
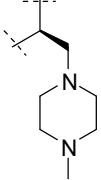
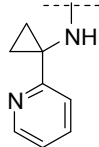
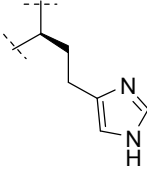
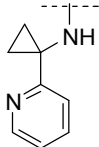
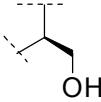
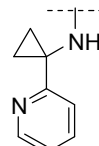
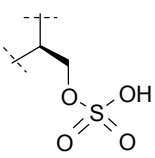
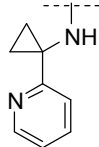
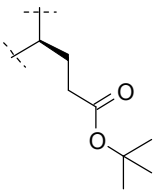
410			H	CN
411			H	CN
413			H	CN
414			F	CN
415			H	CN
416			H	CN
417			F	CN

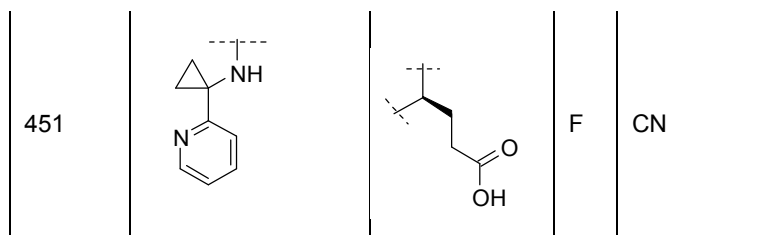
418			F	OCF3
419			F	CN
420			F	CN
422			H	OCF3
423			H	CN
424			H	CN
425			H	CN

426			H	CN
427			H	CN
428			H	CN
429			H	CN
430			H	CN
431			H	CN

432			H	CN
433			H	CN
434			H	CN
435			H	CN
436			H	CN

437			F	CN
438			F	CN
439			F	CN
440			F	CN
441			F	OCF3
442			F	CN

443			F	OCF3
445			H	CN
446			H	CN
447			H	CN
448			F	CN
449			F	CN
450			F	CN



Métodos sintéticos generales

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar por los métodos descritos a continuación. En cada uno de los siguientes esquemas, los grupos $R^1 - R^{10}$ son como se define 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 reactivos particulares empleados. A menos que se especifique otra cosa, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un especialista en la técnica. 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 intermedios y los productos se pueden purificar por cromatografía sobre gel de sílice, recristalización y/o HPLC de fase inversa. Los métodos de purificación HPLC se utilizaron en algún punto de 0-100% acetonitrilo en agua que contiene ácido fórmico al 0,1% o TFA al 0,1% TFA y se usó una de las siguientes columnas:

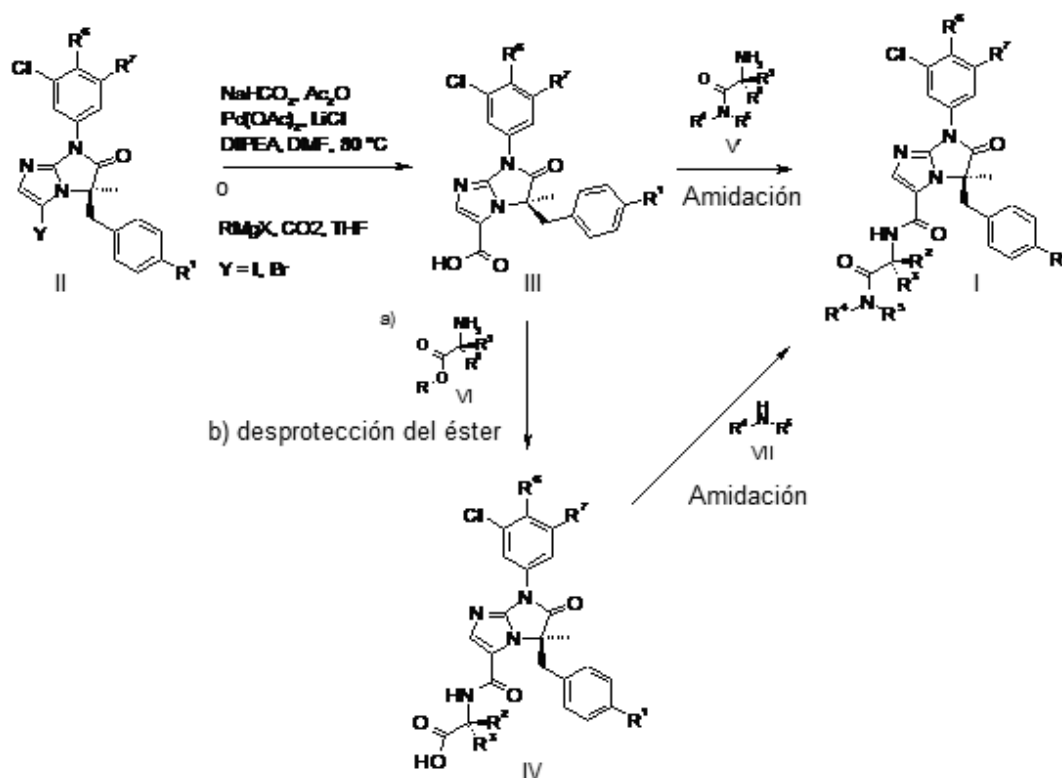
- 15 a) Columna Waters Sunfire OBD C18 5 μ M 30x150 mm
 b) Columna Waters XBridge OBD C18 5 μ M 30x150 mm
 c) Columna Waters ODB C8 5 μ M 19x150 mm.
 d) Columna Waters Atlantis ODB C18 5 μ M 19x50 mm.
 e) Columna Waters Atlantis T3 OBD 5 μ M 30x100 mm
 20 f) Columna Phenomenex Gemini Axia C18 5 μ M 30x100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

Materiales y reactivos de partida o bien se comercializan o pueden ser preparados por el experto en la técnica usando los métodos descritos en la bibliografía química.

25 Compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir del intermedio II, como se ilustra en el Esquema I. La síntesis del intermedio II se describe en las siguientes patentes estadounidenses: 6.492.408, 6.414.161, 6.844.360, 6.852.748 y también en las publicaciones de solicitud estadounidenses 2006/0025447 y 2007/0173517. El R^1 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 No. 6.492.408 y Frutos et al., U.S. 6.414.161.

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

Esquema I

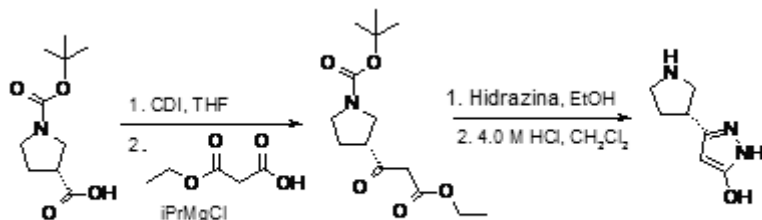


Como se ilustró anteriormente, II se transforma en III bajo condiciones de Grignard y atrapando con CO_2 o por carboxilación catalizada con Pd. El ácido carboxílico III proporciona I o bien por formación de amida con un intermedio V adecuadamente funcionalizado o un procedimiento de tres etapas que forma el intermedio IV antes de la reacción formadora de la amida final. Los intermedios (V, VI y VII) se comercializan o se preparan fácilmente a partir de materiales de partida obtenibles en el mercado 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 proveer compuestos adicionales de la invención. Se proveen varios ejemplos en la sección de Ejemplos Sintéticos.

10 Ejemplos Sintéticos

Síntesis de Intermedios

(R)-5-Pirrolidin-3-il-2H-pirazol-3-ol:



15 A una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-pirrolidina-1,3-dicarboxílico (1 g, 4,65 mmol) en THF (5 mL) se le añadió CDI (0,9 g, 5,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h para proporcionar una solución bruta de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(imidazol-1-carbonilo)-pirrolidina-1-carboxílico.

20 Se enfrió una solución del malonato (0,92 g, 6,97 mmol) en THF (5 mL) hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ bajo N_2 . Se añadió cloruro de isopropilomagnesio (6,97 mL, 2,0 M) y la reacción se agitó durante 30 min a $0\text{ }^\circ\text{C}$, 30 min a temperatura ambiente y 30 min a $40\text{ }^\circ\text{C}$. La solución luego se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y la solución bruta de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(imidazol-1-carbonilo)-pirrolidina-1-carboxílico se añadió con cánula. Se formó un precipitado espeso. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó en N_2 durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió H_3PO_4 1,0 M enfriado con hielo (20 mL) a la mezcla. Después de 5 min, la reacción se extrajo con EtOAc (3 X 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 (15 mL) y salmuera (15 mL), se secaron

25

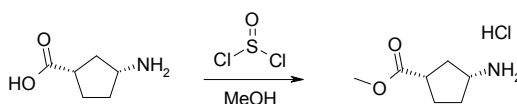
sobre MgSO_4 y se concentraron para dar el éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2-etoxicarbonil-acetil)-pirrolidina-1-carboxílico (0,91 g, bruto 69%). El material se usó sin purificación adicional.

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2-etoxicarbonil-acetil)-pirrolidina-1-carboxílico (150 mg, 0,53 mmol) en etanol (3 mL) se le añadió hidrazina (18 μL , 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1-5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-ilo)-pirrolidina-1-carboxílico (70 mg, 53%) como un sólido blanco.

10 A una solución de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-hidroxi-1*H*-pirazol-3-ilo)-pirrolidina-1-carboxílico (44 mg, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) se le añadió HCl en dioxano (0,2 mL, 4,0 M). La mezcla de reacción se agitó durante 48 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar (R)-5-pirrolidin-3-ilo-2*H*-pirazol-3-ol bruto como un sólido blanco. El material se usó sin purificación adicional.

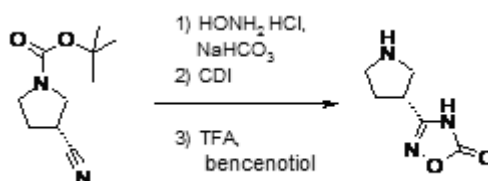
15 Se preparó (R)-5-piperidin-3-ilo-2*H*-pirazol-3-ol usando un procedimiento análogo a aquel descrito anteriormente.

Éster metílico del ácido (1*S*,3*R*)-3-amino-ciclopentanocarboxílico:



20 A una solución de ácido (1*S*,3*R*)-3-aminociclopentanocarboxílico (1,0 g, 7,4 mmol) en MeOH seco (10 mL) bajo N_2 , a 0 °C, se le añadió cloruro de tionilo (2,7 mL, 36,8 mmol) gota a gota. Se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se lavó con éter dietílico anhidro (3x30 mL) y se secó en alto vacío para proporcionar 1,87 g de éster metílico del ácido (1*S*,3*R*)-3-amino-ciclopentanocarboxílico como la sal HCl que se usó sin purificación adicional.

(R)-3-Pirrolidin-3-il-4*H*-1,2,4-oxadiazol-5-ona:

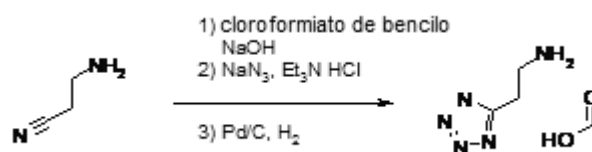


30 Se añadieron éster terc-butílico del ácido (R)-3-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (1,02 g, 5,2 mmol), hidrocloreuro de hidroxilamina (396 mg, 5,7 mmol) y NaHCO_3 (487 mg, 5,8 mmol) a MeOH (12 mL) y la solución se calentó hasta reflujo. Después de 4 h, la reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y concentró para proporcionar 927 mg de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-pirrolidina-1-carboxílico bruto como una espuma amarilla.

35 Se disolvieron éster terc-butílico del ácido (R)-3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-pirrolidina-1-carboxílico bruto (887 mg, 3,86 mmol) y CDI (94 mg, 5,8 mmol) en dioxano (30 mL) y se calentaron hasta reflujo. Después de 1 h, la reacción se concentró a vacío. La mezcla de reacción bruta se disolvió en CH_2Cl_2 y el pH se ajustó hasta 3 añadiendo HCl 1M a la solución. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar 872 mg de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-pirrolidina-1-carboxílico.

40 Se combinaron éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-pirrolidina-1-carboxílico bruto (872 mg, 3,41 mmol), CH_2Cl_2 (5 mL) y tiofenol (0,7 mL, 6,8 mmol) y se diluyeron con TFA (5 mL). Después de 24 h, la reacción se concentró a vacío. El residuo se dividió entre CH_2Cl_2 y agua. Las capas se separaron y la capa de CH_2Cl_2 se extrajo con agua. Las capas acuosas combinadas se concentraron a vacío. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó 482 mg de (R)-3-pirrolidin-3-il-4*H*-1,2,4-oxadiazol-5-ona como un aceite tostado (~50% puro) que se usó sin purificación adicional.

50 **Formiato de 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilamina:**



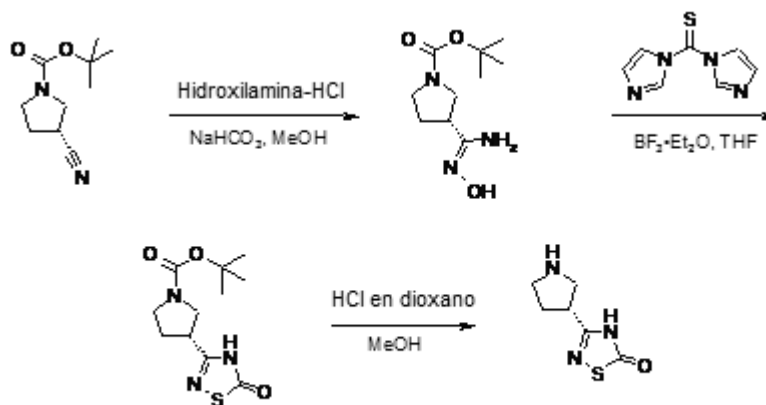
Se disolvió fumarato de aminopropionitrilo (6,6 g, 53,4 mmol) en agua y se convirtió a una base hasta pH 10 con NaOH sólido. Se añadió luego una solución de benzilcloroformiato (8,0 mL, 53,4 mmol) en Et₂O (15 mL) con agitación vigorosa. El pH se ajustó continuamente hasta pH 10 por adición de NaOH 2M. Después de 2 h, la reacción se diluyó con Et₂O y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío. El sólido resultante se disolvió en Et₂O caliente y se filtró para proporcionar 1 g de éster benzílico del ácido (2-ciano-etil)-carbámico como un sólido blanco. Se obtuvieron 3,35 g de éster benzílico del ácido (2-ciano-etil)-carbámico por cristalización repetitiva del licor madre de Et₂O.

Se agitó una mezcla de éster benzílico del ácido (2-ciano-etil)-carbámico (2,6 g, 12,7 mmol), azida de sodio (2,48 g, 38 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (2,62 g, 19 mmol) en NMP (96 mL) a 100 °C bajo Ar. Después de 24 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió más azida de sodio (1,24 g, 19 mmol) e hidrocloreto de trietilamina (1,3 g, 9,5 mmol) a la mezcla de reacción y la solución se calentó hasta 100 °C bajo Ar. Después de 18 h, la reacción se diluyó con agua (100 mL). Se añadió gota a gota HCl 1M hasta que el pH fue levemente ácido (~ pH 4). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x100 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron a vacío para proporcionar un aceite de color pardo. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-15% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 1,1 g de éster benzílico del ácido 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil-carbámico bruto (~70% puro).

Se disolvió éster benzílico del ácido 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil-carbámico bruto (1,0g, 4,04 mmol) en MeOH (35 mL). El matraz se purgó con Ar y luego se añadió Pd/C al 10% (100 mg). El matraz se purgó con H₂ (globo). Después de 6 h, la reacción se purgó con Ar y la solución heterogénea se filtró a través de tierra diatomácea. El Pd/C se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 470 mg de un sólido amarillo. El sólido se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando 310 mg de formiato de 2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etilamina como un aceite incoloro que se solidificó en reposo.

(R)-3-Pirrolidin-3-il-4*H*-[1,2,4]tiadiazol-5-ona:

30



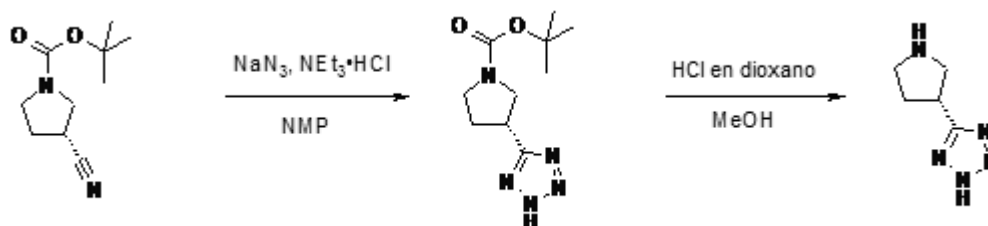
Se añadieron éster terc-butílico del ácido (R)-3-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (2,04 g, 10,4 mmol), hidrocloreto de hidroxilamina (0,79 g, 11,4 mmol) y NaHCO₃ (0,97g, 11,6 mmol) a MeOH (24 mL) y la solución se calentó hasta reflujo. Después de 4 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de un embudo con frita. La disolución se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar éster terc-butílico del ácido (R)-3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,28 g, 5,58 mmol, 54%) como una espuma amarilla.

Se disolvieron éster terc-butílico del ácido (R)-3-(*N*-hidroxicarbamimidoil)-pirrolidina-1-carboxílico (0,54 g, 2,36 mmol) y di-imidazol-1-il-metanotiona (0,70 g, 3,53 mmol) en THF (15 mL) y se agitó durante 30 min. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron por MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y se añadió BF₃·Et₂O (0,89 ml, 7,06 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las

capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20-50% EtOAc/hexano) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxílico (0,42 g, 1,55 mmol, 66%) como un sólido blanco.

- 5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (R)-3-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-pirrolidina-1-carboxílico (420 mg, 1,55 mmol) en metanol (15 mL). Se añadió luego HCl 4M en dioxano (0,70 mL, 2,80 mmol). La solución se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (R)-3-pirrolidin-3-il-4*H*-[1,2,4]tiadiazol-5-ona (220 mg, 1,28 mmol, 83%) como un sólido blanco.

10 **(R)-5-Pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol:**



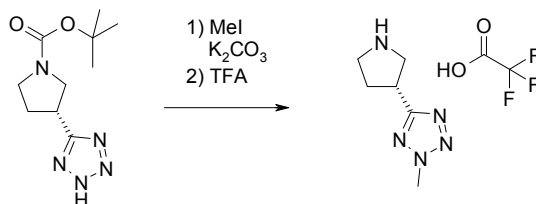
- 15 Se agitó una mezcla de éster terc-butílico del ácido (R)-3-ciano-pirrolidina-1-carboxílico (1,0 g, 5,10 mmol), azida de sodio (0,99 g, 15,3 mmol) e hidrocloreuro de trietilamina (1,05 g, 7,64 mmol) en NMP (40 mL) a 140 °C durante 6 h bajo Ar. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 mL). Se añadió gota a gota HCl 1M hasta que el pH de la solución fue levemente ácido (pH 4). La solución se extrajo luego con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar 3 g de un aceite tostado. La purificación por HPLC de fase inversa proporcionó éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (620 mg, 2,59 mmol, 51%) como un aceite amarillo.

- 25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (600 mg, 2,51 mmol) en metanol (20 mL), se añadió luego gota a gota HCl 4M en dioxano (1,13 mL, 4,52 mmol). La solución se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar (R)-5-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol (220 mg, 1,58 mmol, 63%) como un sólido blanco.

Los siguientes tetrazoles se sintetizaron usando procedimientos análogos a aquel anteriormente descrito:

- 30 (S)-5-Pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol, 5-(3-metil-pirrolidin-3-il)-2*H*-tetrazol, 3-(2*H*-tetrazol-5-il)-piperidina, (S)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-piperidina, (R)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-piperidina

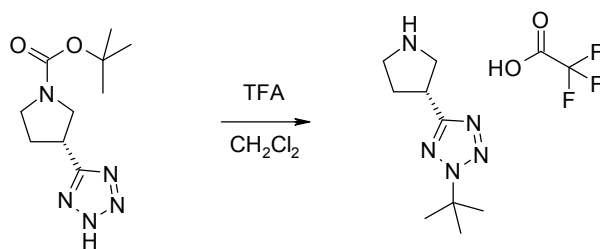
Sal del ácido 2-metil-5-(R)-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol trifluoroacético:



- 35 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (500 mg, 2,1 mmol) en acetona (20 mL). Se añadieron en secuencias K_2CO_3 (579 mg, 4,2 mmol) y MeI (0,14 mL, 2,19 mmol). Después de 8 h, la reacción en bruto se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa y proporcionó 145 mg de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico como un sólido blanco (se eluyó primero) y 243 mg de éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico como un aceite amarillo pálido.

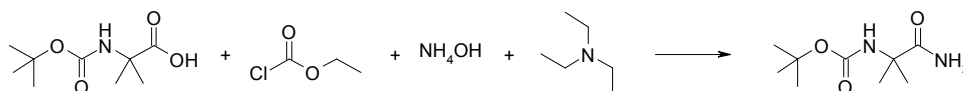
- 45 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (R)-3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico en CH_2Cl_2 (3,5 mL) y se diluyó con TFA (3,5 mL). Después de 18 h, la reacción se concentró a vacío y proporcionó 260 mg de sal del ácido 2-metil-5-(R)-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol trifluoroacético como un aceite tostado.

Sal del ácido 2-terc-butil-5-(R)-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol trifluoroacético:



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (R)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-pirrolidina-1-carboxílico (840 mg, 3,51 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y se añadió TFA (4 mL) gota a gota. La reacción se agitó a 25°C durante una noche. La solución se concentró a vacío para dar el producto bruto. Se determinó que la mezcla contenía 2-*tert*-butil-5-(R)-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol y (R)-5-pirrolidin-3-il-2*H*-tetrazol (3:1) como sales del ácido trifluoroacético. La mezcla se usó sin purificación adicional.

Éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamoil-1-metil-etil)-carbámico:

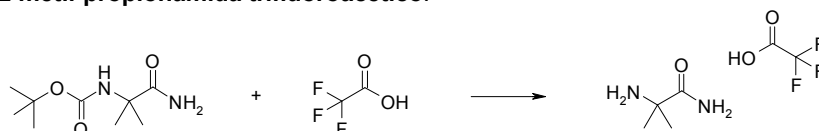


A una solución enfriada (-10 °C) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (1,00 g, 4,92 mmol) y trietilamina (686 μ L, 4,92 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió cloroformato de etilo (470 μ L, 4,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió hidróxido de amonio (1,20 mL, 19,7 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El producto luego se filtró a través de un embudo Buchner y se secó a vacío para proporcionar 945 mg de los compuestos del título como un sólido blanco, m/z 203,3 [M + 1]⁺.

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

Éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico, m/z 201,2 [M + 1]⁺

Sal del ácido 2-amino-2-metil-propionamida trifluoroacético:

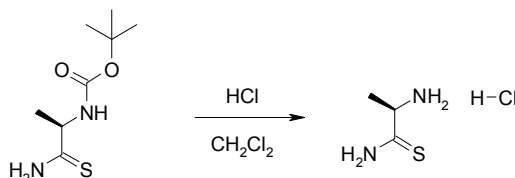


A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamoil-1-metil-etil)-carbámico (945 mg, 4,67 mmol) en diclorometano (20 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (10,0 mL, 64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío para proporcionar 882 mg del compuesto del título como un sólido blanco, se aisló como la sal de TFA, m/z 103,2 [M + 1]⁺.

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

Amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico, m/z 101,1 [M + 1]⁺

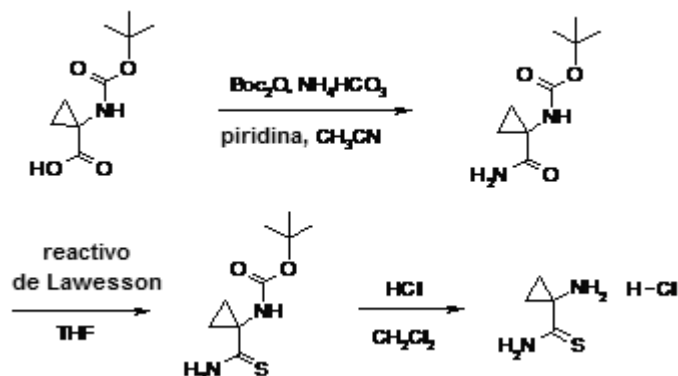
Hidrocloruro de (R)-2-amino-tiopropionamida:



A una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido ((R)-1-tiocarbamoil-etil)-carbámico¹ (600 mg, 2,94 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂ se le añadió HCl en dioxano (4 M, 3,67 mL, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se tornó clara al cabo de algunos minutos y después se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se diluyó con 25 mL de Et₂O y se filtró, lavando con Et₂O. Se obtuvo hidrocloruro de (R)-2-amino-tiopropionamida como un sólido blanco pegajoso después de secar en alto vacío, 393 mg (95%). Este material se usó sin purificación adicional.

¹ Xia, Z.; Smith, C. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3459-3466.

Hidrocloruro de amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarbotioico:



5

A una mezcla del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (2,00 g, 9,94 mmol), anhídrido de Boc (2,82 g, 12,9 mmol), bicarbonato de amonio (0,982 g, 12,4 mmol) en 30 mL de acetonitrilo a temperatura ambiente se le añadió piridina (0,482 mL, 5,96 mmol). Se agitó la mezcla de reacción incolora, turbia a temperatura ambiente durante 16 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre 100 mL de acetato de etilo y 30 mL de HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con 30 mL de solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 1,80 g (90%) de éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico como un sólido blanco.

10

15

A una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico (1,00 g, 4,99 mmol) en 6 mL de THF se le añadió reactivo de Lawesson (1,01 g, 2,50 mmol). La mezcla de reacción turbia de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y luego se repartió entre 40 mL de acetato de etilo y 15 mL de solución de NaOH 0,5 M. La fase orgánica se lavó con 15 mL cada vez de agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 20-60% EtOAc/hexanos, para dar 864 mg (80%) de éster *tert*-butílico del ácido (1-tiocarbamoil-ciclopropil)-carbámico como un sólido blanco.

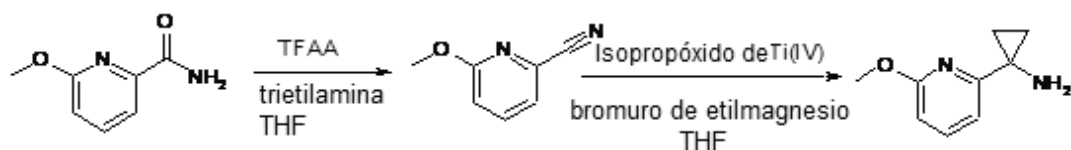
20

25

A una suspensión de éster *tert*-butílico del ácido (1-tiocarbamoil-ciclopropil)-carbámico (864 mg, 3,99 mmol) en 15 mL de CH₂Cl₂ se le añadió HCl en dioxano (4 M, 5,00 mL, 20,0 mmol). La mezcla de reacción se tornó clara al cabo de algunos minutos y después se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y luego se diluyó con 40 mL de Et₂O y se filtró, lavando con Et₂O. Se obtuvo hidrocloruro de amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarbotioico como un sólido blanquecino después de secar en alto vacío, 597 mg (98%). Este material se usó sin purificación adicional.

30

1-(6-Metoxi-piridin-2-il)-ciclopropilamina:



35

A una solución enfriada con hielo de amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico (300 mg, 1,97 mmol) en THF (3 mL) se le añadieron trietilamina (1,25 mL, 8,68 mmol) y TFA gota a gota (0,61 mL, 4,34 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Los componentes volátiles se concentraron a vacío y el residuo líquido se añadió gota a gota a una solución de tampón fosfato vigorosamente agitada, enfriada con hielo, pH 7 (5 mL). Después de 15 min de agitación, el sólido amarillento se filtró y se secó al aire durante 1 h para proporcionar 250 mg (95%) de 6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo como un sólido amarillento, *m/z* 135,4 [M + 1]⁺.

40

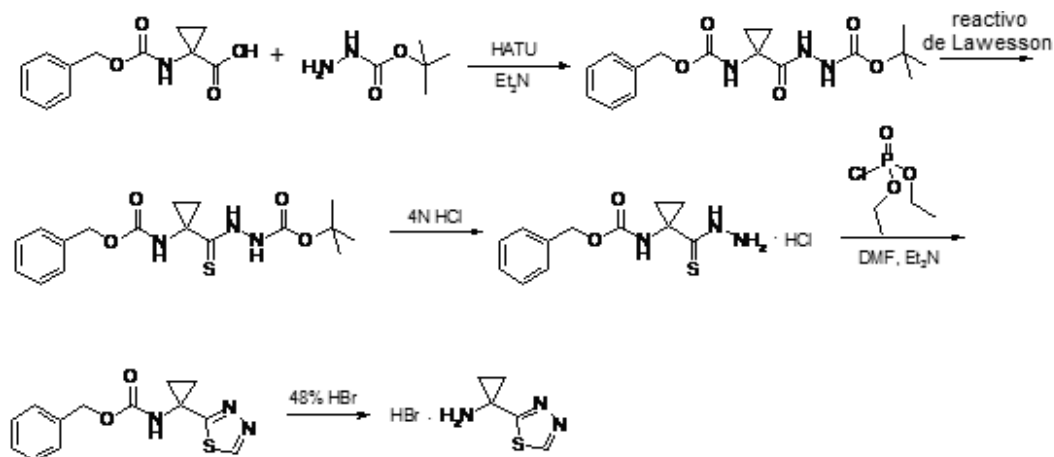
45

A una solución de 6-metoxi-piridina-2-carbonitrilo (1,50 g, 11,2 mmol) en THF (75 mL) a temperatura ambiente se le añadió Ti(OiPr)₄ (7,21 mL, 24,6 mmol). Se añadió gota a gota EtMgBr (14,9 mL, 44,7 mmol) y la solución de color pardo claro se tornó heterogénea. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL) y se secó con MgSO₄. Después de la filtración, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 380 mg (22%) de 1-(6-metoxi-piridin-2-il)-ciclopropilamina, *m/z* 166,3 [M + 1]⁺.

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

1-(4-Metoxi-piridin-2-il)-ciclopropilamina (33%), m/z 165,4 $[M + 1]^+$

5 **Hidrobromuro de 1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropilamina:**



10 A una solución del ácido 1-benzoilamino-ciclopropanocarboxílico (5,0 g, 21,3 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron Et₃N (2,94 mL, 21,3 mmol) y HATU (8,08 g, 21,3 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min, luego se añadió éster terc-butílico del ácido hidrazinacarboxílico (2,81 g, 21,3 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, HCl 2N, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía de gel de sílice (25-100% EtOAc en hexanos) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-benciloxycarbonilamino-ciclopropil)-hidrazinacarboxílico (6,2 g, 17,7 mmol) como un sólido blanco, m/z 250,6 $[M-101]^+$.

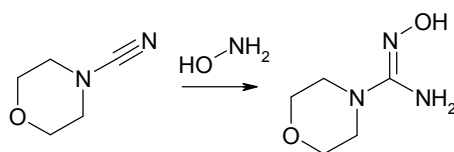
20 A una solución de éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-benciloxycarbonilamino-ciclopropil)-hidrazinacarboxílico (2,0 g, 5,72 mmol) en tolueno (20 mL) se le añadió reactivo de Lawesson (2,31 g, 5,72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con NaOH 2N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y luego se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (12-100% EtOAc en hexanos) para dar el éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-benciloxitiocarbonilamino-ciclopropil)-hidrazinacarboxílico (0,8 g, 2,19 mmol) como un sólido blanco, m/z 310,6 $[M-57]^+$.

25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-benciloxitiocarbonilamino-ciclopropil)-hidrazinacarboxílico (0,25 g, 0,684 mmol) en HCl 4N en dioxano (4 mL) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se trituró con Et₂O y el precipitado resultante se recogió por filtración. El precipitado se lavó con Et₂O para dar hidrocloreto del éster O-bencilico del ácido (1-hidrazino-ciclopropil)-tiocarbámico (0,15 g, 0,48 mmol) como un sólido blanco, m/z 266,5 $[M+H]^+$.

30 A una suspensión de hidrocloreto de éster O-bencilico del ácido (1-hidrazino-ciclopropil)-tiocarbámico (0,3 g, 0,99 mmol) se le añadieron éster dietílico del ácido fosforoclorídico (0,14 mL, 0,99 mmol) y Et₃N (0,14 mL, 0,99 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con MeOH. La mezcla de reacción en bruto se purificó luego directamente por HPLC de fase inversa para dar el éster bencilico del ácido (1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-carbámico (0,24 g, 0,87 mmol) como un aceite claro, m/z 276,3 $[M+H]^+$.

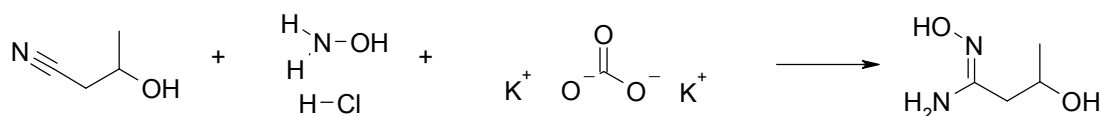
35 Se disolvió éster bencilico del ácido (1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropil)-carbámico (0,2 g, 0,73 mmol) en HBr al 48% en ácido acético (5 mL) y se dejó agitar durante 30 min. Se añadió luego Et₂O y la mayor parte del líquido se separó por decantación. El residuo remanente se concentró a presión reducida para dar el hidrobromuro de 1-1,3,4-tiadiazol-2-il-ciclopropilamina (0,12 g, 0,54 mmol) como una goma anaranjada, m/z 142,4 $[M+H]^+$.

N-Hidroxi-morfolina-4-carboxamida:



Se calentó una mezcla de hidroxilamina (4,0 mL, 65 mmol) y morfolina-4-carbonitrilo (5,00 g, 44,6 mmol) a 80 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH y Et₂O, luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 días. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar 9,02 g del producto deseado como un sólido blanco.

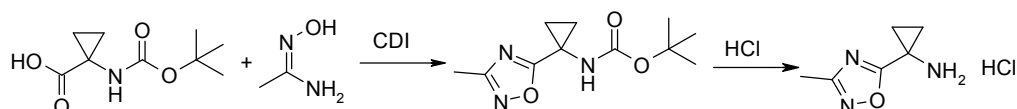
3,N-Dihidroxi-butiramidina:



A una suspensión de 3-hidroxibutironitrilo (1,00 g, 11,8 mmol) y K₂CO₃ (3,25 g, 23,5 mmol) en 15 mL de etanol 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 etanol, 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.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente: 3,N-Dihidroxi-propionamidina, N-hidroxi-propionamidina, 3,3,3-trifluoro-N-hidroxi-propionamidina, N-hidroxi-dimetilamina-1-carboxamidina, éster terc-butílico del ácido [1-(N-hidroxicarbamimidoil)-ciclopropil]-carbámico; Se preparó éster terc-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico a partir del ácido 1-*tert*-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico según los procedimientos descritos en la bibliografía (Demko, Z. P.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2525).

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

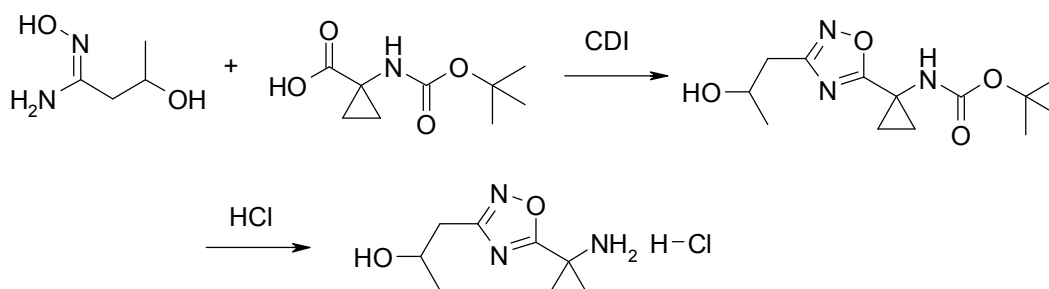


A una solución de ácido N-boc-amino-ciclopropanocarboxílico (1,01 g, 5,00 mmol) en 2 mL de DMF se le añadió carbonildiimidazol (0,812 g, 5,01 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió N-hidroxi-acetamida (0,374 g, 5,05 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó 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 y se lavó con acetonitrilo y agua, se secó al aire para dar el éster terc-butílico del ácido [1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico como 1,05 g de sólido blanco, *m/z* 240 [M + 1]⁺. Se disolvió éster terc-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.

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

Hidrocloreto de 1-(3-morfolin-4-il-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina;
hidrocloreto de 1-(3-ciclobutil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina;
hidrocloreto de 1-(3-*tert*-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina;
hidrocloreto de 1-(3-difluorometil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina;
hidrocloreto de 1-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina.

Hidrocloreto de 1-[5-(1-amino-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-propan-2-ol:

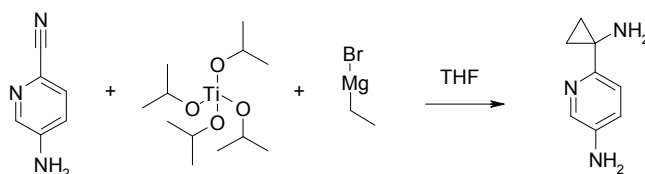


5 A una solución de ácido N-boc-amino-ciclopropanocarboxílico (500 mg, 2,49 mmol) en 2 mL de DMF, a 0°C, se le añadió carbonildiimidazol (403 mg, 2,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió 3, N-dihidroxi-butiramidina (480 mg, 4,06 mmol) como solución en 2 mL de DMF. La mezcla de reacción de color amarillo pálido, levemente turbia se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se calentó a 100 °C durante 15 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 15 mL de agua y se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con 2×15 mL de agua y 15 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-8% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar 242 mg (34%) de éster terc-butílico del ácido {1-[3-(2-hidroxi-propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-ciclopropil}-carbámico como un aceite amarillo pálido.

10 A una solución de éster terc-butílico del ácido {1-[3-(2-hidroxi-propil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-ciclopropil}-carbámico (242 mg, 0,854 mmol) en 5 mL de diclorometano se le añadió HCl en dioxano (1,07 mL, 4 M, 4,27 mmol) a temperatura ambiente. Se formó un precipitado blanco después de varios minutos. La mezcla de reacción turbia se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 10% MeOH/CH₂Cl₂ y se concentró (2×) para proporcionar 217 mg de producto como un aceite anaranjado.

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente: Hidrocloruro de [5-(1-amino-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-dimetil-amina, hidrocloruro de 2-[5-(1-amino-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-etanol, hidrocloruro de 1-[3-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]-ciclopropilamina, hidrocloruro de 1-(3-etil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina, hidrocloruro de 1-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-ciclopropilamina, hidrocloruro de 1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropilamina, hidrocloruro de 1-(5-isopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropilamina, hidrocloruro de 1-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropilamina.

25 **6-(1-Amino-ciclopropil)-piridin-3-ilamina:**

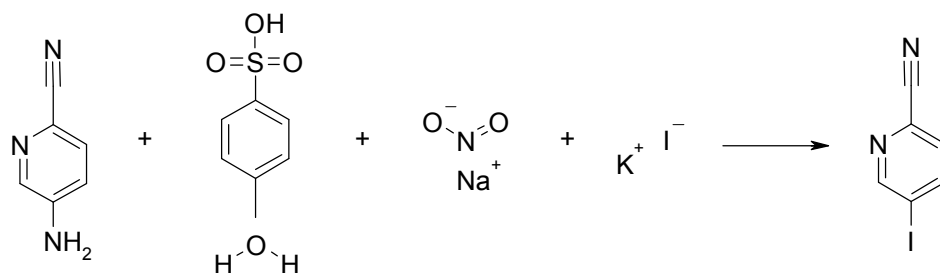


30 A una solución de 5-amino-2-cianopiridina (1,0 g, 8,06 mmol) en THF seco (50 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (5,2 mL, 17,7 mmol). Se añadió luego EtMgBr (3,0M en Et₂O, 10,7 mL, 32,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 23 h, después se diluyó con agua (100 mL) y HCl 1N (5 mL), y se agitó durante 5 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proporcionar 6-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-ilamina como un aceite pardo (10 g) que se usó sin purificación adicional.

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

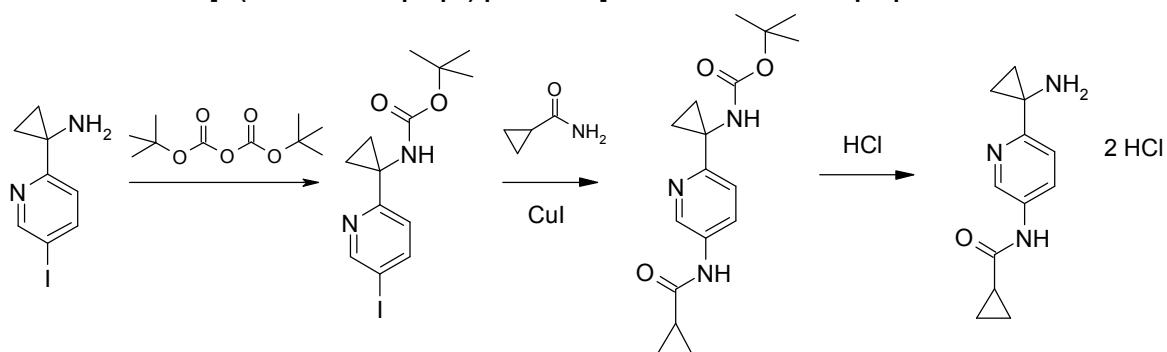
40 [6-(1-Amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-dimetil-amina, 1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-ciclopropilamina, 1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropilamina, *m/z* 155,5 [M+1]⁺, 1-oxazol-4-il-ciclopropilamina, *m/z* 125,5 [M+1]⁺, 1-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-ciclopropilamina, 1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina, 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina.

5-Yodo-piridina-2-carbonitrilo:



5 A una solución de TsOH·H₂O (287 g, 1,51 mol) en 2 L de CH₃CN en un matraz de 5 L se le añadió 5-amino-piridina-2-carbonitrilo (60 g, 504 mmol). La suspensión resultante se enfrió hasta 5°C. Se añadió una solución de NaNO₂ (69,5 g, 1,01 mol) y se añadió KI (209 g, 1,30 mol) en 300 mL de agua lentamente en porciones pequeñas. Se observó una evolución vigorosa de gas y espuma durante la adición. La mezcla de color pardo/negro resultante se agitó durante 10 min, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó nuevamente durante 4 h. La reacción se diluyó con agua y solución de NaHCO₃ (saturada) hasta que se logró un pH de 9-10. Se añadió solución de tiosulfato sódico (saturada, 800 mL) hasta que la solución pasó de un color rojo oscuro a anaranjado claro, y la solución se agitó durante 30 min. La solución se diluyó con EtOAc para disolver los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (2x) y salmuera (1x), se secó secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El residuo se absorbió en CH₂Cl₂ y la suspensión anaranjada se agitó a temperatura ambiente para romper las partículas grandes. La mezcla se filtró y los filtrados se concentraron para proporcionar 84 g de 5-yodo-piridina-2-carbonitrilo (73%) como un aceite anaranjado. El producto se aisló como una mezcla 94:6 con el correspondiente ácido carboxílico de la hidrólisis del producto nitrilo.

Dihidrocloreto de [6-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico :

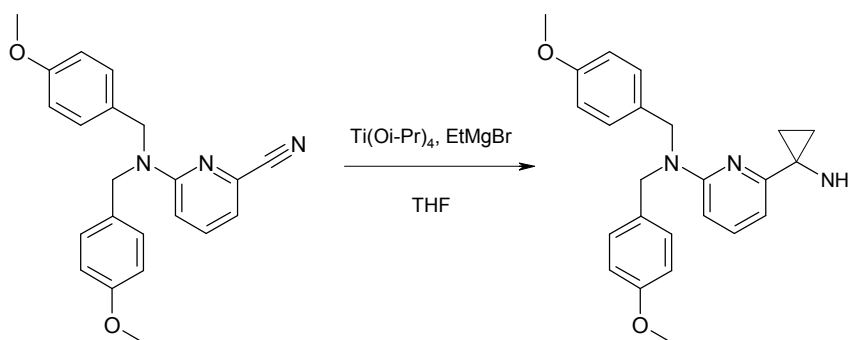


20 Se combinaron 1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina (1,0g, 3,9 mmol), Boc₂O (839 mg, 3,9 mmol) y trietilamina (0,5 mL, 3,9 mmol) en THF (20 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron con MgSO₄, se concentraron para proveer 1,45 g de éster terc-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico como un sólido amarillo, *m/z* = 361,6 [M+1]⁺.

25 Se calentó una mezcla de 0,20 g (0,56 mmol) de éster terc-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico, 22 mg (0,12 mmol) de CuI, 0,035 mL (0,22 mmol) de 1,2-*trans*-di(metilamino)ciclohexano, 0,090 mg (1,1 mmol) de ciclopropanocarboxamida y 0,24 mg (1,1 mmol) de K₃PO₄ en 1 mL de 1,4-dioxano bajo una atmósfera de N₂ durante una noche a 110 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con 10 mL de EtOAc y se lavó con NH₄Cl/NH₄OH acuoso (pH 8), luego con NH₄Cl acuoso. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se trituroó con acetonitrilo para proveer 98 mg (56%) de éster terc-butílico del ácido [1-(5-(ciclopropanocarbonil-amino)-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico como un polvo blanquecino.

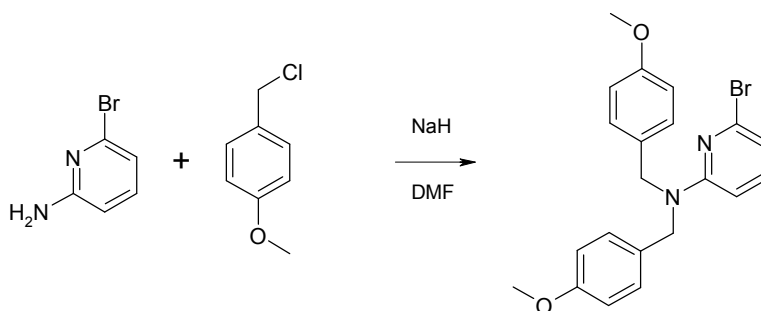
35 La síntesis del compuesto del título se completó por el método de desprotección de HCl utilizado en la síntesis del hidrocloreto de 1-[5-(1-amino-ciclopropil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-propan-2-ol.

[6-(1-Amino-ciclopropil)-piridin-2-il]-bis-(4-metoxi-bencil)-amina:



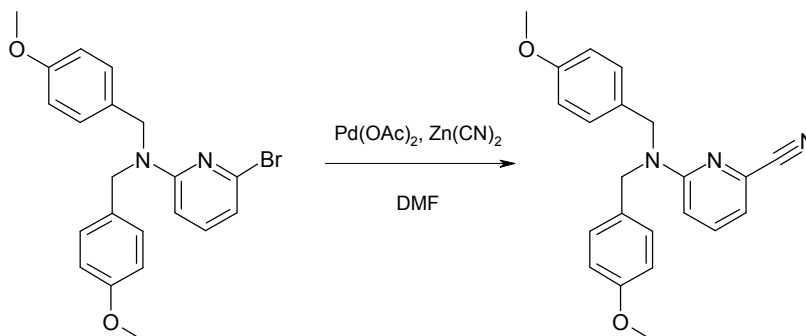
5 A una solución de 6-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-piridina-2-carbonitrilo (1,83 g, 5,09 mmol) en THF anhidro (64 mL) se le añadió $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,79 mL, 6,11 mmol) en una porción, seguido de EtMgBr (solución 3,0 M en THF, 4,07 mL, 12,2 mmol) lentamente durante 5 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron más $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (0,5 mL, 1,7 mmol) y EtMgBr (1,2 mL, 3,60 mmol) y se siguió agitando durante 2 h. Se añadieron más $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,8 mL, 6,1 mmol) y EtMgBr (3 M, 4,1 mL, 12 mmol) y se siguió agitando durante 3 h. Se añadió agua (12 mL) a la mezcla de reacción, lo que provocó la formación de un precipitado. La mezcla se filtró a través de una capa de tierra diatomácea, y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite anaranjado/rojo. El
 10 concentrado se volvió a disolver en CH_2Cl_2 , causando la precipitación de un sólido blanco. Después de la filtración, el filtrado se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida iterativa sobre gel de sílice (1→10% MeOH/ CH_2Cl_2) para dar 381 mg del compuesto del título como un aceite viscoso anaranjado claro, m/z 391,08 $[\text{M}+2]^+$.

15 **(6-Bromo-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina:**



20 A una solución de 6-bromo-piridin-2-ilamina (1,00 g, 5,78 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,96 mL, 14,5 mmol) en una porción. A esta mezcla se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 694 mg, 17,3 mmol) en una porción. La reacción se agitó durante 2 h, luego se repartió entre NaHCO_3 acuoso y CH_2Cl_2 . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas reunidas se secaron con MgSO_4 y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo claro. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1→15% EtOAc/hexanos) para dar 2,55 g del compuesto del título como un aceite incoloro, m/z 413,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 **6-[Bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-piridina-2-carbonitrilo:**



30 Se combinaron trifenilfosfina soportada por poliestireno (250 mg, 0,544 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (57 mg, 0,25 mmol) en un vial de vidrio junto con DMF (5,5 mL). El vial se lavó abundantemente con argón y se tapó. La suspensión se agitó

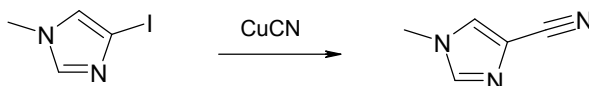
durante 1 h a la temperatura ambiente. Se añadieron luego $\text{Zn}(\text{CN})_2$ sólido (426 mg, 3,63 mmol) y una solución de (6-bromo-piridin-2-il)-bis-(4-metoxi-bencil)-amina (1,50 g, 3,63 mmol) en DMF (5,5 mL). El vial se lavó abundantemente con argón, se selló y se calentó a 140 °C en un microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10→50% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro, m/z 361,0 $[\text{M}+2]^+$.

5-Dimetilamino-piridina-2-carbonitrilo:



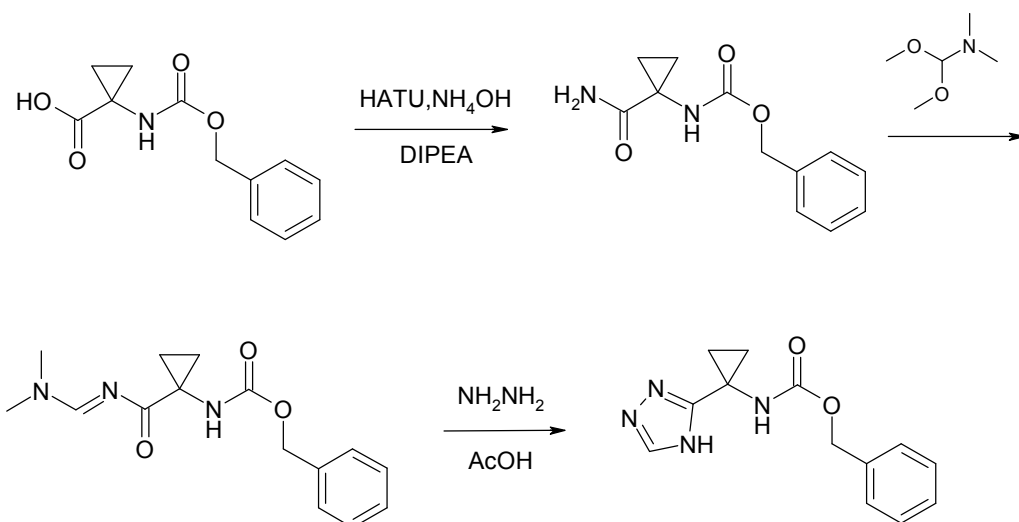
A la solución de 5-amino-2-cianopiridina (15 g, 121 mmol) en 1,4-dioxano seco (200 mL), a 0 °C, se le añadió NaH (9,162 g, 362,6 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, después a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió MeI (53,3 mL, 846 mmol) lentamente y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió un condensador en el matraz de reacción y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 minutos, luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 0 °C, la reacción se inactivó añadiendo lentamente MeOH (100 mL). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de gel de sílice. El filtrado se concentró a vacío y el producto bruto resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 1-5% MeOH/ CH_2Cl_2 como el gradiente para proporcionar 6,5 g de 5-dimetilamino-piridina-2-carbonitrilo como un sólido pardo.

1-Metil-1H-imidazol-4-carbonitrilo:



A un tubo de microondas se le añadió 4-yodo-1-metil-1H-imidazol (2,00 g, 9,62 mmol) y CuCN (1,03 g, 11,5 mmol) en DMA (12 mL). La mezcla de reacción se calentó a 180 °C en un reactor de microondas durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se suspendió en EtOAc/ NH_4Cl / NH_4OH sat. (se añadió NH_4OH a NH_4Cl sat. hasta pH=9) y se agitó durante 30 min. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar 580 mg del compuesto del título como un sólido de color pardo claro.

Éster bencilico del ácido [1-(4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico:



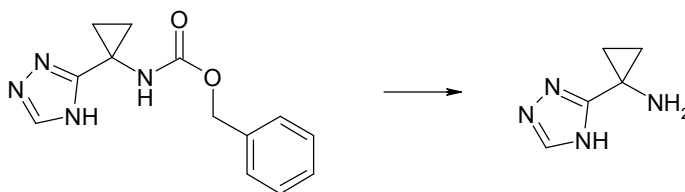
35

5 A un vial se añadió ácido Cbz-1-aminociclopropano-1-carboxílico (1,00 g, 4,25 mmol) en DMF (10 mL), seguido de la adición de DIPEA (137 g, 10,6 mmol) y HATU (1,80 g, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y luego se añadió NH₄OH (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo sólido amarillo se disolvió en EtOAc/H₂O. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se secó en alto vacío para proporcionar 935 mg de éster bencílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico como un sólido amarillo claro, *m/z* 235,8 [M+1]⁺.

10 A un matraz con fondo redondo se le añadió éster bencílico del ácido (1-[[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-carbamoil]-ciclopropil)-carbámico (935 mg, 4 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetil acetal (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc/NaHCO₃ sat. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se secó en alto vacío para proporcionar 1,11 g de éster bencílico del ácido (1-[[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-carbamoil]-ciclopropil)-carbámico como un aceite pardo claro, *m/z* 290,9 [M+1]⁺.

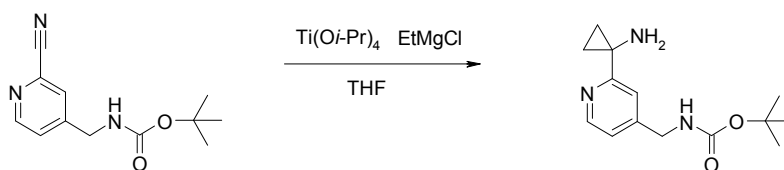
20 A una solución de éster bencílico del ácido (1-[[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-carbamoil]-ciclopropil)-carbámico (1,11 g, 3,83 mmol) en AcOH (6 ml) se le añadió dihidrocloruro de hidrazina (803 mg, 7,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc/agua. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, NaHCO₃ sat, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, se concentró y se secó en alto vacío para proporcionar 677 mg de éster bencílico del ácido [1-(4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico como un sólido blanquecino, *m/z* 259,6 [M+1]⁺.

25 **1-(4*H*-[1,2,4]Triazol-3-il)-ciclopropilamina:**



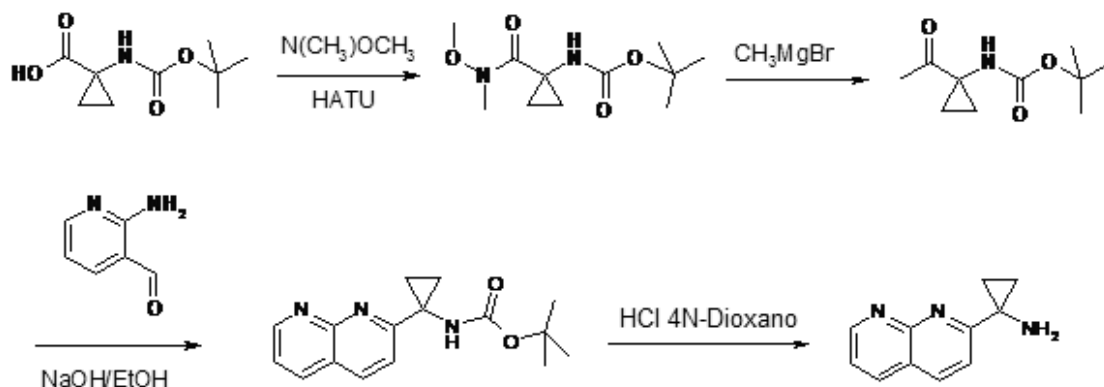
30 A una solución de éster bencílico del ácido [1-(4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (60 mg, 0,23 mmol) en MeOH (5 mL) se le añadió Pd/C al 10% (60 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ (globo) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea. El disolvente se concentró a vacío y se secó en alto vacío para proporcionar 28 mg del compuesto del título, *m/z* 125,5 [M+1]⁺.

Éster terc-butílico del ácido [2-(1-amino-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico:



35 A una solución de éster terc-butílico del ácido (2-ciano-piridin-4-ilmetil)-carbámico (1,2 g, 5,1 mmol) en THF (100 mL) se le añadió bromuro de etilmagnesio (3 M, 3,3 mL, 10 mmol) e isopropóxido de titanio (2,3 mL, 7,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (5 mL) y los sólidos resultantes se separaron por filtración. Los extractos orgánicos se concentraron, luego se purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando 5-10% MeOH/CH₂Cl₂ para dar el éster terc-butílico del ácido [2-(1-amino-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico como un sólido, *m/z* 264,4 [M + 1]⁺.

45 Los siguientes compuestos se prepararon vía un método análogo a aquel anteriormente descrito:
 1-(2-Isopropiloxazol-4-il)ciclopropilamina; 1-(2-ciclopropiloxazol-4-il)ciclopropil-amina; 1-(5-metilisoxazol-3-il)ciclopropilamina; 1-(5-metilpiridin-2-il)ciclopropil-amina; éster terc-butílico del ácido [6-(1-aminociclopropil)piridin-3-ilmetil]carbámico; 1-(5-dimetilaminometilpiridin-2-il)ciclopropilamina; 1-[5-(*terc*-butildimetilsilaniloximetil)piridin-2-il]ciclopropilamina (el precursor de carbonitrilo se sintetizó de acuerdo al procedimiento de la bibliografía: LecClerc et al. *J. Het. Chem.* **1993**, 30, 631.); 1-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridin-2-il]-ciclopropilamina (el precursor de carbonitrilo se sintetizó de acuerdo al procedimiento de la bibliografía: LecClerc et al. *J. Het. Chem.* **1993**, 30, 631.); 1-(5-bromo-piridin-2-il)-ciclopropilamina; 1-(4-yodo-piridin-2-il)-ciclopropilamina; [6-(1-amino-ciclopropil)-piridin-3-il]-dimetil-amina; 1-(2-metil-tiazol-4-il)-ciclopropilamina.

Dihidrocloruro de 1-[1,8]naftiridin-2-il-ciclopropilamina

5 Se combinaron ácido Boc-1-aminociclopropano-1-carboxílico (25,0 g, 124,2 mmol), HATU (56,7 g, 149,1 mmol) e hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (13,3 g, 136,7 mmol) en DMF (200 mL). A esta solución se le añadió diisopropiletilamina (108,2 ml, 621,3 mmol). La reacción se agitó durante 2h, se diluyó con EtOAc y se vertió en NaOH 1N. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron a vacío. El sólido resultante se purificó por SiO_2 en cromatografía ultrarrápida (10-50% EtOAc-hexanos) para proporcionar la amida Weinreb deseada como un sólido blanco (30,4 g, 81%).

15 A una solución de la amida Weinreb (24,6g, 100,7 mmol) en THF (300 mL), a $0^\circ C$, se le añadió lentamente bromuro de metilmagnesio como una solución 3,0M en éter (100,7mL, 302,1 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta $25^\circ C$ y se agitó durante 24 h, luego se inactivó por adición de NH_4Cl 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 combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron para proporcionar un sólido. El sólido se purificó por SiO_2 en cromatografía ultrarrápida (10-50% EtOAc-heptano) para proporcionar la cetona deseada como un sólido blanco (11,0 g, 55%).

20 Se disolvió NaOH recién molido (1,98 g, 49,5 mmol) en EtOH absoluto (250 mL). A esta solución se le añadió la cetona (4,2 g, 21,1 mmol) y 2-aminopiridina-3-carboxaldehído (2,57 g, 21,1 mmol) simultáneamente como una solución en EtOH (250 mL). La reacción se dejó agitar durante 72 h y los volátiles se eliminaron a vacío. Al sólido bruto resultante se le añadió CH_2Cl_2 (50 mL) y la suspensión se filtró. El filtrado se absorbió en SiO_2 y se purificó por SiO_2 en cromatografía ultrarrápida (20-75% EtOAc-hexano seguidos de 2-10% MeOH- CH_2Cl_2) para proporcionar la 1,8-naftiridina protegida con Boc deseada como un sólido blanco (5,50 g, 91%).

30 La 1-[1,8]naftiridin-2-il-ciclopropilamina protegida con Boc (5,50 g, 19,3 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 mL) y a esta solución se le añadió HCl 4N en dioxano (70 mL, 280 mmol). La solución se agitó durante 2 h. Se formó un precipitado y los volátiles se eliminaron a vacío para proveer dihidrocloruro de 1-[1,8]naftiridin-2-il-ciclopropilamina como un sólido blanquecino (4,92 g, 99%).

35 Los siguientes dihidrocloruros de amina se prepararon por métodos análogos a aquellos descritos para dihidrocloruro de 1-[1,8]naftiridin-2-il-ciclopropilamina, empleando el sustrato de amino-carboxaldehído apropiado:

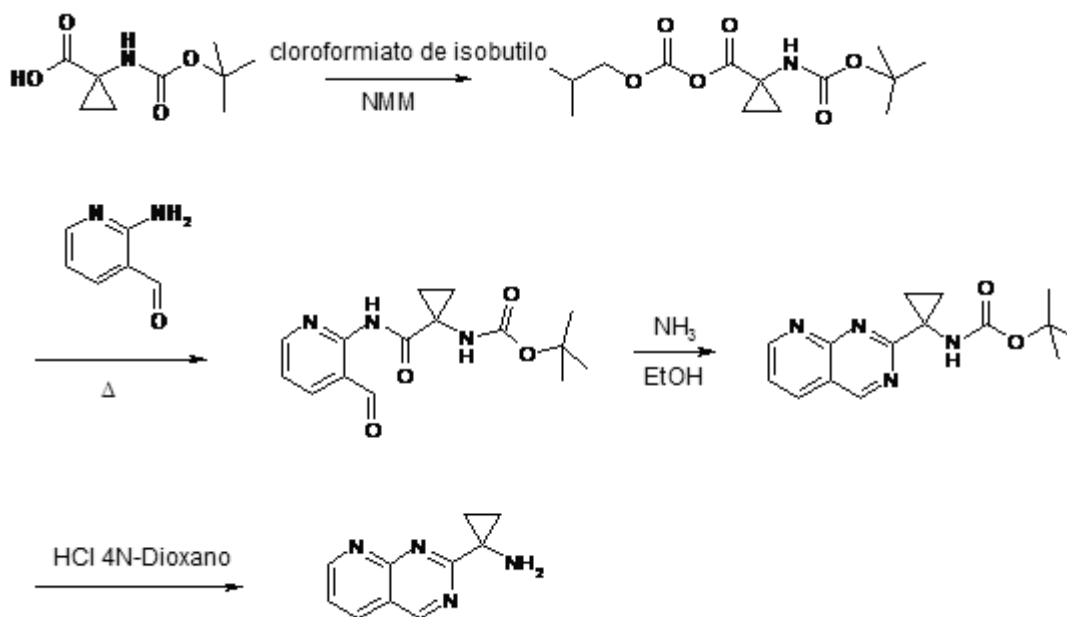
dihidrocloruro de 1-(1-quinolin-2-il-ciclopropilamina

dihidrocloruro de 1-[1,7]naftiridin-2-il-ciclopropilamina

40 dihidrocloruro de 1-[1,6]naftiridin-2-il-ciclopropilamina

dihidrocloruro de 1-[1,5]naftiridin-2-il-ciclopropilamina

45 dihidrocloruro de 1-(1-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-cicloamina



Se disolvió ácido boc-1-aminociclopropano-1-carboxílico (1,00 g, 4,97 mmol) en 1,2-DME (5,0 mL) y se enfrió hasta -15 °C. A esta solución se le añadió *N*-metilmorfolina (0,552 mL, 5,02 mmol) seguida de isobutilcloroformiato (0,651 mL, 5,02 mmol). La solución se agitó durante 5 min, luego el hidrocloreto precipitado *N*-metil morfolina se eliminó por filtración a vacío, se lavó con 2 x 5mL 1,2-DME y los lavados se combinaron con el filtrado. Esta solución de anhídrido mezclado con isobutilo se mantuvo en una atmósfera inerte y se usó directamente.

A la solución del anhídrido mezclado con isobutilo (1,50 g, 4,98 mmol) en 1,2-DME (15 mL) se le añadió 2-amino-3-piridinacetaldehído (0,669 g, 5,48 mmol) y la reacción se calentó hasta 140 °C en un reactor de microondas durante 2 h, seguida de calentamiento térmico adicional a 100 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta 25 °C y los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar un aceite amarillo. El aceite bruto se purificó por SiO_2 en cromatografía ultrarrápida (25-100% EtOAc-hexanos) para proporcionar la piridina amida-aldehído deseada como un sólido tostado (0,601 g, 40%).

Se condensó amoníaco (1,00 mL) en un recipiente sumergido en $\text{N}_2(\text{l})$. A este amoníaco líquido frío se le añadió una solución de piridina amida-aldehído (601 mg, 1,97 mmol) en EtOH absoluto (10 mL). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. El recipiente se dejó enfriar hasta 25°C y los volátiles se eliminaron a vacío. El residuo bruto resultante se purificó por SiO_2 en cromatografía ultrarrápida (25-100% EtOAc-hexanos) para proporcionar 1-(1-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-cicloamina protegida con Boc como un sólido tostado (0,263 g, 47%).

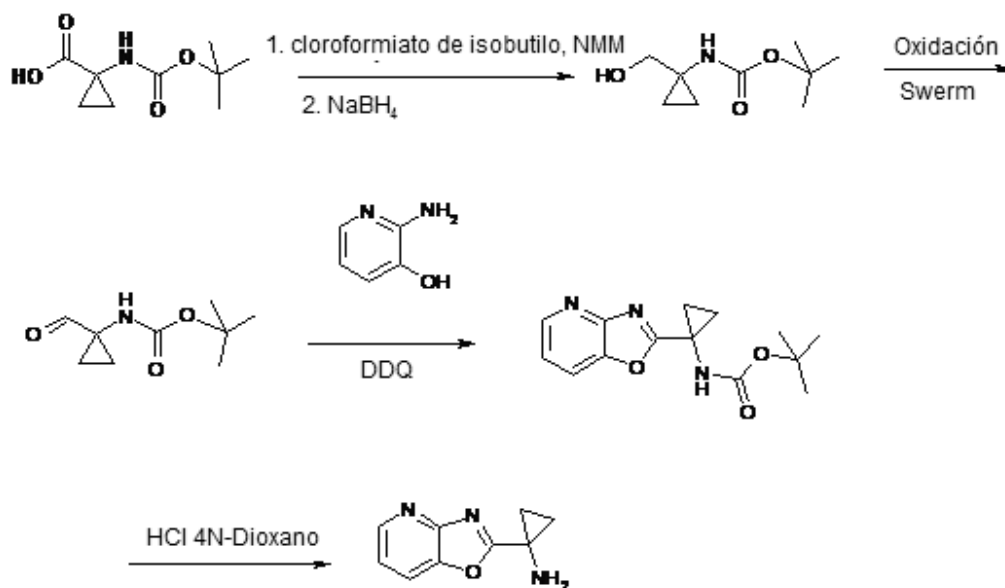
La 1-(1-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-cicloamina protegida con Boc (0,263 g, 0,920 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 mL) y a esta solución se le añadió HCl 4N en dioxano (4,00 mL, 17,4 mmol). La solución se agitó durante 2 h. Se formó un precipitado y los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar dihidrocloruro de 1-(1-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-ciclopropilamina como un sólido blanco (0,063 g, 27%).

Los siguientes dihidrocloruros de amina se prepararon por métodos análogos a aquellos descritos para dihidrocloruro de 1-(1-pirido[2,3-d]pirimidin-2-il-ciclopropilamina, empleando el sustrato de aminocarboxaldehído apropiado:

Dihidrocloruro 1-(1-quinolin-2-il-ciclopropilamina

Dihidrocloruro de 1-[1-(6-cloro-quinazolin-2-il)-ciclopropilamina
1-1,6-naftiridin-2-il-ciclopropilamina

Dihidrocloruro de 1-(1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-ciclopropilamina



Se disolvió ácido Boc-1-aminociclopropano-1-carboxílico (5,0 g, 24,9 mmol) en 1,2-DME (25 mL) y se enfrió hasta -15 °C. A esta solución se le añadió *N*-metilmorfolina (2,76 mL, 25,1 mmol) seguida de isobutilcloroformiato (3,26 mL, 25,1 mmol). La solución se agitó durante 5 min. El hidrocloreuro NMM precipitado se eliminó luego por filtración a vacío, se lavó con 2 x 5 mL de DME, y los lavados se combinaron con el filtrado en un matraz y se enfriaron en un baño de hielo-sal. Se añadió rápidamente una solución acuosa de borohidruro de sodio (4.01 g, 37,5 mmol, 10 mL H₂O) al matraz. Evolucionó gas vigorosamente y la reacción se agitó durante otros 10 min, luego se inactivó por adición de agua. La reacción se diluyó luego con EtOAc y la fase acuosa se separó y extrajo dos veces más con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron para proporcionar el alcohol deseado, que se usó sin purificación adicional (3,61 g, 78%).

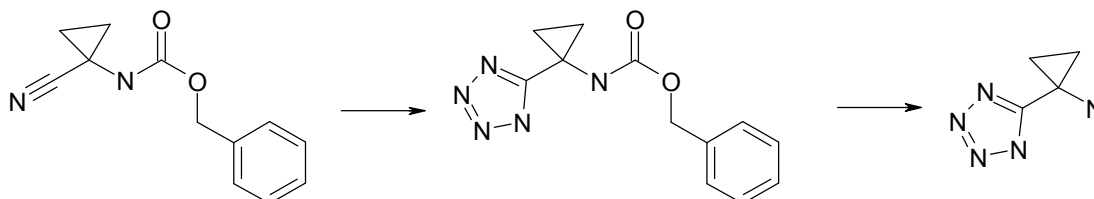
A una solución de cloruro de oxalilo (2,01 mL, 23,1 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), a -55 °C, se le añadió gota a gota una solución de DMSO (1,64 mL, 23,1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Tras completar la adición, la reacción se agitó durante 5 min, luego se añadió amino alcohol protegido con Boc (3,6 g, 19,2 mmol) como solución en CH₂Cl₂ (10 mL) y se siguió agitando durante 15 min. Se añadió trietilamina (13,9 mL, 99,9 mmol) y la reacción se agitó durante 5 min, luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, se añadió H₂O (50 mL) y la reacción se vertió en CH₂Cl₂. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por SiO₂ en cromatografía ultrarrápida (10-40% EtOAc-hexanos) para proporcionar Boc-1-aminociclopropano-1-carboxaldehído como un sólido blanco (2,5g, 70%).

Se combinaron Boc-1-aminociclopropano-1-carboxaldehído (0,150 g, 0,81 mmol) y 2-amino-3-hidroxipiridina (0,094 g, 0,85 mmol) en metanol anhidro (2,5 mL). A esta solución se le añadieron tamices moleculares 3 Å recién activados (~25 esferas). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 45 °C durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (2,5 mL). A esta solución se le añadió DDQ (0,202 g, 0,89 mmol) y la reacción se agitó durante 1h. La reacción se diluyó con NH₄Cl saturado acuoso y se vertió en un embudo separador. Se añadieron 15 mL más de CH₂Cl₂. La fase acuosa se separó y se extrajo dos veces más con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron. El residuo bruto se absorbió en SiO₂ y se purificó por SiO₂ en cromatografía ultrarrápida (25-75% EtOAc-hexanos) para proporcionar la 1-(1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-ciclopropilamina protegida con Boc como un sólido tostado (0,044 mg, 20%).

La 1-(1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-ciclopropilamina protegida con Boc (0,044 g, 0,160 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (0,5 mL) y a esta solución se le añadió HCl 4N en dioxano (2,50 mL, 10,9 mmol). La solución se agitó durante 2 h. Se formó un precipitado y los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar dihidrocloruro de 1-(1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-ciclopropilamina como un sólido tostado (0,023 g, 69%).

El siguiente hidrocloreuro de amina se preparó por métodos análogos a aquellos descritos para el dihidrocloruro de 1-(1-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il-ciclopropilamina, empleando 2-aminofenol como sustrato:

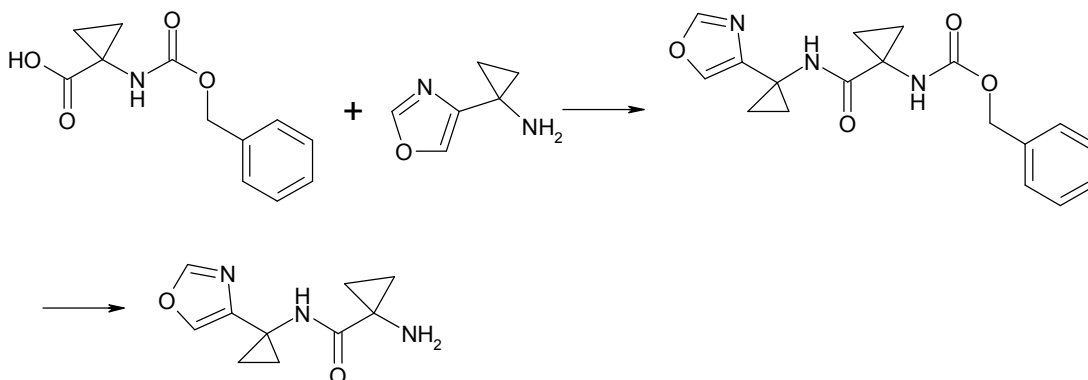
Dihidrocloruro de 1-(1-benzooxazol-2-il-ciclopropilamina

1-(1H-Tetrazol-5-il)-ciclopropilamina:

5 A un matraz con fondo redondo se le añadió éster bencílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (500 mg, 2,31 mmol) en DMF (4 ml), seguido de la adición de NaN_3 (195 mg, 3 mmol) y NH_4Cl (161 mg, 3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc/agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó bajo Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proveer 380 mg de éster bencílico del ácido [1-(1H-tetrazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico como un sólido blanquecino, m/z 260,8 $[\text{M}+1]^+$.

10 Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(1H-tetrazol-5-il)-ciclopropil]-carbámico en MeOH (5 ml). La solución se pasó por un hidrogenador H-Cube a 0 bar, 30°C a 1 ml/min con Pd/C al 10% como catalizador. El eluato se concentró para proporcionar 48 mg de 1-(1H-tetrazol-5-il)-ciclopropilamina como un producto sólido, m/z 126,5 $[\text{M}+1]^+$.

15

(1-Oxazol-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

20 A un matraz con fondo redondo se le añadió ácido Z-1-aminociclopropano-1-carboxílico (150 mg, 0,638 mmol) en DMF (10 ml), seguido de la adición de base de Hunig (207 mg, 1,6 mmol) y HATU (270 mg, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, seguida de la adición de 1-oxazol-4-il-ciclopropilamina (200 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 70 mg de éster bencílico del ácido [1-(1-oxazol-4-il-ciclopropilcarbamoyl)-ciclopropil]-carbámico, m/z 343 $[\text{M}+1]^+$.

25

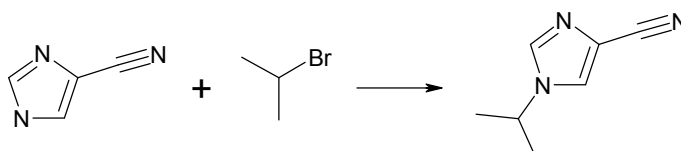
30 Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(1-oxazol-4-il-ciclopropilcarbamoyl)-ciclopropil]-carbámico (70 mg, 0,21 mmol) en MeOH (10 ml), seguido de la adición de Pd/C al 10% (35 mg). La mezcla de solución se agitó en un globo de H_2 durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se concentró en una bomba de alto vacío para proporcionar 42 mg de (1-oxazol-4-il-ciclopropil)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico como un producto sólido blanquecino, m/z 208,8 $[\text{M}+1]^+$.

30

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando el material de partida apropiado:

35

Éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoyl)-piperidina-1-carboxílico

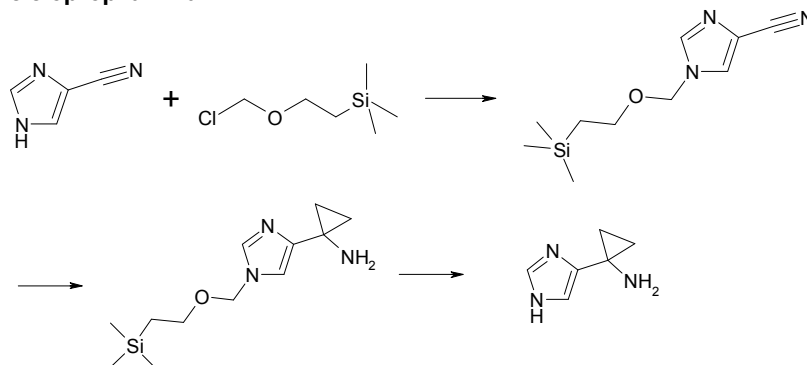
1-Isopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo:

40

A un matraz de fondo redondo se le añadieron 1H-imidazol-4-carbonitrilo (300 mg, 3,22 mmol), 2-bromopropano (794 mg, 6,44 mmol) y K₂CO₃ (890 mg, 6,44 mmol) en DMF (9 ml). La mezcla reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró. El disolvente se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 310 mg de la sal TFA de 1-isopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo y 71 mg de la sal TFA de 3-isopropil-3H-imidazol-4-carbonitrilo, región-isómero.

La sal TFA de 1-isopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat., salmuera, se secó en Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar 200 mg de 1-isopropil-1H-imidazol-4-carbonitrilo como un aceite incoloro, *m/z* 136,5 [M+1]⁺.

1-(1H-imidazol-4-il)-ciclopropilamina:

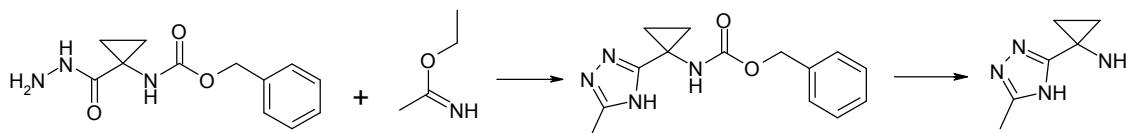


A un matraz con fondo redondo se le añadió NaH (60% en aceite mineral) (200 mg, 5,22 mmol) en THF seco (12 ml), seguido de la adición de 1H-imidazol-4-carbonitrilo (400 mg, 4,3 mmol), SEMCl (1433 mg, 8,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc/ NaHCO₃ sat. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-3% MeOH/CH₂Cl₂). Las fracciones de producto se recogieron y concentraron para proporcionar 355 mg de 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo, *m/z* 224,6 [M+1]⁺.

A un matraz con fondo redondo se le añadió 1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-carbonitrilo (310 mg, 3,19 mmol) en THF (10 ml), seguido de la adición de Ti(OiPr)₄ (0,9 ml, 3,05 mmol). Después se le añadió lentamente EtMgBr (3,0 M en éter) (1,85 ml, 5,55 mmol). La solución clara se tornó oscura y se observó evolución gaseosa. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción (10 ml). El precipitado sólido se filtró mediante celite. La torta del filtro se lavó con THF (10 ml), EtOAc (10 ml). El disolvente combinado se concentró para proveer 400 mg de 1-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-ciclopropilamina, *m/z* 254,6 [M+1]⁺.

A un matraz con fondo redondo se le añadieron 1-[1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-imidazol-4-il]-ciclopropilamina (400 mg, 1,58 mmol) en EtOH (20 ml) y HCl 3N (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, eluyendo con 0,5% acetonitrilo/agua para proveer 267 mg de 1-(1H-imidazol-4-il)-ciclopropilamina como una sal de ácido fórmico, *m/z* 124 [M+1]⁺.

1-(5-Metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropilamina:

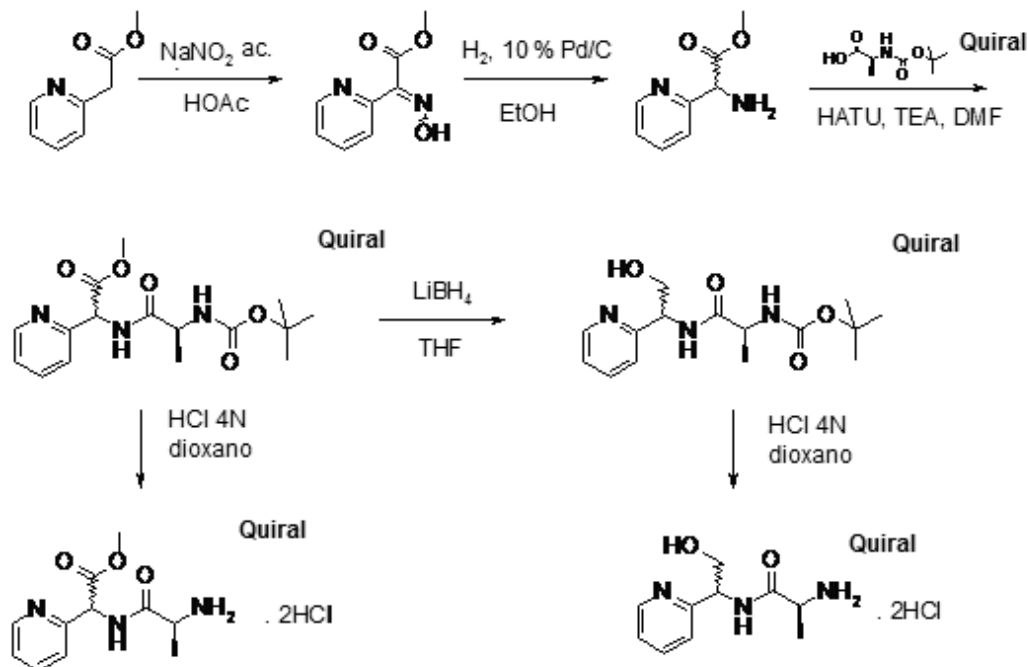


A un vial se le añadieron sal HCl de éster bencílico del ácido (1-hidrazinocarbonil-ciclopropil)-carbámico (300 mg, 1,05 mmol), sal HCl de éster etílico del ácido acetimídico (195 mg, 1,58 mmol) y trietilamina (320 mg, 3,16 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc/ NaHCO₃ sat. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó bajo Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 57 mg de éster bencílico del ácido [1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico, *m/z* 273,6 [M+1]⁺.

Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(5-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (57 mg, 0,21 mmol) en MeOH (5 ml), después se añadió Pd/C al 10% (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en un globo de H₂ durante

1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se concentró en una bomba de alto vacío para proporcionar 30 mg de 1-(5-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropilamina, m/z 139,6 $[M+1]^+$.

5 **Éster metílico del ácido ((*S*)-2-amino-propionilamino)-piridin-2-il-acético y (*S*)-2-amino-*N*-(2-hidroxi-1-piridin-2-il-etil)-propionamida**



10 A una solución de éster metílico del ácido piridin-2-il-acético (8,9 ml, 0,66 mmol) en AcOH (16 mL), a 0 °C con agitación, se le añadió en porciones una solución acuosa de nitrito de sodio (4,67 g, 0,66 mmol en 14 mL). Después de completar la adición, se siguió agitando durante 40 min a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La mezcla se concentró hasta eliminar la mayor parte de AcOH y se convirtió a una base hasta pH 8~9 con Na₂CO₃ acuoso extraído con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El secado en un horno de vacío proporciona el éster metílico del ácido hidroxiamino-piridin-2-il-acético (11,6 g, 97%) como un sólido blanquecino, m/z 181,6 $[M + 1]^+$

15 Se dispuso una solución de éster metílico del ácido hidroxiamino-piridin-2-il-acético (2,0 g, 11,1 mmol) en etanol (50 mL) en un matraz de fondo redondo. El matraz se evacuó a vacío y se llenó con Ar₂ tres veces. Luego se añadieron 200 mg de Pd al 10% sobre carbono en una sola porción. El matraz se evacuó nuevamente a vacío y se llenó con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó a temperatura ambiente en un globo que contenía H₂ durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se enjuagó con DCM tres veces. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar el éster metílico del ácido amino-piridin-2-il-acético (1,8 g) como un aceite amarillo que se usó inmediatamente en la etapa siguiente sin purificación adicional, m/z 167,55 $[M + 1]^+$

25 A ácido (*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (1,54 g, 8,12 mmol), éster metílico del ácido amino-piridin-2-il-acético (1,35 g, 8,12 mmol) y HATU (3,1 g, 8,12 mmol) se le añadieron DMF (20 mL) y Et₃N (2,26 ml, 16,20 mmol), y la solución se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte de la DMF. El aceite resultante se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, HCl 0,1 N acuoso, NaHCO₃ 1 N acuoso y luego salmuera. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para proveer éster metílico del ácido ((*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionilamino)-piridin-2-il-acético (2,7 g, 98%) como un aceite amarillo, m/z 338,61 $[M + 1]^+$

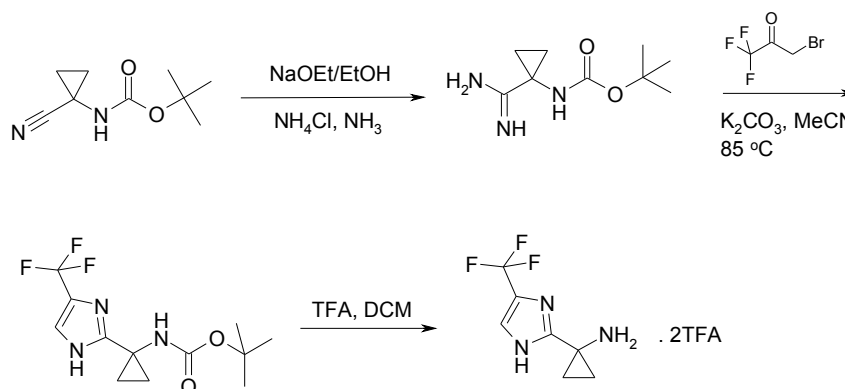
35 A una solución de éster metílico del ácido ((*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionilamino)-piridin-2-il-acético (337 mg, 1,00 mmol) en dioxano (2 mL) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1,00 mL, 4,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La eliminación de los disolventes a vacío proporcionó el compuesto del título éster metílico del ácido ((*S*)-2-amino-propionilamino)-piridin-2-il-acético (270 mg) como sal HCl, m/z 210,96 $[M + 1]^+$

40 A una suspensión de éster metílico del ácido ((*S*)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propionilamino)-piridin-2-il-acético (1,12 g, 3,32 mmol) en 15 mL de THF se le añadió LiBH₄ (2 M en THF, 1,66 mL, 3,32 mmol) en porciones, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua, se neutralizó con HCl 0,1 N acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se

concentró a vacío para proporcionar el éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(2-hidroxi-1-piridin-2-il-etilcarbamoi)-etil]-carbámico (770 mg, 77%) como una espuma blanca, m/z 310,60 $[M + 1]^+$

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(2-hidroxi-1-piridin-2-il-etilcarbamoi)-etil]-carbámico (556 mg, 1,79 mmol) en dioxano (1 mL) se le añadió HCl 4 N en dioxano (2,24 mL, 8,95 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La eliminación de los disolventes a vacío proporcionó el compuesto del título (S)-2-amino-*N*-(2-hidroxi-1-piridin-2-il-etil)-propionamida (580 mg) como sal HCl. m/z 210,96 $[M + 1]^+$

10 **1-(4-Trifluorometil-1*H*-imidazol-2-il)-ciclopropilamina**

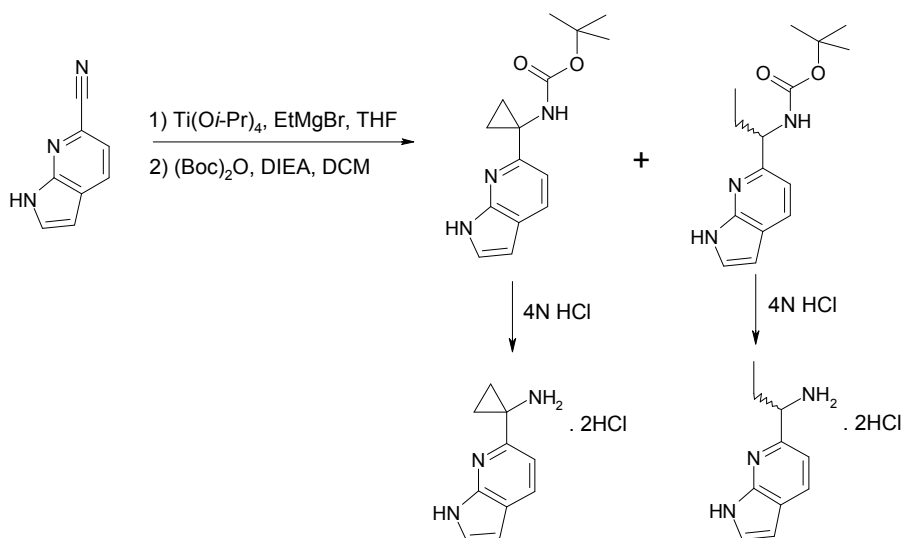


15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (2,44 g, 13,40 mmol) en EtOH seco (33 mL). Se añadió etóxido de sodio (21% en peso en solución de EtOH, 10,70 mL, 22,80 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón seco. A la solución amarilla clara se le añadió NH₄Cl sólido (2,94 g, 55 mmol) seguido de NH₃ 7 M en MeOH (8,08 mL, 56,60 mmol). La reacción se cubrió y se dejó agitar durante 16 h. La suspensión turbia se filtró usando MeOH para enjuagar. El filtrado se concentró a vacío y el residuo sólido se resuspendió en EtOH seco. Los sólidos se separaron por filtración, enjuagando con EtOH. El filtrado se concentró para dar 2,91 g de éster terc-butílico del ácido (1-carbamimidoil-ciclopropil)-carbámico como un sólido amarillo claro. m/z 200,48 $[M + 1]^+$

25 A una suspensión de éster terc-butílico del ácido (1-carbamimidoil-ciclopropil)-carbámico (488 mg, 2,45 mmol) y K₂CO₃ (676 mg, 4,90 mmol) en MeCN (14 mL), a 85 °C, se le añadió gota a gota una solución de 3-bromo-1,1,1-trifluoro-propan-2-ona (400 mg, 2,09 mmol) en MeCN (10 mL) durante 30 min. La mezcla de reacción diluida (0,1 N) se agitó a 85 °C durante 3 h antes de enfriar hasta temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se extrajo tres veces, se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró a vacío. La mezcla se purificó por HPLC de fase inversa para dar 32 mg de éster terc-butílico del ácido [1-(4-trifluorometil-1*H*-imidazol-2-il)-ciclopropil]-carbámico como un sólido amarillo, m/z 292,42 $[M + 1]^+$

30 A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(4-trifluorometil-1*H*-imidazol-2-il)-ciclopropil]-carbámico (32 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 mL) se le añadió TFA (500 μ L). La solución clara se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los disolventes se eliminaron y los materiales resultantes se resuspendieron en tolueno (15 mL) y se concentraron hasta sequedad para proveer el compuesto del título 1-(4-trifluorometil-1*H*-imidazol-2-il)-ciclopropilamina como sal TFA, m/z 192,41 $[M + 1]^+$

35 **1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilamina**
1-(1*H*-Pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-propilamina



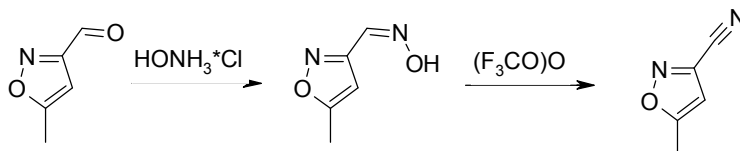
5 A una solución de 1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo (500 mg, 3,49 mmol) en THF (80 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (IV) (2,05 mL, 6,98 mmol) seguido de EtMgBr (4,66 mL, 13,97 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción de color oscuro se inactivó con 10 mL de H₂O y se agitó eficazmente durante 30 min. La suspensión amarilla resultante se filtró a través de un tapón de celite, se lavó la torta de celite con EtOAc y después 10% MeOH/CH₂Cl₂. Los disolventes se eliminaron y el aceite pardo resultante se suspendió en tolueno (2x10 mL) para eliminar el agua residual. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvieron los productos de amina bruta como un sólido amarronado. A una mezcla de estas aminas brutas y DIEA (801 uL, 4,60 mmol) en DCM (15 mL) se le añadió Boc₂O (810 mg, 3,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua y después con salmuera. Se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proveer material bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (5% a 50% EtOAc en hexano) para dar 80 mg de éster terc-butílico del ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-ciclopropil]-carbámico (*m/z* 274,40 [M + 1]⁺) y 230 mg de éster terc-butílico del ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-propil]-carbámico *m/z* 276,41 [M + 1]⁺

20 A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-ciclopropil]-carbámico (80 mg, 0,32 mmol) en dioxano (1 mL) se le añadió HCl 4N en dioxano (500 uL, 2,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se eliminaron y el aceite pardo resultante se suspendió en tolueno (3 mL x2). La eliminación de los disolventes hasta sequedad proporciona 79 mg del compuesto del título 1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-ciclopropilamina como sal HCl, *m/z* 174,40 [M + 1]⁺

25 A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-propil]-carbámico (230 mg, 0,84 mmol) en dioxano (2 mL) se le añadió HCl 4N en dioxano (500 uL, 2,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los disolventes se eliminaron y el aceite pardo resultante se suspendió en tolueno (3 mL x2). La eliminación de los disolventes hasta sequedad proporciona 197 mg del compuesto del título 1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-propilamina como sal HCl, *m/z* 176,40 [M + 1]⁺.

5-Metil-isoxazol-3-carbonitrilo

30

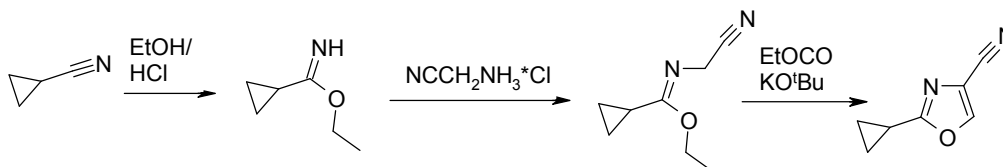


35 A una solución de 5-metil-3-isoxazolcarboxaldehído (1,00 g, 9,00 mmol) en DCM (5 mL) se le añadieron posteriormente piridina (0,73 mL, 9,00 mmol) e hidrocloreto de hidroxilamina (0,63g, 9,00 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se extrajo con agua (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida para proveer un sólido blanco. El producto bruto, obtenido como una mezcla de *syn*- y *anti*-oximas, se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional.

40 La oxima de 5-metil-isoxazol-3-carbaldehído (0,89 g, 7,07 mmol) se disolvió en dioxano (25 mL) y piridina anhidra (18 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C antes de añadir gota a gota anhídrido trifluoroacético (1,08 mL, 7,78 mmol)

de modo que la temperatura de reacción no superara 7 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. La reacción no se completó (~50% conversión) y por consiguiente la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió equivalente adicional de TFA-anhídrido. La mezcla se agitó durante 12 h a TA antes de añadir 100 mL de cloruro de metileno y se lavó con 8 x 35 mL de agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (35 mL), se secaron (MgSO₄), filtraron y concentraron a presión reducida para proveer 5-metil-isoxazol-3-carbonitrilo como un sólido amarillo (514 mg, >90% puro).

2-Ciclopropiloxazol-4-carbonitrilo



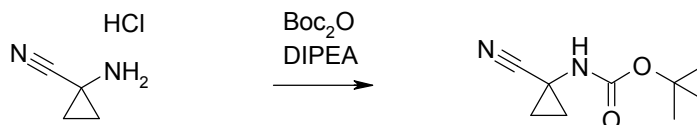
A través de una solución de ciclopropilcarbonitrilo (10g, 0,15 mmol) en 50 ml de etanol se burbujeó HCl-gas durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se puso en el refrigerador durante 24 h. Después de la evaporación del disolvente, se obtuvo el producto como un sólido blanquecino (6,00 g).

A una suspensión de hidrocloreto de ciclopropilacetimidato de etilo (6,0 g, 53 mmol) en éter (50 mL) se le añadió carbonato de potasio anhidro (7,3 g, 53 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de hidrocloreto de aminoacetnitrilo (4,9g, 53 mmol) en agua (40 mL) y la mezcla se agitó durante 90 min más. La reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con éter (2 x 300 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), filtraron y concentraron para dar éster etílico del ácido *N*-cianometil-ciclopropanocarboximídico como un líquido (4,54 g).

A una solución de éster etílico del ácido *N*-cianometil-ciclopropanocarboximídico (4,54 g, 14,9 mmol) en THF (10 mL), a -10 °C, se le añadieron *tert*-butóxido de potasio (1,67 g, 14,9 mmol) y formiato de etilo (1,2 mL, 14,9 mmol) sucesivamente. Después de agitar a -10 °C durante 3 h, la mezcla de reacción se dejó en el refrigerador durante una noche y luego se diluyó con éter. El sólido pardo precipitado se filtró y secó a vacío. El sólido secado a vacío se añadió a ácido acético en ebullición (45 mL) y se mantuvo a reflujo durante 2 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se ajustó el pH hasta 7, añadiendo hidróxido sódico 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con éter (2 x 1 l). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido amarillado bruto se cromatografió (gel de sílice, 0-50%EtOAc en hexano, spray KMnO₄ de detección, R_f = 0,3 en 10% EtOAc/hexano) para dar 2-ciclopropil-oxazol-4-carbonitrilo como un líquido incoloro (463 mg).

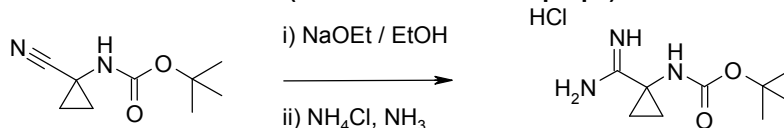
Se preparó 2-isopropiloxazol-4-carbonitrilo usando el mismo procedimiento, comenzando por iso-propilcarbonitrilo.

Éster *tert*-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico



A una suspensión de 1-amino-ciclopropilcarbonitrilo•HCl (4,50 g, 38,0 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL) se le añadió DIPEA (20 mL, 114,8 mmol) y luego (Boc)₂O (13,0 g, 59,6 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 88 h y después se diluyó con EtOAc (300 ml). La solución se lavó con HCl (ac) (1 N, 120 mL), seguido de NaHCO₃ (saturado acuoso) (100 mL) y luego salmuera (100 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un líquido amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 15% 100% EtOAc/hexanos), proporcionando 3,0 g del compuesto del título como un sólido cristalino blanco, *m/z* 183,46 [M+1]⁺.

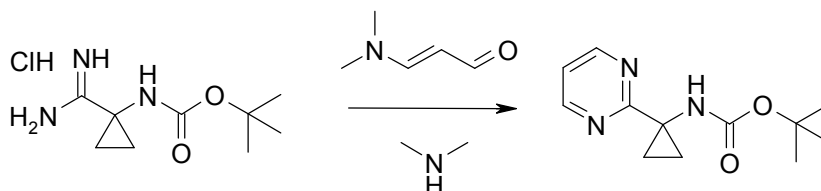
Hidrocloreto de éster *tert*-butílico del ácido (1-carbamimidoil-ciclopropil)-carbámico



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (2,12 g, 11,6 mmol) en EtOH anhidro (29 mL) y NaOEt (21% en peso en EtOH, 6,5 mL, 17,5 mmol) con jeringa en una porción. La solución amarilla se agitó a

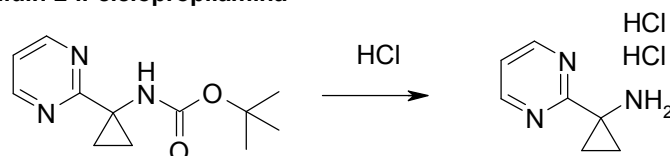
temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una cantidad adicional de NaOEt (21% en peso en EtOH, 2,2 mL, 2,9 mmol) y se siguió agitando durante 2 h. A la reacción se le añadió NH₄Cl sólido (2,5 g, 47 mmol) seguido de NH₃ (7 N en MeOH, 1,7 mL, 12 mmol). El matraz se selló y la suspensión se dejó agitar durante 88 h. Los sólidos se separaron por filtración, usando EtOH anhidro para enjuagar. El filtrado se concentró y se resuspendió en EtOAc (10 mL). Esta mezcla se calentó hasta reflujo durante 30 min, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 2,22 g del compuesto del título como un polvo blanco, *m/z* 200,44 [M+1]⁺.

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



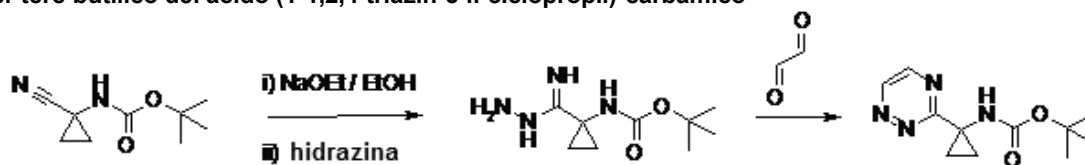
A una solución de hidrocloreto de éster terc-butílico del ácido (1-carbamimidoyl-ciclopropil)-carbámico (3,62 g, 15,4 mmol) en EtOH anhidro (62 mL) se le añadió dimetilaminoacroleína (3,6 mL, 36 mmol) y dimetilamina (2 M en THF, 10 mL, 20 mmol). La reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. Se eliminó el EtOH a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (150 mL) y se lavó con agua (3x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite rojo. El producto se cristalizó a partir del aceite, usando hexanos calientes (30 mL), y los sólidos anaranjados claros se recogieron por filtración. El filtrado se reprocesó del mismo modo dos veces más. En total, se aislaron 2,23 g del compuesto del título como un polvo anaranjado claro, *m/z* 236,40 [M+1]⁺.

Dihidrocloreto de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina



Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-carbámico (1,60 g, 6,80 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL). Se añadió solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 17 mL, 68 mmol) en una porción con jeringa y la solución se tornó turbia de inmediato. La reacción se dejó agitar durante 3 h. Los disolventes se eliminaron a vacío, proporcionando una masa sólida que se secó a vacío para dar 1,12 g del compuesto del título como un sólido amarillo claro, *m/z* 136,32 [M+1]⁺.

Éster terc-butílico del ácido (1-1,2,4-triazin-3-il-ciclopropil)-carbámico

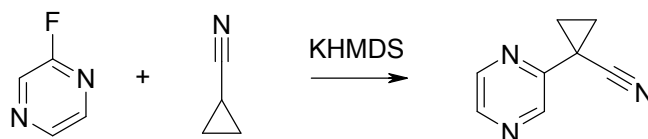


Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (50 mg, 0,27 mmol) en EtOH anhidro (1,1 mL) y se añadió NaOEt (21% en peso en EtOH, 0,22 mL, 0,59 mmol) con jeringa en una porción. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en CHCl₃ (4 mL) e hidrazina anhidra (0,06 mL, 2 mmol). Después de agitar 3 min, la reacción se filtró para eliminar un precipitado blanco y el filtrado se dejó agitar durante 87 h. Los disolventes se eliminaron bajo una corriente de N₂ para dar el intermedio de tipo amidina bruta como un sólido blanco, *m/z* 215,60 [M+1]⁺.

A una solución del intermedio bruto en EtOH (0,5 mL) se le añadió glicoxal (40% en agua, 0,5 mL, 4 mmol). La mezcla se agitó durante 20 h y el disolvente se eliminó en una corriente de N₂. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 50% EtOAc/hexanos) y luego por HPLC de fase inversa (20% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) para dar 9 mg del compuesto del título como un sólido anaranjado, *m/z* 181,38 [M-t-Bu]⁺.

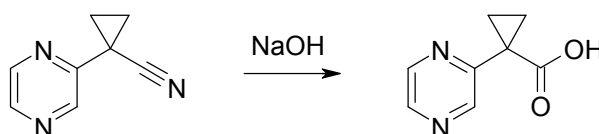
Se obtuvo **dihidrocloreto de 1-1,2,4-triazin-3-il-ciclopropilamina** por un método análogo a aquel descrito para dihidrocloreto de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina, *m/z* 137,12 [M+1]⁺.

1-Pirazin-2-il-ciclopropanocarbonitrilo



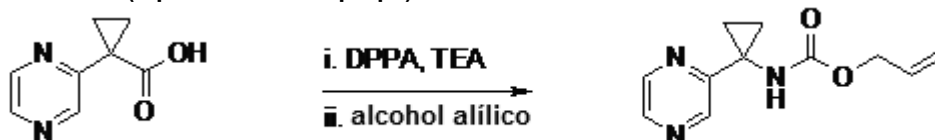
5 En un matraz seco bajo argón se disolvieron 2-fluoropirazina (1,95 g, 19,9 mmol) y ciclopropanocarbonitrilo (1,5 mL, 20. mmol) en tolueno seco (25 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,0 M en THF, 20 mL, 20 mmol) durante 5 min con jeringa. La mezcla de reacción negra y opaca se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con H₂O (200 mL) y EtOAc (200 mL), y se separaron las capas. Se retroextrajo la capa acuosa con EtOAc (2 X 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite negro. El aceite se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida (sílice, 20→60% EtOAc/hexanos) para dar 849 mg del compuesto del título como un aceite amarillo claro, *m/z* 146,17 [M+1]⁺.

Ácido 1-pirazin-2-il-ciclopropanocarboxílico



15 Se disolvió 1-pirazin-2-il-ciclopropanocarbonitrilo (849 mg, 5,85 mmol) en MeOH (7 mL) y se añadió solución de NaOH (20% en peso en agua, 2,0 mL, 10 mmol) con jeringa en una porción. La mezcla anaranjada se calentó hasta 75 °C durante 22 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH 2-3 con HCl 6N. La mezcla se filtró a través de una capa de celite usando MeOH y el filtrado se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 111 mg del compuesto del título como un sólido anaranjado, *m/z* 165,28 [M+1]⁺.

Éster alílico del ácido (1-pirazin-2-il-ciclopropil)-carbámico



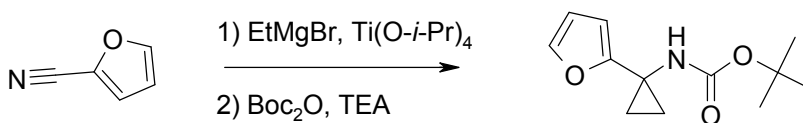
25 A una solución de ácido 1-pirazin-2-il-ciclopropanocarboxílico (111 mg, 0,676 mmol) en tolueno seco (1,5 mL) se le añadió TEA (0,11 mL, 0,81 mmol) y después azida de difenilfosforilo (DPPA, 0,16 mL, 0,74 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a TA. Se añadió alcohol alílico (0,2 mL) con jeringa y la reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua (6 mL) y EtOAc (4 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 4 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo negro que se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 40→50% EtOAc/hexanos) para dar 67 mg del compuesto del título como un aceite anaranjado claro, *m/z* 220,52 [M+1]⁺.

1-Pirazin-2-il-ciclopropilamina



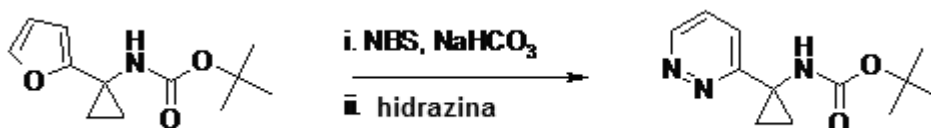
35 A una solución de éster alílico del ácido (1-pirazin-2-il-ciclopropil)-carbámico (67 mg, 0,31 mmol) y morfolina (0,31 mL, 3,1 mmol) en THF (3 mL) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,02 mmol), y la mezcla amarilla se agitó a 50°C durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo una corriente de N₂ y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 4→7% MeOH/CH₂Cl₂) para dar 6 mg del compuesto del título como un aceite anaranjado, *m/z* 136,04 [M+1]⁺.

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



5 Se añadió $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (97,4 mL, 322 mmol) a una solución de 2-furonitrilo (25 g, 269 mmol) en Et_2O seco (150 mL) a temperatura ambiente. El bromuro de etilmagnesio (3M en Et_2O , 215 mL, 645 mmol) se añadió gota a gota vía un embudo de adición durante 1,5 h. La reacción se agitó 2 h y luego se añadió lentamente eterato de BF_3 (52 mL, 403 mmol) mediante un embudo adicional durante 20 min. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió agua (250 mL). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de tierra diatomácea, enjuagando con CH_2Cl_2 , y el filtrado se concentró a vacío para dar un líquido rojo. A una solución del aceite resultante en THF (150 mL) se le añadió TEA (75 mL, 537 mmol) seguido de Boc_2O (41,0 g, 188 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con HCl acuoso (1N, 1 L). Esto se extrajo con EtOAc (1x 1,5 L). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x 1 L), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para proporcionar un líquido rojo. Esto se purificó por cromatografía ultrarrápida iterativa (sílice, 0→20% EtOAc/hexanos) para dar 7,0 g del compuesto del título como un sólido blanco que se conserva mejor en el congelador, m/z 224,53 $[\text{M}+1]^+$.

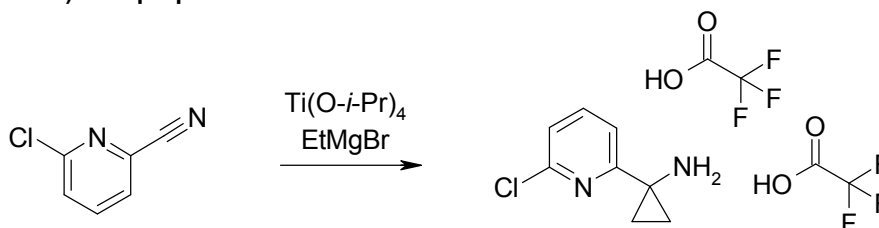
15 Éster terc-butílico del ácido (1-piridazin-3-il-ciclopropil)-carbámico



20 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico (50 mg, 0,22 mmol) en una mezcla de acetona (2 mL) y agua (0,2 mL) y se enfrió hasta -20°C . A esta solución se le añadieron NaHCO_3 sólido (38 mg, 0,45 mmol) y NBS (52 mg, 0,29 mmol) y se siguió agitando durante 2 h. Se añadió furano (100 μL) con jeringa y la reacción se dejó calentar hasta 0°C durante 30 min. Los volátiles se eliminaron bajo una corriente de N_2 y al residuo se le añadió $i\text{-PrOH}$ (2 mL) e hidrato de hidrazina (300 μL). La mezcla se agitó durante 18 h y luego los disolventes se eliminaron en una corriente de N_2 . El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0→3% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 10 mg del compuesto del título como un residuo oleoso amarillo, m/z 236,46 $[\text{M}+1]^+$.

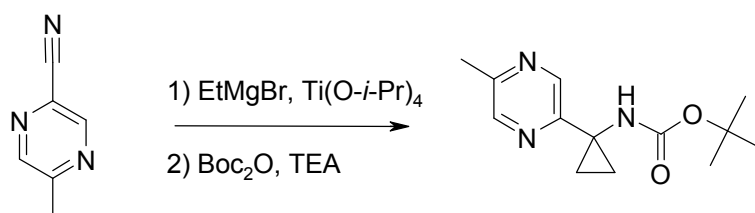
25 Se obtuvo dihidrocloruro de 1-piridazin-3-il-ciclopropilamina por un método análogo a aquel descrito para dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina, m/z 136,23 $[\text{M}+1]^+$.

1-(6-Cloro-piridin-2-il)-ciclopropilamina



30 A una solución de 6-cloro-piridina-2-carbonitrilo (500 mg, 3,61 mmol) en THF (45 mL) se le añadió isopropóxido de titanio (1,59 mL, 5,41 mmol) en una porción seguido de bromuro de etilmagnesio (3 M en Et_2O , 3,6 mL, 11 mmol) lentamente durante 5 min. La reacción se agitó durante 4, luego se inactivó por adición de agua (5 mL). La mezcla se filtró a través de una capa de tierra diatomácea y el filtrado se concentró. El material resultante se purificó primero por cromatografía ultrarrápida (sílice, 5→10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y luego por HPLC de fase inversa (1→95% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% TFA) para dar 86 mg del compuesto del título presumiblemente como la sal bis-TFA, m/z 169,59 $[\text{M}+1]^+$.

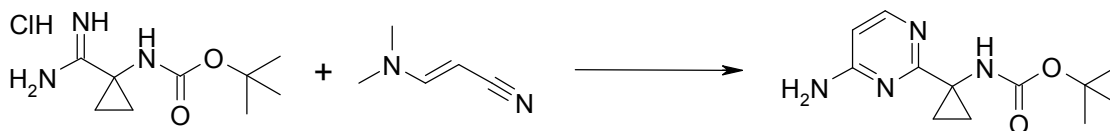
40 Éster terc-butílico del ácido [1-(5-metil-pirazin-2-il)-ciclopropil]-carbámico



Se añadió $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ (14,8 mL, 50,4 mmol) a una solución de 5-metil-pirazina-2-carbonitrilo (5,0 g, 42 mmol) en THF seco (66 mL) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (3M en Et_2O , 28,7 mL, 86,0 mmol) con jeringa durante 10 min. La reacción se agitó 19 h y luego se añadió agua (15 mL). La mezcla resultante se filtró a través de una capa de tierra diatomácea, enjuagando con CH_2Cl_2 , y el filtrado se concentró a vacío para dar un fango rojo. A una solución del fango resultante en THF (100 mL) se le añadió DIPEA (14,6 mL, 83,9 mmol) seguido de Boc_2O (11,5 g, 52,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se diluyó con EtOAc (200 mL). Esto se lavó con ácido cítrico acuoso (10% en peso, 2x 200 mL) y luego salmuera (1x 100 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar un aceite negro. Esto se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 0→2,5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) y luego por HPLC de fase inversa para dar 416 mg del compuesto del título como un sólido rojo, m/z 250,48 $[\text{M}+1]^+$.

Se obtuvo **1-(5-metil-pirazin-2-il)-ciclopropilamina** por un método análogo a aquel descrito para dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina, m/z 150,34 $[\text{M}+1]^+$.

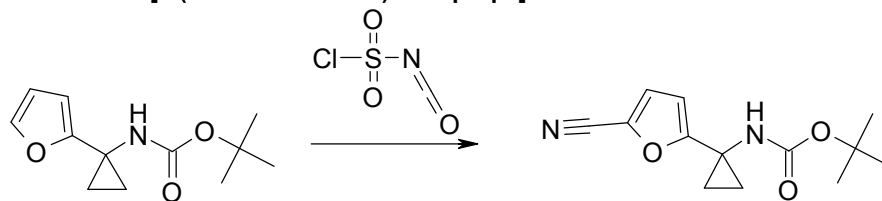
Éster terc-butílico del ácido [1-(4-amino-pirimidin-2-il)-ciclopropil]-carbámico



Se disolvió 3-dimetilamino-acrilonitrilo (0,05 mL, 0,50 mmol) en EtOH (1 mL) y se añadió solución de NaOEt (21% en peso en EtOH , 0,19 mL, 0,50 mmol). Esto se agitó durante 1 hora y luego se añadió hidrocloreto de éster terc-butílico del ácido (1-carbamimidol-ciclopropil)-carbámico (50 mg, 0,25 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h a 60 °C y luego se añadieron NH_4Cl sólido (27 mg, 0,50 mmol) y NH_3 (7 M en MeOH , 0,50 mL, 3,5 mmol) y se siguió agitando a 60 °C durante 1 h y luego a 100 °C durante 17 h. Se añadió más 3-dimetilamino-acrilonitrilo (0,1 mL, 0,87 mmol) a la reacción y se siguió agitando a 100 °C durante 22 h. El disolvente se eliminó bajo una corriente de N_2 y el residuo se purificó directamente por HPLC de fase inversa (20% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% TFA) para dar un semisólido rojo que se neutralizó disolviendo en EtOAc (5 mL) y lavando con NaHCO_3 saturado acuoso (2x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró para dar 29 mg del compuesto del título como un semisólido rojo, m/z 251,44 $[\text{M}+1]^+$.

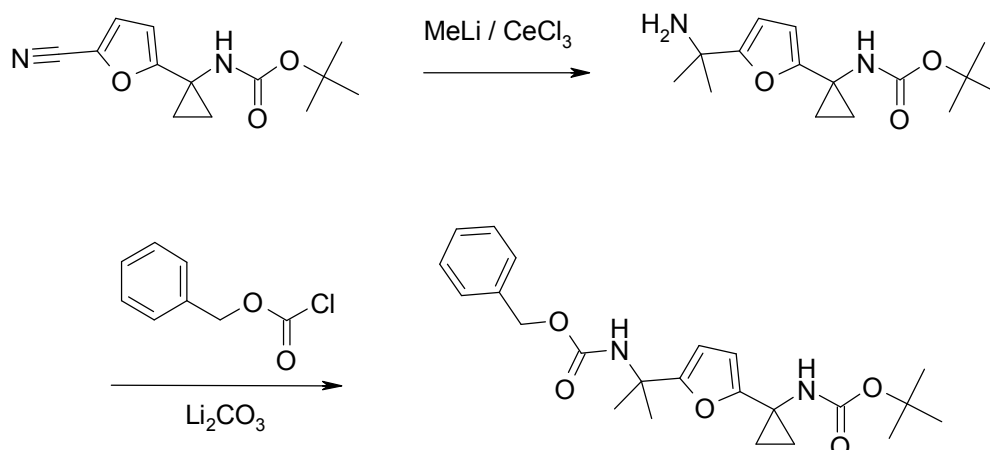
Se obtuvo **dihidrocloruro de 2-(1-amino-ciclopropil)-pirimidin-4-ilamina** por un método análogo a aquel descrito para dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina.

Éster terc-butílico del ácido [1-(5-ciano-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico



Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-furan-2-il-ciclopropil)-carbámico (765 mg, 3,43 mmol) en MeCN (7,7 mL) y se enfrió hasta -40 °C en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió isocianato de clorosulfonyl (0,45 mL, 5,1 mmol) en una porción con jeringa y la reacción se dejó agitar a temperatura entre -40 y -30 °C durante 45 min. Se añadió luego DMF (1,2 mL) anhidra y se siguió agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con NaHCO_3 saturado acuoso (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se concentraron hasta un líquido rojo y se cromatografiaron (sílice, 5→25% $\text{EtOAc}/\text{hexanos}$) para dar 400 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 234,35 $[\text{M}-t\text{-Bu}+\text{MeCN}]^+$.

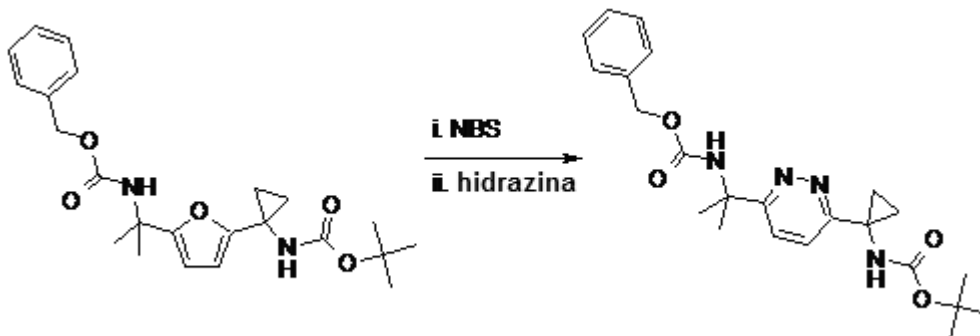
Éster terc-butílico del ácido {1-[5-(1-benciloxycarbonilamino-1-metil-etil)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico



5 A un matraz secado en estufa, bajo N₂, se le añadió cloruro de cerio (III) anhidro (2,00 g, 8,04 mmol) y THF anhidro (10 mL). La mezcla se sonicó (1 min) para ayudar a romper los trozos de CeCl₃ y luego se agitó a TA durante 30 min. La reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió metil-litio (1,6 M en Et₂O, 5,0 mL, 8,0 mmol) en una porción con jeringa. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se añadió éster terc-butílico del ácido [1-(5-ciano-furan-2-il)-ciclopropil]-carbámico (399 mg, 1,61 mmol) en THF anhidro (10 mL) en una porción con jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2,25 h más. El matraz se enfrió hasta -40 °C y se añadió NH₄OH (30% en peso en agua, 1,8 mL) con jeringa. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la mezcla espesa se filtró a través de una capa corta de tierra diatomácea, usando CH₂Cl₂ para enjuagar. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 451 mg del éster terc-butílico del ácido {1-[5-(1-amino-1-metil-etil)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico bruto como un aceite anaranjado, *m/z* 264,51 [M-NH₂]⁺.

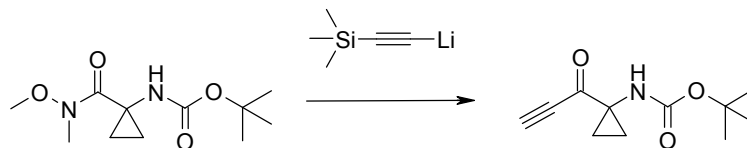
15 A una solución de éster terc-butílico del ácido {1-[5-(1-amino-1-metil-etil)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico bruto (451 mg, 1,61 mmol) en una mezcla de THF (8,0 mL) y agua (1,6 mL), se le añadió Li₂CO₃ (297 mg, 4,02 mmol) seguido de cloroformato de bencilo (0,57 mL, 4,0 mmol). Esto se agitó durante 2,5 horas, luego se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas reunidas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron para dar un residuo rojo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 20% EtOAc/hexanos) para dar 324 mg del compuesto del título como un aceite amarillo, *m/z* 437,64 [M+Na]⁺.

20 **Éster terc-butílico del ácido {1-[6-(1-benciloxicarbonilamino-1-metil-etil)-piridazin-3-il]-ciclopropil}-carbámico**

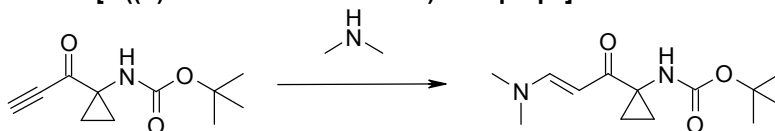


25 Se disolvió éster terc-butílico del ácido {1-[5-(1-benciloxicarbonilamino-1-metil-etil)-furan-2-il]-ciclopropil}-carbámico (324 mg, 0,782 mmol) en THF (13,5 mL) y agua (1,4 mL) y se enfrió hasta -40 °C en un baño de hielo seco/acetona. A esta suspensión se le añadió NBS (153 mg, 0,860 mg) como un sólido en una porción. La reacción se agitó durante 15 min a esta temperatura y luego se añadió hidrazina anhidra (0,2 mL, 6 mmol) en una porción con jeringa. El baño de hielo se eliminó y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 49 h. El THF se eliminó a vacío y el líquido resultante se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 60 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (sílice, 1% MeOH/CH₂Cl₂). Se recogieron 32 mg del compuesto del título como un aceite de color amarillo claro, *m/z* 427,63 [M+1]⁺.

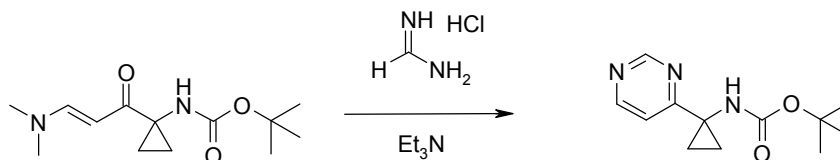
30 **Dihidrocloruro de éster bencilico del ácido {1-[6-(1-amino-ciclopropil)-piridazin-3-il]-1-metil-etil}-carbámico** se obtuvo por un método análogo a aquel descrito para el dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina, *m/z* 327,65 [M+1]⁺.

Éster terc-butílico del ácido (1-propinoil-ciclopropil)-carbámico

- 5 A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-ciclopropil]-carbámico (5,0 g, 20, mmol) en THF anhidro (50 mL), a -78°C , se le añadió (trimetilsilil)acetiluro de litio (0,5 M en THF, 81 mL, 41 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h, luego se añadió una cantidad adicional de (trimetilsilil)acetiluro de litio (0,5 M en THF, 81 mL, 41 mmol) y se siguió agitando durante 3 h a -78°C . La reacción se diluyó con NH_4Cl saturado acuoso y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. El material se purificó por cromatografía ultrarrápida (sílice, 15% EtOAc/éter de petróleo) para dar 550 mg del compuesto del título como un jarabe pardo, m/z 154,18 $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$.

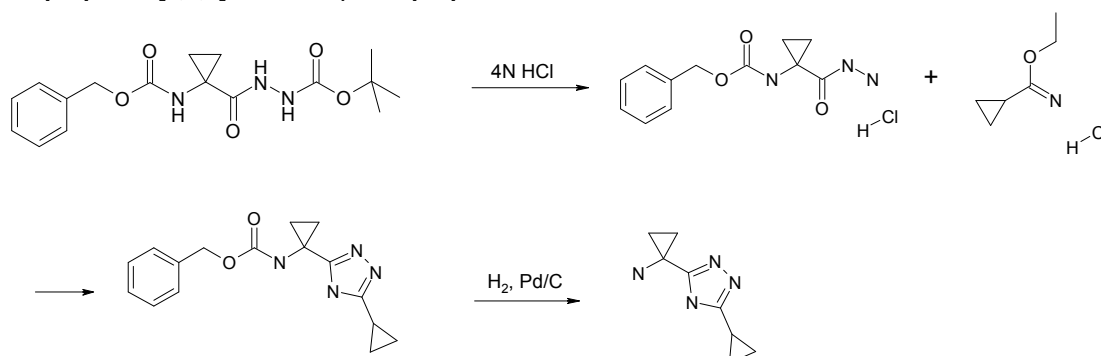
Éster terc-butílico del ácido [1-((E)-3-dimetilamino-acriloyl)-ciclopropil]-carbámico

- 15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-propinoil-ciclopropil)-carbámico (2,2 g, 10,5 mmol) en una solución de Me_2NH (2 M en THF, 21 mL, 42 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar un sólido bruto. El sólido se purificó lavando con n-pentano y Et_2O para dar 1,8 g del compuesto del título como un sólido amarillo, m/z 255,36 $[\text{M}+1]^+$.

Éster terc-butílico del ácido (1-pirimidin-4-il-ciclopropil)-carbámico

- 25 A una solución de éster terc-butílico del ácido [1-((E)-3-dimetilamino-acriloyl)-ciclopropil]-carbámico (600 mg, 2,4 mmol) se le añadieron trietilamina (1,3 mL, 9,4 mmol) e hidrócloruro de formamidina (570 mg, 7,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a $75-80^\circ\text{C}$ durante 14 h. Los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar una masa sólida bruta que se purificó por HPLC de fase inversa preparativa para dar 115 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, m/z 236,36 $[\text{M}+1]^+$.

- 30 Se obtuvo dihidrocloruro de 1-pirimidin-4-il-ciclopropilamina por un método análogo a aquel descrito para dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina, m/z 136,02 $[\text{M}+1]^+$.

1-(5-Ciclopropil-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropilamina

35

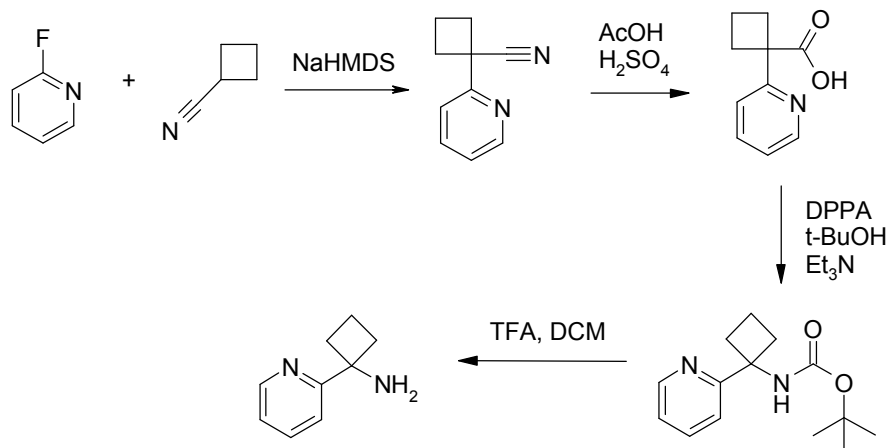
Se disolvió éster terc-butílico del ácido *N*-(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropanocarbonil)-hidrazinacarboxílico (450 mg, 1,29 mmol) en HCl 4N en dioxano (8 ml, 32 mmol).

5 La mezcla se dejó agitar a TA durante 2 horas. Se diluyó con Et₂O (20 mL) y se concentró en alto vacío para dar el hidrocloreto del éster bencilico del ácido (1-hidrazinocarbonil-ciclopropil)-carbámico; (340 mg, 1,19 mmol, 92,4%) como sólidos blancos.

10 Éster bencilico del ácido (1-hidrazinocarbonil-ciclopropil)-carbámico; hidrocloreto (916 mg, 3,2 mmol) y éster etílico del ácido ciclopropanocarboxílico; hidrocloreto (480 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (0,89 mL, 6,4 mmol) se combinaron en DMF (10 mL) y se calentaron en el baño de aceite a 120°C durante 45 minutos. La LCMS muestra ~ 50% de conversión al producto. La reacción se cargó directamente a una HPLC preparativa (columna Waters dirigida a masas: Sunfire C18 30x150 mm, fase móvil: 95% agua a 65% agua, tiempo de retención del producto = 15,4 min) y después de concentrar a vacío, proporcionó éster bencilico del ácido [1-(5-ciclopropil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (220 mg, 0,74 mmol, 23,0%) como sólidos blancos.

15 Se disolvió éster bencilico del ácido [1-(5-ciclopropil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (220 mg, 0,74 mmol) en MeOH (40 ml), después se añadió Pd/C al 10%. La mezcla en solución se agitó en un balón de H₂ durante 1,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El disolvente se concentró en una bomba de alto vacío para proporcionar 1-(5-ciclopropil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-il)-ciclopropilamina (120 mg, 0,73 mmol, 99,1%) como sólidos blanquecinos.

1-Piridin-2-il-ciclobutilamina

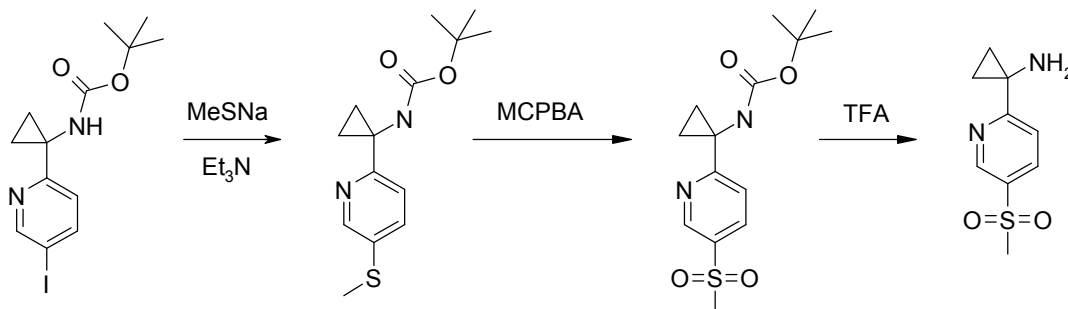


25 En un matraz seco bajo Ar, se disolvieron 2-fluoropiridina (3,18 ml, 37 mmol) y ciclobutanocarbonitrilo (3,0 g, 37 mmol) en tolueno (55 mL). La solución se enfrió hasta 0°C. Se añadió lentamente una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF (40,7 mL, 40,7 mmol) durante 5 min. Después de 1 h, la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Después de otras 19 h, la reacción se diluyó con NH₄Cl (ac) y DCM. Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4,68 g (80%) de 1-piridin-2-il-ciclobutanocarbonitrilo como un aceite amarillo pálido, *m/z* = 159,7 [M + 1]⁺.

35 Se combinó 1-piridin-2-il-ciclobutanocarbonitrilo (4,92 g, 31,1 mmol) con agua (5 mL), AcOH (5 mL) y ácido sulfúrico (5 mL). La solución homogénea se calentó hasta reflujo. Después de 2,5 h, la solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 mL) y Et₂O. Las capas se separaron y la capa de Et₂O se desechó. La capa acuosa se convirtió a una base hasta pH 4,5 - 5 con NaOH al 10% y se extrajo con DCM (2 x 100mL). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,28g (59%) de ácido 1-piridin-2-il-ciclobutanocarboxílico como un aceite amarillo pálido, *m/z* = 178,5 [M + 1]⁺.

40 Se combinó ácido 1-piridin-2-il-ciclobutanocarboxílico (2,0 g, 11,3 mmol) con t-BuOH 50 mL), Et₃N (1,78 mL, 12,4 mmol) y azida de difenilfosforilo (2,7 mL, 12,4 mmol). La reacción se calentó hasta reflujo durante 1,5 h. Se eliminó el t-BuOH a vacío para proporcionar 7,0 g de éster terc-butílico del ácido (1-piridin-2-il-ciclobutil)-carbámico bruto como un aceite rosado-negro. El producto bruto se usó en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

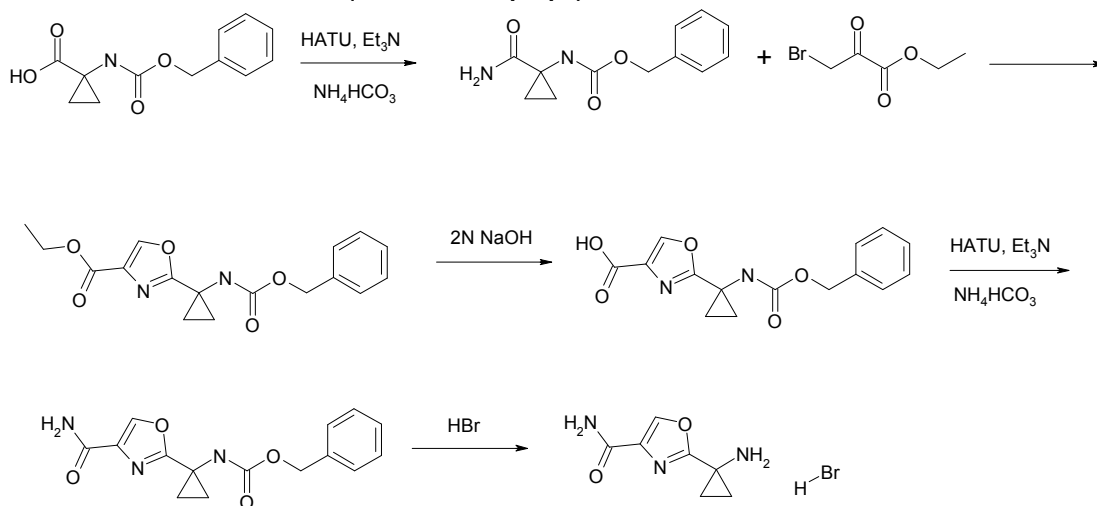
45 Se disolvió éster terc-butílico del ácido (1-piridin-2-il-ciclobutil)-carbámico bruto (7,0 g, 5,64 mmol) en DCM (20 mL) y se añadió gota a gota TFA (20 mL). Después de 6 h, la reacción se concentró a vacío y se repartió entre DCM (100 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa acuosa se extrajo luego a vacío. El aceite pardo se disolvió en agua (3 mL) y se purificó por purificación de HPLC de fase inversa dirigida a masas, lo que proporcionó 322 mg de 1-piridin-2-il-ciclobutilamina como una sal de ácido fórmico (sólido amarillo), *m/z* = 149,5 [M + 1]⁺.

1-(5-Metanosulfonyl-piridin-2-il)-ciclopropilamina

5 En un vial para microondas Biotage se dispusieron éster terc-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (500 mg, 1,39 mmol), tiometóxido de sodio (292 mg, 4,17 mmol) y Xantphos (80 mg, 0,14 mmol). El vial se lavó abundantemente con Ar. Se añadieron 1,4-dioxano (7,5 ml) y Et₃N (0,48 mL, 2,78 mmol). Se burbujeó Ar en la solución de reacción durante 15 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (65 mg, 0,07 mmol) y la reacción se calentó térmicamente hasta 100°C. Después de 8 h, la reacción se transfirió a un embudo separador, se diluyó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se extrajo con EtOAc (2x 50 mL). Las capas orgánicas reunidas se secaron, se filtraron y se evaporaron para dar un aceite negro. La cromatografía ultrarrápida (10 g de sílice, 0-10% MeOH en DCM) proporcionó 300 mg de éster terc-butílico del ácido [1-(5-metilsulfanil-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico como un aceite oscuro.

15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [1-(5-metilsulfanil-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (150 mg, 0,54 mmol) en DCM (5 mL) y se añadió ácido m-cloroperbenzoico (253 mg, 1,1 mmol) en una porción. Después de 4 h, se añadió 1 g de TBD-polimetil estireno (carga: 2,5 mmol/g) y la reacción se agitó durante 2h. La reacción se filtró y la resina se lavó con 10% MeOH en DCM. El filtrado se concentró para proporcionar 148 mg (89%) de éster terc-butílico del ácido [1-(5-metanosulfonyl-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico como un sólido amarillo pálido, $m/z = 313,6 [M + 1]^+$.

20 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [1-(5-metanosulfonyl-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (148 mg, 0,47 mmol) en DCM (4 mL). Se añadió gota a gota TFA (2 mL). Después de 4 h, la reacción se concentró a vacío para proporcionar 250 mg de 1-(5-metanosulfonyl-piridin-2-il)-ciclopropilamina bruta como sal TFA (aceite oscuro), $m/z = 213,3 [M + 1]^+$. El producto se usó en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

Hidrobromuro de amida del ácido 2-(1-amino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico

30 A una solución del ácido 1-benciloxycarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (7,0 g, 29,8 mmol) en DMF (30 mL) se le añadieron HATU (11,3 g, 29,8 mmol) y Et₃N (4,3 mL, 29,8 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió hidrógeno-carbonato de amonio (7,06 g, 89,3 mmol) en una porción. La reacción se calentó a 60°C durante 12 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó para dar éster bencilico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico (5,5 g, 24,5 mmol) como un sólido blanco.

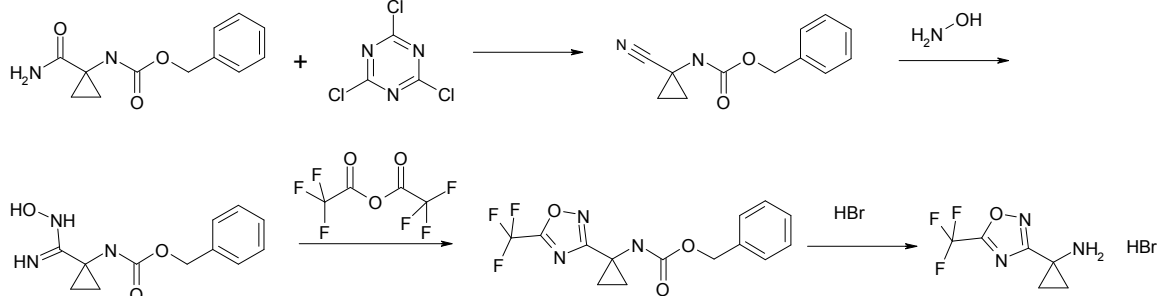
5 A una solución de éster bencílico del ácido (1-carbamoil-ciclopropil)-carbámico (3,0 g, 8,1 mmol) en THF (100 mL) se le añadió NaHCO₃ (9,7 g, 120 mmol) y éster etílico del ácido 3-bromo-2-oxo-propiónico (8,1 mL, 64,0 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 15h. La suspensión anaranjada resultante se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida. El aceite anaranjado resultante se disolvió en THF (10 mL) y a esto se le añadió anhídrido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se inactivó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, concentró y purificó por HPLC de fase inversa. Las fracciones de HPLC reunidas se extrajeron con EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y concentró para proporcionar éster etílico del ácido 2-(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico (1,3 g, 3,9 mmol) como un sólido blanco.

15 Se disolvió éster etílico del ácido 2-(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico (0,44 g, 1,3 mmol) en THF (10 mL) y a esta solución se le añadió NaOH 2N (2,0 mL, 4,0 mmol). La mezcla se calentó a 70°C durante 17 h. La mezcla se neutralizó con HCl 2N y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y concentró para proporcionar éster etílico del ácido 2-(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico (0,22 g, 0,73 mmol) como un sólido pardo.

20 A una solución del ácido 2-(1-benciloxicarbonilamino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico (0,20 g, 0,66 mmol) en DMF (3 mL) se le añadieron HATU (0,25 g, 0,66 mmol) y Et₃N (0,16 g, 2,0 mmol). Se añadió luego hidrógeno carbonato de amonio y el recipiente de reacción se selló. La mezcla se calentó a 60°C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, y luego se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y concentró para dar éster bencílico del ácido [1-(4-carbamoil-oxazol-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,17 g, 0,55 mmol).

25 Se disolvió éster bencílico del ácido 1-(4-carbamoil-oxazol-2-il)-ciclopropil]-carbámico (0,14 g, 0,47 mmol) en HBr al 33% en ácido acético (3,0 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se diluyó con Et₂O, lo que provocó la precipitación de un sólido blanco. La mayoría del líquido se separó por decantación y el residuo se concentró a presión reducida. El material se trató con Et₂O y se concentró nuevamente para dar hidrobromuro de amida del ácido 2-(1-amino-ciclopropil)-oxazol-4-carboxílico (0,11 g, 0,44 mmol) como un sólido anaranjado.

Hidrobromuro de 1-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropilamina



35 A una solución a 0 °C de éster bencílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (1,8 g, 7,7 mmol) en DMF (20 mL) se le añadió cloruro cianúrico en una porción. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo bruto resultante se disolvió en EtOAc al 30% en hexanos (90 mL) y se filtró con un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar éster bencílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (1,4 g, 6,5 mmol) como una espuma blanca.

45 A una solución de éster bencílico del ácido (1-ciano-ciclopropil)-carbámico (3,7 g, 17,11 mmol) en EtOH (40 mL) se le añadieron hidrocloreuro de hidroxilamina (3,6 g, 51 mmol) y K₂CO₃ (9,5 g, 68 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h. La suspensión blanca resultante se enfrió hasta TA y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar éster bencílico del ácido [1-(N-hidroxycarbamimidoil)-ciclopropil]-carbámico (0,68 g, 2,7 mmol) como un sólido blanco.

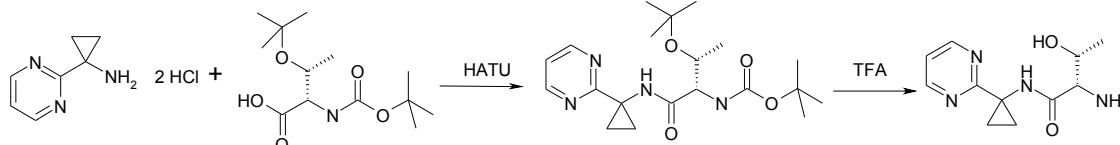
50 A una solución de éster bencílico del ácido [1-(N-hidroxycarbamimidoil)-ciclopropil]-carbámico (0,30 g, 1,0 mmol) en dioxano (10 mL) se le añadieron Et₃N (0,33 mL, 2,4 mmol) y TFAA (0,14 mL, 1,0 mmol). La reacción se dejó agitar a TA durante 30 min, luego se añadió BF₃·OEt₂ (0,4 mL) y la reacción se calentó a 110°C durante 20 h. La solución amarilla resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró, se

concentró, y el residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (0-100% EtOAc en hexanos) para dar éster bencílico del ácido [1-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (0,24 g, 0,73 mmol) como un aceite amarillo.

- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropil]-carbámico (0,22 g, 0,67 mmol) en HBr al 33% en ácido acético (0,5 mL) y la reacción se dejó agitar durante 30 min a TA. La mezcla se diluyó con Et₂O, provocando la formación de un precipitado blanco. La mayor parte del líquido se separó por decantación y el residuo se concentró a presión reducida para dar hidrobromuro de 1-(5-trifluorometil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-ciclopropilamina (0,19 g, 0,69 mmol) como un sólido anaranjado.

10

(2S,3R)-2-amino-3-*tert*-butoxi-*N*-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-butiramida del ácido trifluoro-acético



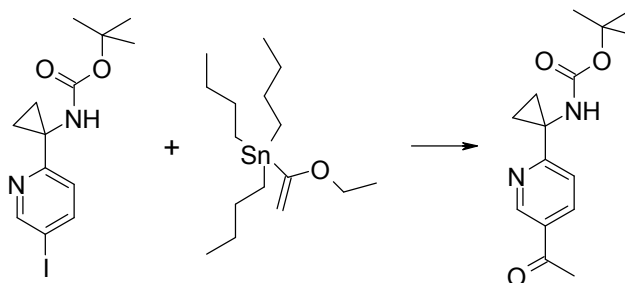
15

A una solución de ácido (2S,3R)-3-*tert*-butoxi-2-*tert*-butoxicarbonilamino-butírico (0,20 g, 0,72 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió HATU (0,27 g, 0,72 mmol), Et₃N (0,30 mL, 2,2 mmol) y dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina (0,15 g, 0,72 mmol). La reacción se dejó agitar a TA durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos reunidos se lavaron con NaHCO₃ saturado, HCl 2N, agua y salmuera. La solución se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para dar éster *tert*-butílico del ácido [(1S,2R)-2-*tert*-butoxi-1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico (0,23 g, 0,59 mmol).

- 20 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [(1S,2R)-2-*tert*-butoxi-1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico (0,17 g, 0,45 mmol) en DCM (1 mL) y a esto se le añadió TFA (0,2 mL). La reacción se dejó agitar a TA durante 24 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se trituró con Et₂O para dar (2S,3R)-2-amino-3-*tert*-butoxi-*N*-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-butiramida del ácido trifluoroacético (0,16 g, 0,45 mmol) como un sólido blanco.

25

Éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico

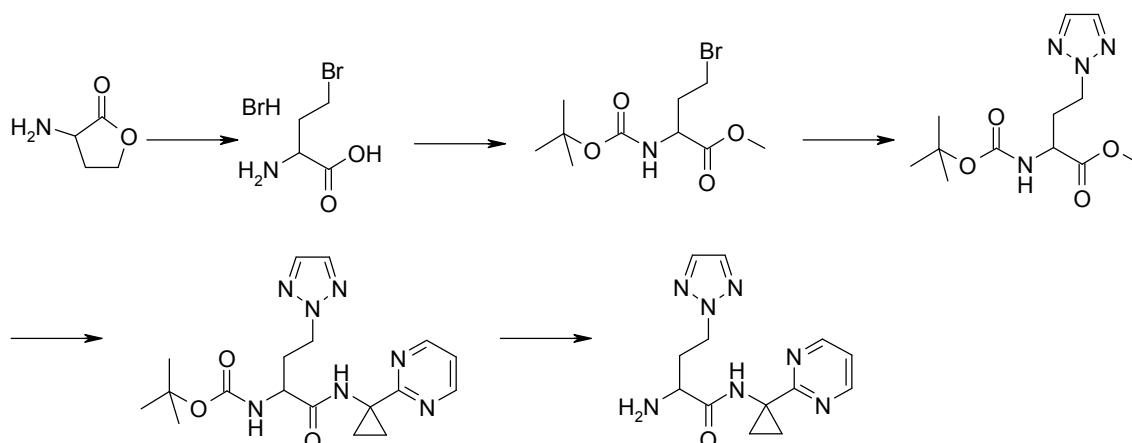


30

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(5-yodo-piridin-2-il)-ciclopropil]-carbámico (100 mg, 0,278 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se le añadió tributil-(1-etoxi-vinil)-estano (0,103 mL, 0,305 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfano)paladio (0) (32,1 mg, 0,028 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C bajo una atmósfera de argón. Después de 16 h, se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (77,0 mg, 0,306 mmol) junto con 0,5 mL de agua y la mezcla se agitó a TA durante 1h. La reacción se diluyó con 10 ml de ácido cítrico al 10% y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (columna 10 g biotage SNAP, 5-40% EtOAc en hexanos) para proveer el compuesto del título como un sólido amarillo (74,7 mg, 97%).

35

Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-4-1,2,3-triazol-2-il-butiramida:



Se calentó una suspensión de hidrobromuro de α -amino- γ -butirolactona en HBr al 30% en HOAc a 100 °C en un tubo sellado durante 5 días. La mezcla se concentró para dar un sólido blanco que se lavó con Et₂O para proveer 23,1 g (64%) de hidrobromuro del ácido 2-amino-4-bromo-butírico.

5

Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (61 mL, 860 mmol) hasta 200 mL de MeOH a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se añadieron 22,5 g (124 mmol) de hidrobromuro del ácido 2-amino-4-bromo-butírico. La mezcla se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se lavó con Et₂O para proveer 23,5 g (82%) de hidrocloreto de 4-bromo-2-amino-butirato de metilo. Se añadió lentamente una solución de 27,7 g (330 mmol) de NaHCO₃ en 100 mL de agua a 19,2 g (82,5 mmol) de este material junto con 21,6 g (99,0 mmol) de Boc₂O en 140 mL de 1,4-dioxano a 0 °C. Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió N,N-dimetilpropano-1,3-diamina (5 mL) a la mezcla y se siguió agitando durante 20 min. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo dos veces con EtOAc. Los extractos se lavaron con agua, NaHSO₄ 1M y salmuera, y luego se combinaron, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y concentraron para proveer 21,5 g (88%) de éster metílico del ácido 4-bromo-2-*tert*-butoxicarbonilamino-butírico como un sólido blanco.

10

15

A una solución de 0,87 g (8,4 mmol) de 2-cloroimidazol en 14 mL de DMF se le añadió 0,40 g (10 mmol) de NaH al 60% en aceite mineral. Después de agitar durante 20 min, se añadieron 2,5 g (8,4 mmol) de éster metílico del ácido 4-bromo-2-*tert*-butoxicarbonilamino-butírico en 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (150 mL), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (0-5% MeOH en CH₂Cl₂) para proveer 2,1 g (78%) de éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-1,2,3-triazol-2-il-butírico.

20

25

Se agitó una mezcla de 0,50 g (1,6 mmol) de éster metílico del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-1,2,3-triazol-2-il-butírico en 1,0 mL de MeOH y 3,0 mL (9,0 mmol) de NaOH 3M acuoso a 80 °C durante 60 min. La mezcla se enfrió hasta TA y se lavó con EtOAc (1 x 10 mL). Después de ajustar el pH hasta 4 con HCl 3M, la mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos se lavaron con salmuera, luego se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proveer 0,42 g (87%) de ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-1,2,3-triazol-2-il-butírico como un sólido blanco.

30

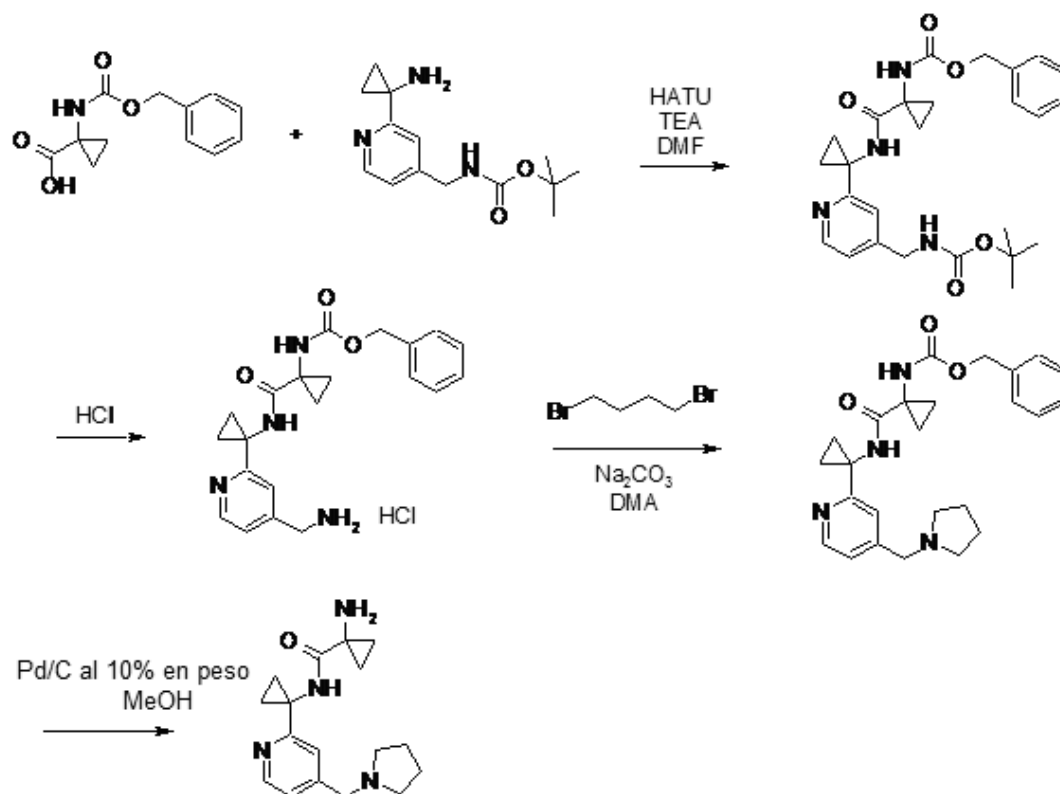
35

A una solución del ácido 2-*tert*-butoxicarbonilamino-4-1,2,3-triazol-2-il-butírico (0,1 g, 0,37 mmol) en DMF (2 mL) se le añadieron dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina (50 mg, 0,24 mmol) seguido de Et₃N (0,1 ml, 0,74 mmol) y HATU (211mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 mL), salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el éster *tert*-butílico del ácido [1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil-carbamoi)-3-1,2,3-triazol-2-il-propil]-carbámico bruto. El producto no se purificó y se usó en las reacciones subsiguientes.

40

A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil-carbamoi)-3-1,2,3-triazol-2-il-propil]-carbámico (143 mg, 0,37 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió TFA (0,14 mL, 1,85 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 2h. La mezcla se concentró a vacío y se añadieron 106 mg de trifluoroacetato de 2-amino-N-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-4-1,2,3-triazol-2-il-butiramida bruto. El compuesto del título se usó en las reacciones subsiguientes sin purificación adicional.

[1-(4-Pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico:



Se disolvieron ácido 1-benxiloxycarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (1,251 g, 5,316 mmol) y HATU (2,527 g, 6,645 mmol) en DMF seca (15 mL) y se agitó durante 5 min. Esta solución se añadió a la solución de éster *tert*-butílico del ácido [2-(1-amino-ciclopropil)-piridin-4-ilmetil]-carbámico (2,8 g, 10,633 mmol) en DMF seca (5 mL). Se añadió entonces TEA (2,2 mL, 16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. La reacción se diluyó con EtOAc (450 mL) y luego se acidificó con HCl 1N (20 mL) hasta pH 1. Sin separación de las capas, la mezcla se convirtió a una base con NaHCO₃ saturado (140 mL) hasta pH 8,5. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3 x 350ml). Los extractos orgánicos se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 3,73 g del producto bruto, que se purificó por columna ultrarrápida Biotage, usando 0-2% MeOH/DCM como el gradiente para proporcionar 1,447 g de éster benílico del ácido (1-{1-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-piridin-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico como una espuma de color pardo claro.

Se añadió solución de HCl 4M en 1,4-dioxano (15 mL) a éster benílico del ácido (1-{1-[4-(*tert*-butoxicarbonilamino-metil)-piridin-2-il]-ciclopropilcarbamoil}-ciclopropil)-carbámico (1,403 g, 2,92 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a TA durante 6 h. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido pardo claro. Este sólido se lavó con éter dietílico a vacío para proporcionar 1,271 g de sal de ácido dihidroclórico del éster benílico del ácido {1-[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico.

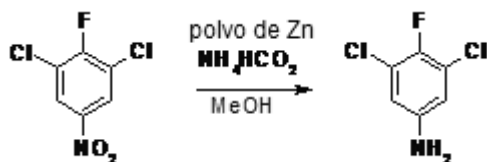
Se disolvió dihidrocloruro de éster benílico del ácido {1-[1-(4-aminometil-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico (200 mg, 0,441 mmol) en DMA seca (5 mL). Se añadió 1,4-dibromobutano (0,264 mL, 2,206 mmol) seguido de Na₂CO₃ (0,234 g, 2,206 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó con MeCN (4 mL) y agua (1 mL) y se filtró. El producto bruto resultante se purificó por LCMS dirigida a masas, usando 5-35% MeCN/agua como el gradiente para proporcionar 67 mg de éster benílico del ácido {1-[1-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico.

En un matraz de fondo redondo con un cuello de 100 mL se disolvió éster benílico del ácido {1-[1-(4-pirrolidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-carbámico (67 mg, 0,154 mmol) en MeOH (10 mL). Se añadió luego Pd/C al 10% en peso (15 mg). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la suspensión durante 10 min. El matraz de reacción se evacuó y llenó luego con H₂. Este procedimiento de purga se repitió dos veces y luego la reacción se dejó agitar durante 16 h en H₂ (1 atm). La mezcla de reacción se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar 39,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco.

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

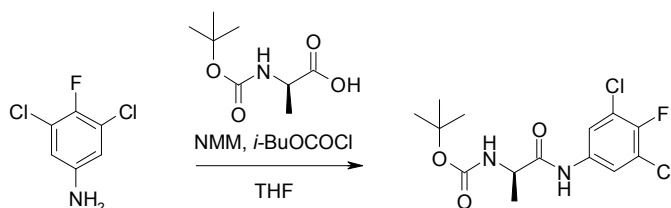
[1-(4-Morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il)-ciclopropil]-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico

5 **3,5-Dicloro-4-fluoro-fenilamina:**



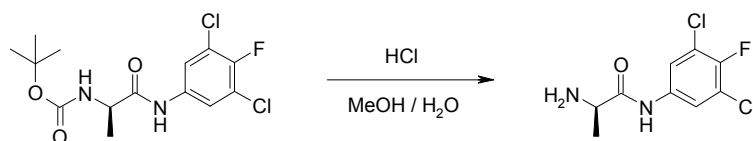
10 A una solución de 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (71,4 g, 340 mmol) en metanol (1,5 L) se le añadió una solución de formiato de amonio (180,2 g, 2,86 mol) en agua (300 mL). Se le añadió después polvo de cinc (93,4 g, 1,43 mol) en cuatro porciones iguales durante 20 min. La reacción se agitó 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 combinados se lavaron con 500 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar 56,4 g del compuesto del título como un sólido pardo, *m/z* 180,2 [M+H]⁺. Este material se usó sin ninguna purificación adicional.

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



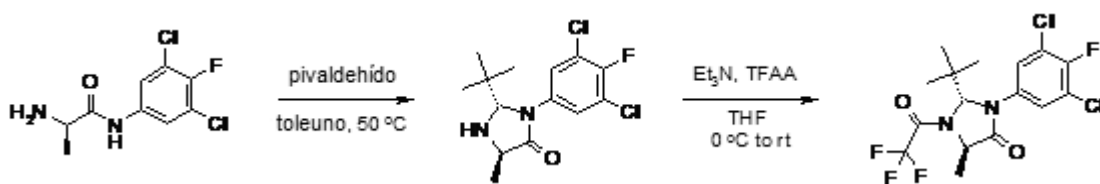
20 A una solución enfriada (-20 °C) de ácido (*R*)-2-terc-butoxicarbonilamino-propiónico (57,2 g, 302 mmol) en THF anhidro (582 mL) se le añadió *N*-metil-morfolina (34,9 mL, 317 mmol) a un índice tal como para mantener la temperatura interna a -15 °C. Se añadió entonces cloroformiato de isobutilo (42,0 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 °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 proveer el compuesto del título como un sólido de color tostado, *m/z* 295,3 [M-*t*-Bu]⁺. Este material se usó sin purificación adicional.

30 **(R)-2-Amino-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propionamida:**



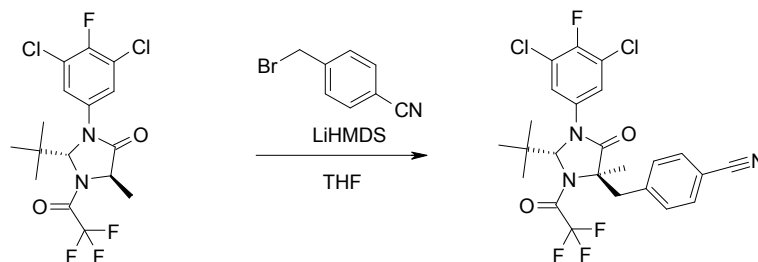
35 A una solución de ácido clorhídrico (12 M, 266 mL, 3,19 mol) en agua (272 mL) y MeOH (135 mL) se le añadió una solución de éster terc-butílico del ácido [(*R*)-1-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenilcarbamoil)-etil]-carbámico bruto (208,6 g, máx. 594 mmol) en MeOH (600 mL) con un embudo de adición durante 30 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.

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



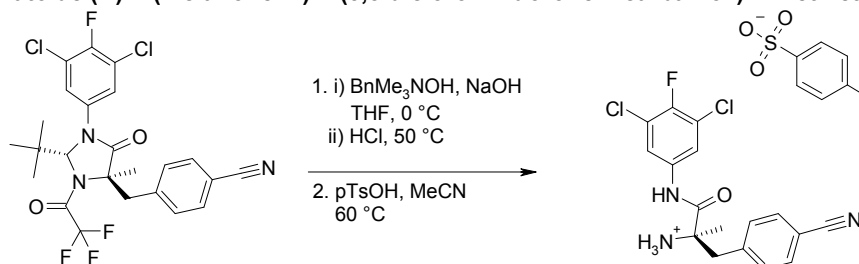
5 A una solución de (*R*)-2-amino-*N*-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-propionamida (149,1 g bruta, máx 594 mmol) en tolueno (743 mL), a 40 °C, se le añadió pivaldehído (67,1 mL, 618 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 50°C durante 22 h y luego todos los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar 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 de 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, durante las cuales 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 (2*S*,5*R*)-2-terc-butil-3-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-imidazolidin-4-ona como un sólido tostado. 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 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 tostado, *m/z* 456,4 [M+MeCN+H]⁺.

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



25 A una solución de (2*S*,5*R*)-2-terc-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 30 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 tostado/pardo, *m/z* 571,3 [M+MeCN+H]⁺.

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



40 A una solución de 4-[(2*R*,4*R*)-2-terc-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

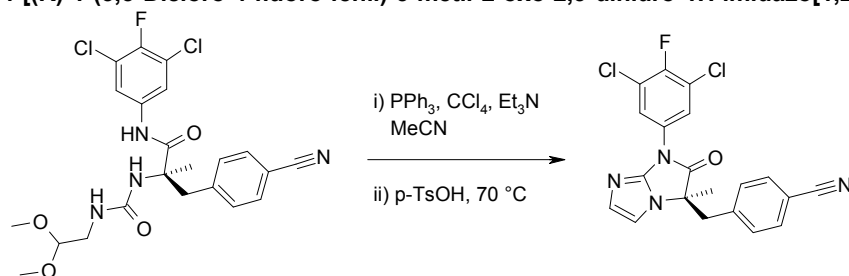
peso, 21,5 mL, 407,4 mmol). Se añadieron ambos reactivos a un índice suficiente para mantener la temperatura interna a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 6,5 h. Se añadió luego solución de HCl (6N, 234 mL, 1,40 mol) a la mezcla de reacción a un índice suficiente para mantener la temperatura interna 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 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 del filtro 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]⁺.

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



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 Na₃PO₄ (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 Na₂CO₃ 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 al 3% (500 mL), se secó con Na₂SO₄ 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]⁺.

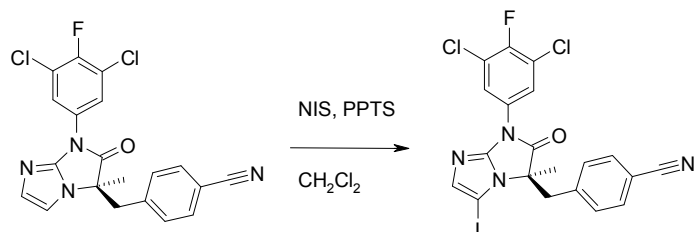
4-[(R)-1-(3,5-Dicloro-4-fluoro-fenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-ilmetil]-benzonitrilo:



A una solución, a temperatura ambiente, de (R)-3-(4-ciano-fenil)-N-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-2-[3-(2,2-dimetoxi-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 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 eliminó y la capa orgánica se lavó 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 sólido oleoso. 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 marrón. El aceite se reprocesó usando las mismas condiciones 3 veces más. El aceite pardo restante del filtrado se purificó luego por cromatografía ultrarrápida sobre

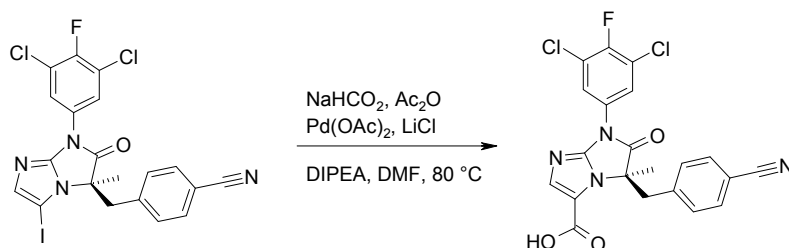
gel de sílice (20-50% EtOAc/hexanos) para dar 48,0 g de los compuestos del título como un sólido blanco, m/z 415,7 $[M+H]^+$.

5 **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:**



10 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 CH_2Cl_2 (900 mL), se 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 eliminó el baño. La agitación continuó durante una noche. Se añadió $Na_2S_2O_3$ saturado, acuoso (300 mL) a la reacción y la mezcla se transfirió a un embudo separador, usando CH_2Cl_2 (200 mL) y agua (1 L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con CH_2Cl_2 (2 x 500 mL) y EtOAc (500 mL).
15 Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para dar un aceite amarillo. Este aceite se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-2,5% EtOAc/tolueno) para dar 52 g del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 541,3 $[M+H]^+$.

20 **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:**



25 Se suspendieron anhídrido acético (14,0 mL, 148 mmol), formiato de sodio (15,1 g, 222 mmol) y base de Hunig (25,8 mL, 148 mmol) en DMF anhidra (50 mL) en un recipiente 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 selladamente 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 liberación gaseosa. 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 $MgSO_4$ 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 $[M+H]^+$.
35

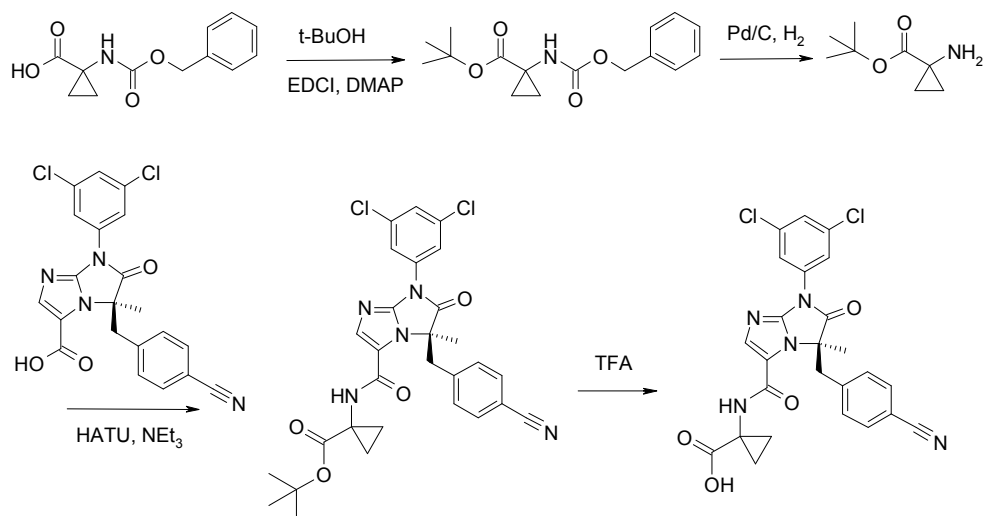
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

40 **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

45 **Ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometil-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico, m/z 484,5 $[M + 1]^+$**

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



Se enfriaron ácido 1-benciloxycarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (10 g, 42,5 mmol), t-butanol (4,78 mL, 50,0 mmol) y DMAP (2,60 g, 21,2 mmol) en CH₂Cl₂ (160 mL) hasta 0 °C. Se añadió luego EDCl (9,20 g, 48,0 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante la noche. La solución se secó a vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con NaHCO₃ saturado acuoso (1x100 mL) y salmuera (1x100 mL). La fracción orgánica se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20% EtOAc/hexanos). Se aisló éster terc-butílico del ácido 1-benciloxycarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (5,3 g, 17,5 mmol, 41%).

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 1-benciloxycarbonilamino-ciclopropanocarboxílico (5,1 g, 17,5 mmol) en MeOH (50 mL). La solución se desgaseó con Ar durante 15 min. Se añadió después Pd/C (370 mg) a la solución. La mezcla se desgaseó con Ar nuevamente. El matraz se lavó abundantemente con H₂. Después de 3 h, la reacción se filtró luego a través de tierra diatomácea y se recogió éster terc-butílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (2,3 g, 14,6 mmol, 84%) como un aceite amarillo pálido.

Se disolvieron 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 (3,3 g, 7,48 mmol), éster terc-butílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (1,8 g, 11,4 mmol) y HATU (4,27 g, 11,2 mmol) en DMF anhidra (20 mL). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió luego Et₃N (2,95 mL, 20,4 mmol) a la reacción. Después de 30 min, la reacción bruta se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10% a 30% EtOAc/hexanos) para dar éster terc-butílico del ácido 1-(((R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico (3,8g, 6,55mmol, 87,5%) como un sólido blanco, *m/z* 580,5 [M+1]⁺.

Se disolvió éster terc-butílico del ácido 1-(((R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico (3,8 g, 6,55 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) y se añadió luego TFA (20 mL) gota a gota a la solución. La mezcla se agitó durante una noche. Después de la evaporación del disolvente a vacío, el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (5% MeOH/CH₂Cl₂) para dar ácido 1-(((R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico (3,4 g, 6,48 mmol, 99,0%) como un sólido blanco, *m/z* 524,3 [M+1]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando o bien 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 o 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 como materiales de partida:

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

Ácido (S)-2-(((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-carbonil)-amino)-propiónico

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-a]imidazol-3-carbonil)-amino)-ciclopropanocarboxílico

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

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

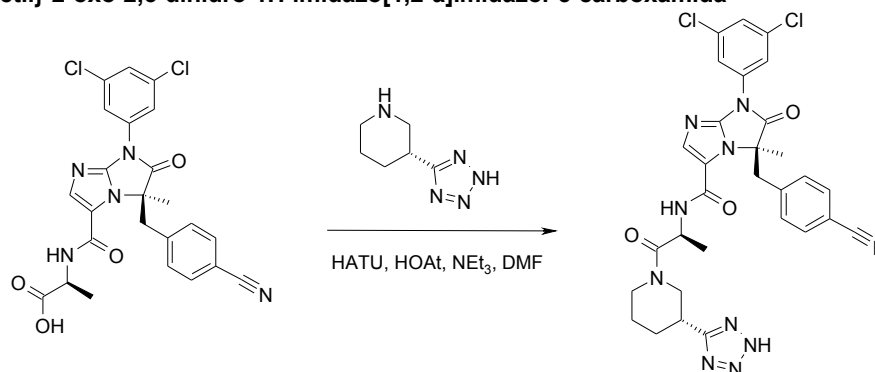
Los siguientes dos intermedios se prepararon usando un procedimiento similar al Ejemplo 12, usando o bien ácido 1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico o ácido 1-[[*(R)*-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropano-carboxílico como el material de partida:

[1-(1-[6-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-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-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico, *m/z* 956,21 [M+2]⁺

15 [1-(1-[6-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-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, *m/z* 897,2 [M+3]⁺

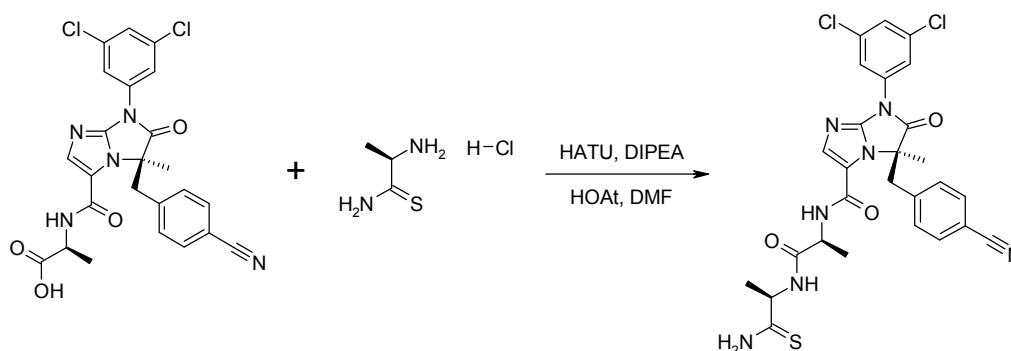
Síntesis de los Compuestos Finales:

20 **Ejemplo 1. (3*R*)-3-(4-Cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(3*R*)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-5-carboxamida**



A una solución de ácido (*S*)-2-[[*(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-carbonil]-amino]-propiónico (60 mg, 0,117 mmol) y (*R*)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)-piperidina (35,8 mg, 0,234 mmol) en DMF anhidra (1 mL) se le añadió Et₃N (33,8 μl, 0,234 mmol) a 0 °C. Se añadió luego HOAt (47,8 mg, 0,351 mmol) a la reacción. Después de agitar durante 10 min a 0 °C, se añadió HATU (53,4 mg, 0,140 mmol). La reacción se calentó lentamente hasta 25 °C y se agitó durante una noche. La reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 55 mg de (3*R*)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-[(1*S*)-1-metil-2-oxo-2-[(3*R*)-3-(2*H*-tetrazol-5-il)piperidin-1-il]etil]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-5-carboxamida como un sólido blanco, *m/z* 647,5 [M+1]⁺.

30 **Ejemplo 2. [(*S*)-1-[(*R*)-1-Tiocarbamoil-etilcarbamoil]-etil]-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**

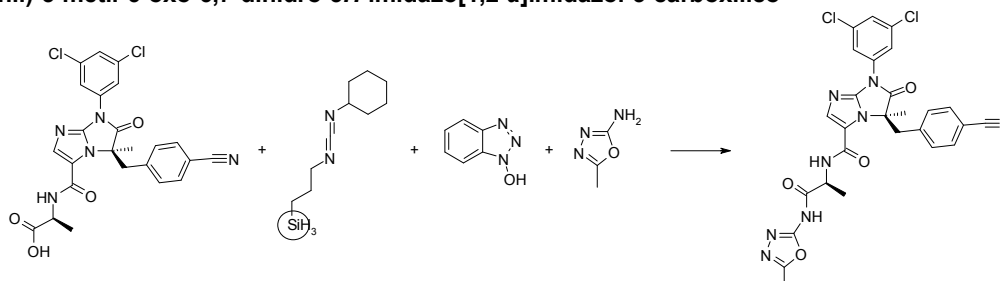


35 Se agitó una solución de ácido (*S*)-2-[[*(R)*-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico, (129 mg, 0,25 mmol), hidrocloreto de (*R*)-2-amino-tiopropionamida (53 mg, 0,38 mmol) y diisopropiletilamina (0,175 mL, 1,01 mmol) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 10 min. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadieron HOAt (69 mg, 0,50 mmol) y HATU (105 mg, 0,25 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción amarilla clara hasta temperatura ambiente, lentamente durante

40

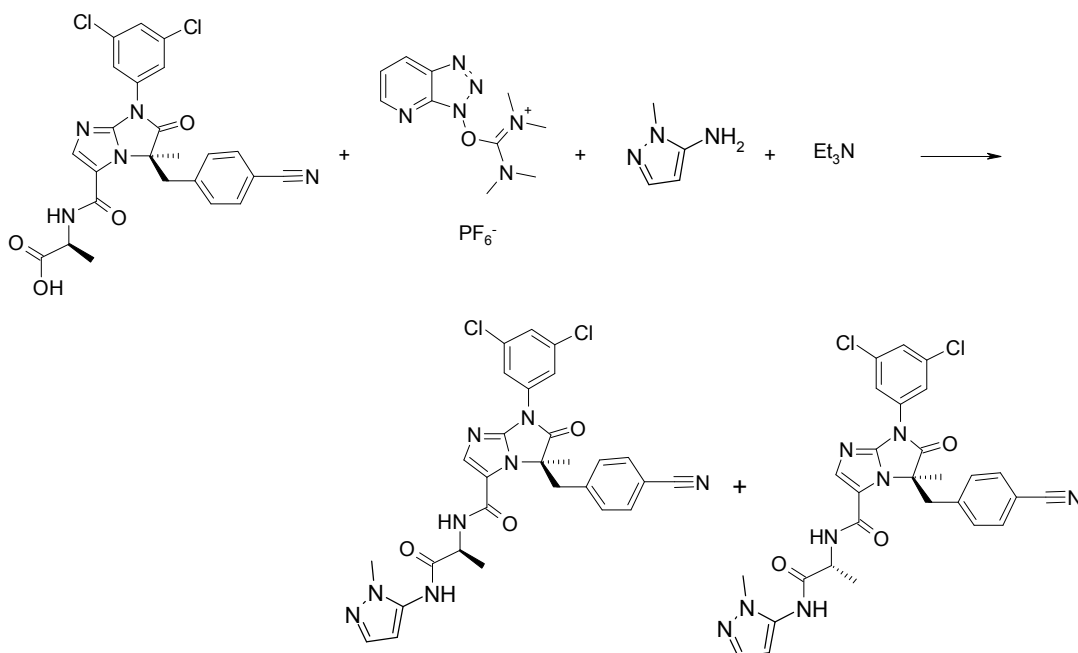
una noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (35 mL) y HCl 1 M (10 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-10% MeOH en diclorometano) para dar 154 mg del compuesto del título como una espuma blanca, *m/z* 598,4 [M+1]⁺.

5 **Ejemplo 3 [(S)-1-(5-Metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-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**



10 A una solución de ácido (S)-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (40 mg, 0,078 mmol) en diclorometano (1 mL) se le añadieron Carbodiimida Siliabond (205 mg, 0,234 mmol, Silicycle – R70530B, carga 1,14 mmol/g) y HOBt (16 mg, 0,117 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se añadió 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilamina (31 mg, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después la mezcla de reacción se filtró con una frita de vidrio y la solución se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 10 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 593,4 [M + 1]⁺.

15 **Ejemplo 4 (3R)-3-(4-Cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-[(1S)-1-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida y (3R)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-[(1R)-1-metil-2-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)amino]-2-oxoetil]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida.**



25 A una solución de ácido (S)-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (100 mg, 0,195 mmol), hexafluorofosfato de [dimetilamino-(1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-dimetil-amonio (111 mg, 0,293 mmol) y 2-metil-2H-pirazol-3-ilamina (75 mg, 0,781 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió trietilamina (136 µL, 0,976 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron luego con agua (x3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. Los diastereómeros resultantes se purificaron y separaron por HPLC de fase inversa para proporcionar 22 mg y 21 mg, respectivamente, de los compuestos del título como sólidos blancos, *m/z* 591,5 [M + 1]⁺.

- Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente usando o bien ácido 1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico, ácido (S)-2-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico, ácido (S)-2-[[[(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]-propiónico, 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, 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-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico o ácido (S)-2-[[[(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-carbonil]-amino]-propiónico como material de partida:
- 5 Compuesto 243, m/z 647,5 [M+1]⁺
- 15 Compuesto 168, m/z 647,5 [M+1]⁺
Compuesto 226, m/z 647,5 [M+1]⁺
Compuesto 7, m/z 706,5 [M+1]⁺
- 20 Compuesto 227, m/z 706,5 [M+1]⁺
Compuesto 167, m/z 706,5 [M+1]⁺
- 25 Compuesto 206, m/z 706,5 [M+1]⁺
Compuesto 276, m/z 647,6 [M+1]⁺
Compuesto 219, m/z 647,6 [M+1]⁺
- 30 Compuesto 230, m/z 706,6 [M+1]⁺
Compuesto 197, m/z 633,5 [M+1]⁺
- 35 Compuesto 169, m/z 692,6 [M+1]⁺
Compuesto 191, m/z 608,4 [M+1]⁺
Compuesto 217, m/z 608,4 [M+1]⁺
- 40 Compuesto 285, m/z 634,4 [M + 1]⁺
Compuesto 251, m/z 607,4 [M + 1]⁺
- 45 Compuesto 261, m/z 752,1 [M + 1]⁺
Compuesto 131, m/z 608 [M + 1]⁺
Compuesto 139, m/z 593 [M + 1]⁺
- 50 Compuesto 170, m/z 595,6 [M + 1]⁺
Compuesto 179, m/z 595,6 [M + 1]⁺
- 55 Compuesto 180, m/z 636,6[M + 1]⁺
Compuesto 188, m/z 587,4[M + 1]⁺
Compuesto 193, m/z 636,5[M + 1]⁺
- 60 Compuesto 203, m/z 622,5[M + 1]⁺
Compuesto 212, m/z 681,5[M + 1]⁺
- 65 Compuesto 218, m/z 695,6[M + 1]⁺

	Compuesto 233, m/z 695,6[M + 1] ⁺
5	Compuesto 235, m/z 646,5[M + 1] ⁺
	Compuesto 240, m/z 681,5[M + 1] ⁺
	Compuesto 239, m/z 622,5[M + 1] ⁺
10	Compuesto 103, m/z 582,4[M + 1] ⁺
	Compuesto 120, m/z 596,4[M + 1] ⁺
15	Compuesto 127, m/z 637,0 [M+1] ⁺
	Compuesto 95, m/z 636,9 [M+1] ⁺
	Compuesto 115, m/z 637,2 [M+1] ⁺
20	Compuesto 87, m/z 637,2 [M+1] ⁺
	Compuesto 146, m/z 595,5 [M + 1] ⁺
25	Compuesto 113, m/z 582,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 90, m/z 582,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 111, m/z 594,5 [M + 1] ⁺
30	Compuesto 286, m/z 594,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 107, m/z 595,4 [M + 1] ⁺
35	Compuesto 122, m/z 595,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 132, m/z 597,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 135, m/z 597,6 [M + 1] ⁺
40	Compuesto 2,, m/z 616,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 114, m/z 622,5 [M + 1] ⁺
45	Compuesto 21, m/z 622,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 82, m/z 609,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 88, m/z 602,4 [M + 1] ⁺
50	Compuesto 166, m/z 609,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 97, m/z 602,4 [M + 1] ⁺
55	Compuesto 100, m/z 603,4 [M + 2] ⁺
	Compuesto 102, m/z 591,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 182, m/z 608,2 [M + 1] ⁺
60	Compuesto 190, m/z 622,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 195, m/z 567,5 [M + 1] ⁺
65	Compuesto 106, m/z 609,2 [M + 3] ⁺

	Compuesto 205 , m/z 595,3 [M + 1] ⁺
	Compuesto 117 , m/z 596,4 [M + 1] ⁺
5	Compuesto 215 , m/z 596,9 [M + 2] ⁺
	Compuesto 138 , m/z 611,4 [M + 1] ⁺
10	Compuesto 229 , m/z 636,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 149 , m/z 568,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 150 , m/z 598,9 [M + 1] ⁺
15	Compuesto 157 , m/z 636,2 [M + 1] ⁺
	Compuesto 158 , m/z 596,2 [M + 1] ⁺
20	Compuesto 259 , m/z 624,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 277 , m/z 647,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 266 , m/z 620,2 [M + 2] ⁺
25	Compuesto 75 , m/z 651,3 [M + 1] ⁺
	Compuesto 181 , m/z 651,3 [M + 1] ⁺
30	Compuesto 141 , m/z 660,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 148 , m/z 674,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 130 , m/z 674,5 [M + 1] ⁺
35	Compuesto 118 , m/z 688,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 66 , m/z 675,5 [M + 1] ⁺
40	Compuesto 282 , m/z 675,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 67 , m/z 687,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 283 , m/z 675,5 [M + 1] ⁺
45	Compuesto 252 , m/z 661,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 204 , m/z 689,2 [M+1] ⁺
50	Compuesto 245 , m/z 748,0 [M+1] ⁺
	Compuesto 145 , m/z 607,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 140 , m/z 621,5 [M + 1] ⁺
55	Compuesto 65 , m/z 658,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 198 , m/z 665,6 [M + 1] ⁺
60	Compuesto 336 , m/z 669,9 [M + 1] ⁺
	Compuesto 337 , m/z 697,9 [M + 1] ⁺
	Compuesto 338 , m/z 670,5 [M + 1] ⁺
65	Compuesto 339 , m/z 654,5 [M + 1] ⁺

Compuesto 340 , m/z 670,5 $[M + 1]^+$

Compuesto 341 , m/z 672,5 $[M + 1]^+$

5

Compuesto 342 , m/z 690,5 $[M + 1]^+$

Compuesto 343 , m/z 688,4 $[M + 1]^+$

10 Compuesto 344 , m/z 644,4 $[M + 1]^+$

Compuesto 61 , m/z 665,7 $[M + 1]^+$

Compuesto 400 , m/z 673,6 $[M + 1]^+$

15

Compuesto 401 , m/z 717,6 $[M + 1]^+$

Compuesto 405 , m/z 677,5 $[M + 1]^+$

20 Compuesto 299 , m/z 766,4 $[M+1]^+$

Compuesto 413 , m/z 670,4 $[M+1]^+$

Compuesto 414 , m/z 736,2 $[M+1]^+$

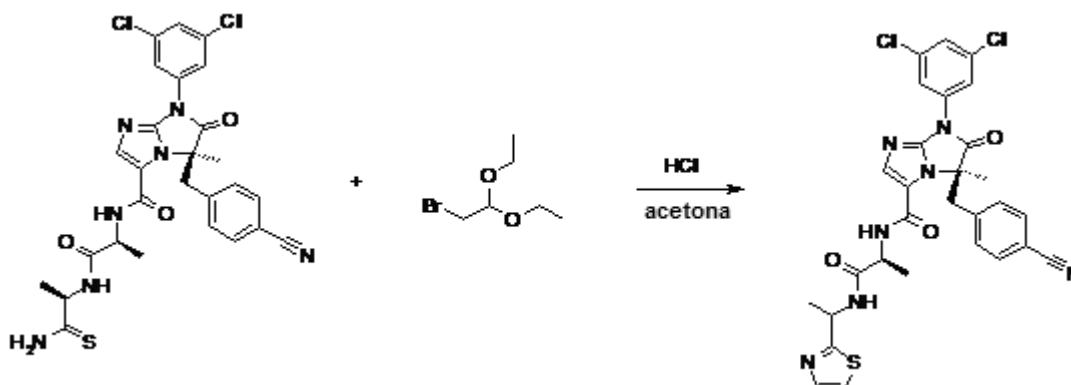
25

Compuesto 320 , m/z 741,5 $[M+1]^+$

Compuesto 408 , m/z 720 $[M+1]^+$

30 Compuesto 407 , m/z 691,7 $[M+1]^+$

Ejemplo 5. [(S)-1-(1-Tiazol-2-il-etilcarbamoil)-etil]-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

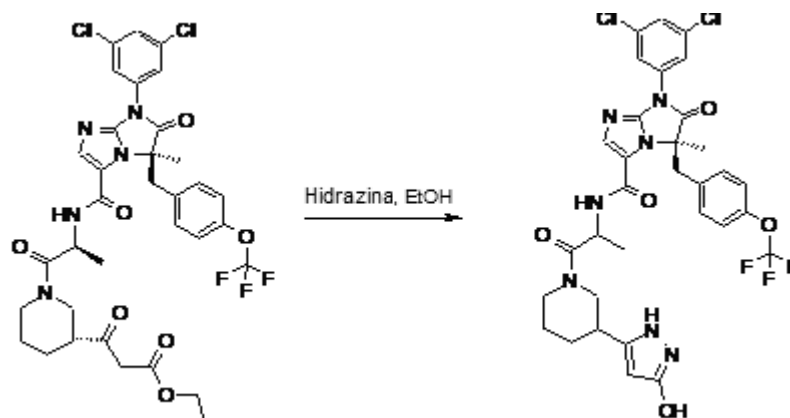


35

A una solución de [(S)-1-((R)-1-tiocarbamoil-etilcarbamoil)-etil]-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 (132 mg, 0,22 mmol) en 1 mL de acetona se le añadió bromoacetaldehído dietil acetal (0,166 mL, 1,10 mmol) y HCl en dioxano (4 M, 0,003 mL, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 25 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de solución de NaHCO_3 saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL cada vez), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite pardo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 0-5% MeOH en CH_2Cl_2 , para proporcionar 122 mg (89%) del compuesto del título como una espuma de color pardo pálido, obtenido como una mezcla 1:1 de diastereómeros tiazol α -metilo, m/z 622,3 $[M + 1]^+$.

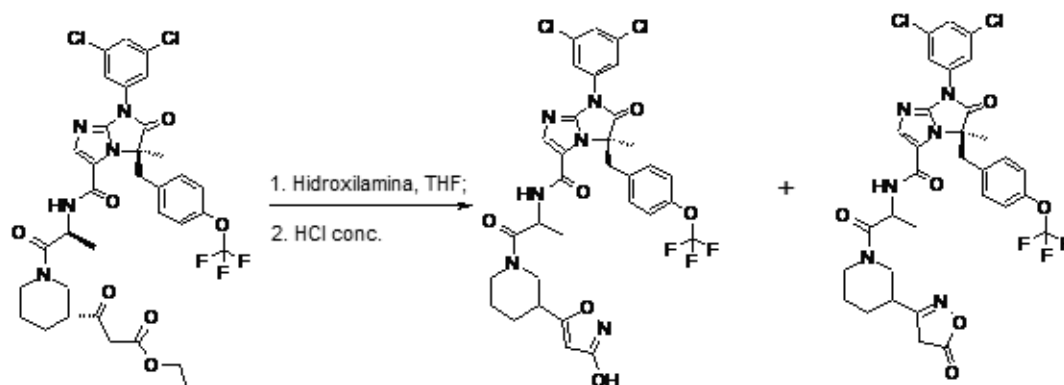
45

Ejemplo 6. (3R)-1-(3,5-Diclorofenil)-N-{2-[(3R)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}-3-metil-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



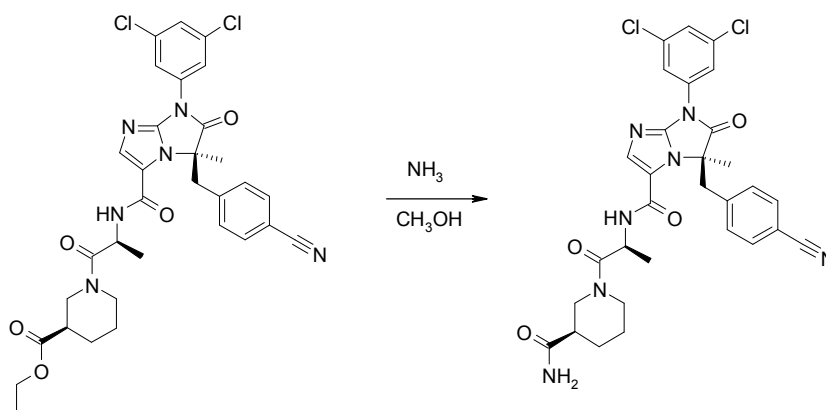
A una solución de éster etílico del ácido 3-[(R)-1-((S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-propionil]-piperidin-3-il]-3-oxo-propiónico (40 mg, 0,05 mmol) en etanol (2 mL) se le añadió hidrazina (8,5 μ L, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (27 mg, 71%) como un sólido blanco, m/z 720,6 $[M + 1]^+$.

Ejemplo 7. (3R)-1-(3,5-Diclorofenil)-N-{2-[(3R)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}-3-metil-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida y (3R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-{1-metil-2-oxo-2-[(3R)-3-(5-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



A una solución de éster etílico del ácido 3-[(R)-1-((S)-2-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-propionil]-piperidin-3-il]-3-oxo-propiónico (70 mg, 0,09 mmol) en 1 mL de THF se le añadió NaOH (60 mg en 0,5 mL de H₂O) a 0 °C y se agitó durante 10 min. La solución mencionada se añadió gota a gota a una solución pre-enfriada de hidroxilamina-HCl (20 mg, 0,28 mmol) en THF (1 mL) a 0 °C. El valor de pH de la mezcla de reacción se ajustó de 7~8 a 10~11. Después de 30 min, la mezcla de reacción se vertió en HCl concentrado (0,5 mL) a 0 °C y se agitó durante una noche. La mezcla bruta se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar los compuestos del título: (3R)-1-(3,5-diclorofenil)-N-{2-[(3R)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)piperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil}-3-metil-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida, m/z 721,0 $[M + 1]^+$, y (3R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-{1-metil-2-oxo-2-[(3R)-3-(5-oxo-4,5-dihidroisoxazol-3-il)piperidin-1-il]etil}-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida (m/z 721,0 $[M + 1]^+$).

Ejemplo 8. (3R)-N-((1S)-2-[(3R)-3-Carbamoilpiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



Se disolvió éster etílico del ácido (R)-1-((S)-2-[[[R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propionil)-piperidina-3-carboxílico en NH_3 7N en MeOH (5 mL) y se calentó hasta 70 °C durante 48 h. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo bruto se purificó por HPLC de fase inversa para proveer 0,049 g del compuesto del título como una espuma blanca, m/z 622,3 $[\text{M} + 1]^+$.

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

10 Compuesto 83, m/z 622,4 $[\text{M} + 1]^+$

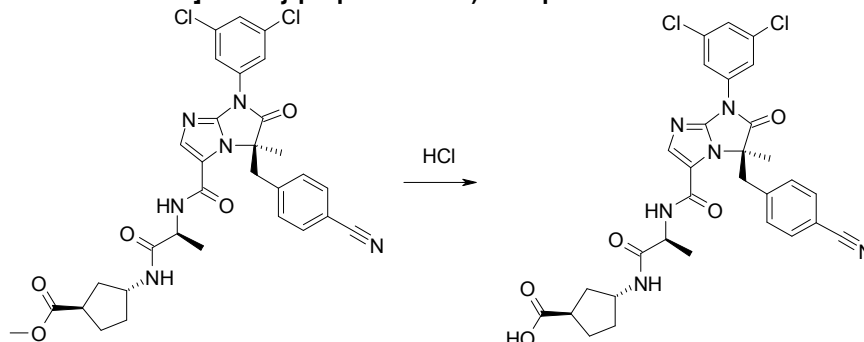
Compuesto 159, m/z 622,0 $[\text{M} + 1]^+$

15 Compuesto 92, m/z 622,2 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 104, m/z 622,1 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 121, m/z 622,2 $[\text{M} + 1]^+$

20 **Ejemplo 9. Ácido (1R,3R)-3-((S)-2-[[[R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propionilamino)-ciclopentanocarboxílico**



25 A éster metílico del ácido (1R,3R)-3-((S)-2-[[[R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propionilamino)-ciclopentanocarboxílico (35,1 mg, 0,055 mmol) se le añadieron HCl 1N en 1,4-dioxano (1 mL, 1 mmol) y HCl 1N (0,5 mL, 0,5 mmol). El tubo de reacción se selló y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 21 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 623,1 $[\text{M} + 1]^+$.

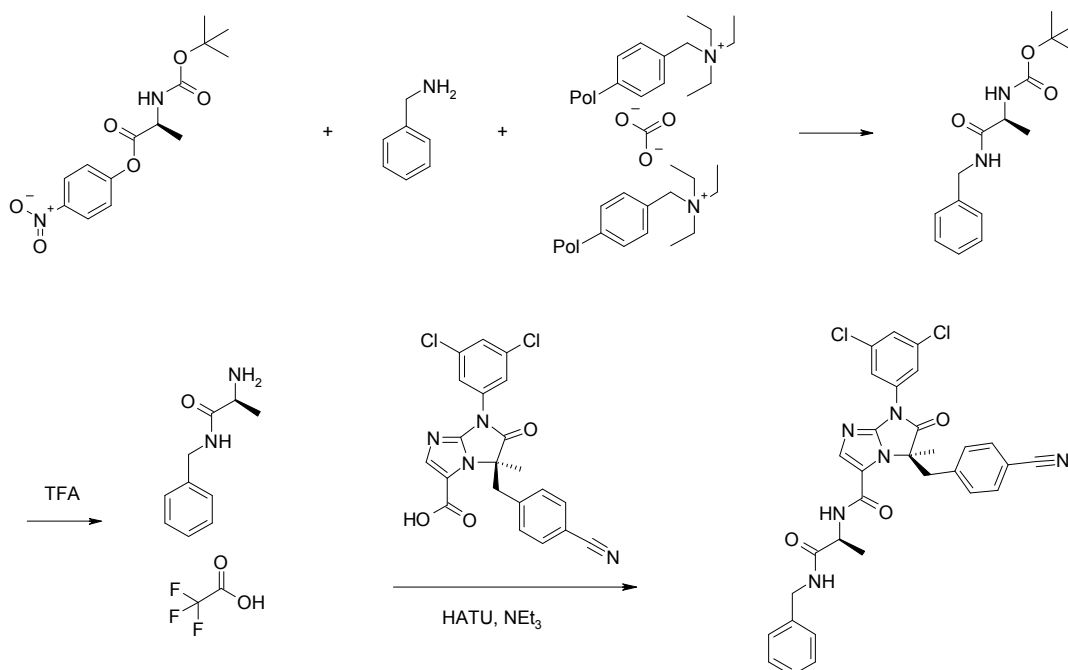
30 Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento análogo a aquel anteriormente descrito:

Compuesto 265, m/z 623,1 $[\text{M} + 1]^+$

35 Compuesto 270, m/z 623,5 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 177, m/z 623,1 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 278, m/z 623,0 $[\text{M} + 1]^+$

Ejemplo 10. ((S)-1-Bencilcarbamoil-etil)-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

- 5 A una solución de éster 4-nitro-fenílico del ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (200 mg, 0,645 mmol) y MP-carbonato (664 mg, 1,93 mmol, Biotage, Parte No:800268) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se le añadió bencilamina (70 mg, 0,645 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró luego y se concentró a vacío para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido ((S)-1-bencilcarbamoil-etil)-carbámico, m/z 279,4 $[\text{M} + 1]^+$.
- 10 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido ((S)-1-bencilcarbamoil-etil)-carbámico (180 mg, 0,645 mmol) en diclorometano (1,0 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (0,500 mL, 6,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró luego a vacío para proporcionar trifluoroacetato de (S)-1-bencilcarbamoil-etil-amonio, m/z 179,2 $[\text{M} + 1]^+$.
- 15 A una solución de 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 (100 mg, 0,227 mmol) y hexafluorofosfato de [dimetilamino-(1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)-metilén]-dimetil-amonio (95 mg, 0,249 mmol) se le añadieron trifluoroacetato de (S)-1-bencilcarbamoil-etil-amonio (94 mg, 0,322 mmol) en THF (1 mL) y trietilamina (126 μL , 0,906 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 121 mg de la sal de ácido trifluoroacético del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 601,5 $[\text{M} + 1]^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descritos anteriormente, usando o bien 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 o 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 como material de partida:

- Compuesto 124, m/z 615,5 $[\text{M} + 1]^+$
- 30 Compuesto 147, m/z 615,5 $[\text{M} + 1]^+$
- Compuesto 262, m/z 629,5 $[\text{M} + 1]^+$
- 35 Compuesto 247, m/z 616,5 $[\text{M} + 1]^+$
- Compuesto 248, m/z 616,5 $[\text{M} + 1]^+$
- Compuesto 249, m/z 605,4 $[\text{M} + 1]^+$
- 40 Compuesto 284, m/z 621,4 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 32, m/z 628,7 $[M + 1]^+$

Compuesto 46, m/z 671,8 $[M + 1]^+$

5 Compuesto 47, m/z 730,8 $[M + 1]^+$

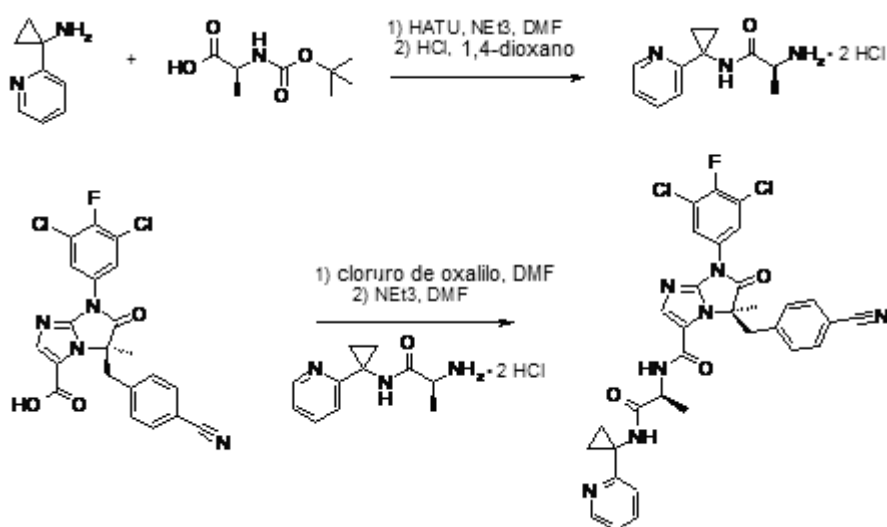
Compuesto 346, m/z 644,08 $[M + 2]^+$

10 Compuesto 354, m/z 662,57 $[M + 1]^+$

Compuesto 422, m/z 782,8 $[M + 1]^+$

Compuesto 423, m/z 739,8 $[M + 1]^+$

15 **Ejemplo 11. [(S)-1-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-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**



20 A una solución de Boc-Ala (100 mg, 0,53 mmol), HATU (261 mg, 0,69 mmol) y trietilamina (0,15 mL, 1,1 mmol) en DMF (2 mL) se le añadió una solución de 1-piridin-2-il-ciclopropilamina (80 mg, 0,60 mmol) en DMF (1 mL). La mezcla se agitó durante 1,5 h, luego se diluyó con (30 mL), se lavó con agua (3 x 30 mL), salmuera (1 x 25 mL), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido bruto. El material bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con Hex/EtOAc (50/50 a 75/25) para proporcionar éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-carbámico (120 mg, 74%) como un sólido blanco.

25 A una solución de éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-carbámico (120 mg, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se le añadió HCl 4M en dioxano (0,98 mL, 3,9 mmol). La solución se agitó durante 4 horas, luego se concentró a vacío para proporcionar dihidrocloruro de (S)-2-amino-N-(1-piridin-2-il-ciclopropil)-propionamida bruto (100 mg, 0,36 mmol).

30 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 (300 mg, 0,65 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL). A esta solución se le añadió cloruro de oxalilo (0,11 mL, 1,3 mmol) seguido de DMF (0,05 mL). La reacción se dejó agitar durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío para proporcionar el cloruro de ácido bruto (300 mg).

35 Se disolvió cloruro de ácido bruto (100 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (2 mL). A esta solución se le añadió una solución de dihidrocloruro de (S)-2-amino-N-(1-piridin-2-il-ciclopropil)-propionamida (70 mg, 0,25 mmol) disuelto en DMF (0,5 mL). Se añadió después trietilamina (0,11 mL, 0,63 mmol). La reacción se dejó agitar durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo resultante se diluyó con EtOAc (20 ml) y se vertió en NaCl acuoso saturado:10% $NaHCO_3$ (1:1) (30 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se decantaron y se concentraron. El residuo bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 1-5% MeOH en CH_2Cl_2 , para suministrar 130 mg (96%) de [(S)-1-(1-piridin-2-il-ciclopropil carbamoil)-etil]-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 como un sólido amarillo pálido, m/z 646,6 $[M + 1]^+$.

45

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

Compuesto 300, m/z 646,4 $[M + 1]^+$.

5 Compuesto 329, m/z 690,43 $[M + 1]^+$

Compuesto 351, m/z 659,64 $[M + 1]^+$

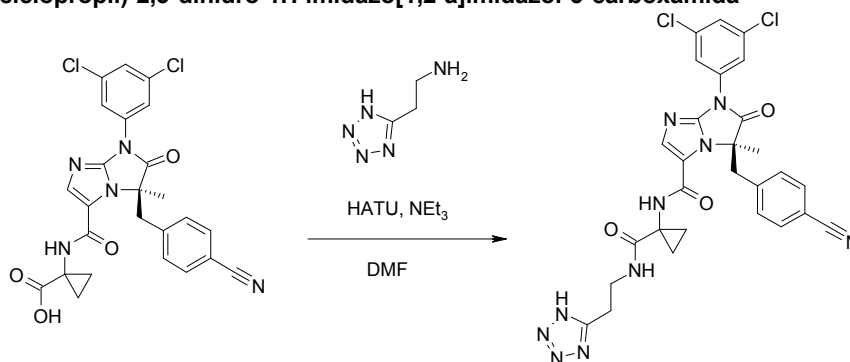
Compuesto 385, m/z 676,8 $[M + 1]^+$

10 Compuesto 383, m/z 618,9 $[M + 1]^+$

Compuesto 394, m/z 711,6 $[M + 1]^+$

15 Compuesto 352, m/z 647,3 $[M + 1]^+$

Ejemplo 12. (3R)-3-(4-Cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-N-(1-[[2-(2H-tetrazol-5-il)etil]carbamoil]ciclopropil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



20 Se combinaron ácido 1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico (50 mg, 0,09 mmol) y HATU (57 mg, 0,15 mmol) con una solución heterogénea de formiato de 2-(1H-tetrazol-5-il)-etilamina (45 mg, 0,26 mmol) en DMF anhidra (1 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Et₃N (0,043 mL, 0,3 mmol) a la reacción. Después de 18 h, la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La solución de reacción bruta se filtró y purificó por HPLC inversa para proporcionar 45 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 619,5 $[M + 1]^+$.

25

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando o bien ácido 1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-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-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico o ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como material de partida:

30

Compuesto 41, m/z = 644,64 $[M + 2]^+$

35 Compuesto 48, m/z = 661,66 $[M + 2]^+$

Compuesto 301, m/z = 532,63 $[M + 2]^+$

40 Compuesto 49, m/z = 690,69 $[M + 2]^+$

Compuesto 62, m/z = 649,65 $[M + 2]^+$

Compuesto 305, m/z = 690,69 $[M + 2]^+$

45 Compuesto 306, m/z = 645,65 $[M + 2]^+$

Compuesto 307, m/z = 663,67 $[M + 2]^+$

50 Compuesto 308, m/z = 648,65 $[M + 2]^+$

Compuesto 324, m/z = 708,7 $[M + 1]^+$

Compuesto 328, m/z 660,55 $[M + 1]^+$

Compuesto 330, m/z 632,52 $[M + 1]^+$

5

Compuesto 331, m/z 697,36 $[M + 1]^+$

Compuesto 332, m/z 681,34 $[M + 1]^+$. Este compuesto se obtuvo por separación (vía HPLC) a partir de su diastereómero, resultante del acoplamiento de rac-1-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-propilamina con ácido 1-[[*(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-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico.

10

Compuesto 333, m/z 697,39 $[M + 1]^+$

15

Compuesto 348, m/z 641,8 $[M + 1]^+$

Compuesto 347, m/z 642,8 $[M + 1]^+$

Compuesto 349, m/z 641,73 $[M + 1]^+$

20

Compuesto 350, m/z 641,61 $[M + 1]^+$

Compuesto 353, m/z 659,62 $[M + 1]^+$

25

Compuesto 355, m/z 655,68 $[M + 1]^+$

Compuesto 356, m/z 656,70 $[M + 1]^+$

Éster bencílico del ácido [1-(6-{1-[(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]-ciclopropanocarbonil]-amino]-ciclopropil)-piridazin-3-il)-1-metil-etil]-carbámico, m/z 850,88 $[M + 1]^+$

30

Compuesto 411, m/z 641,66 $[M + 1]^+$

35

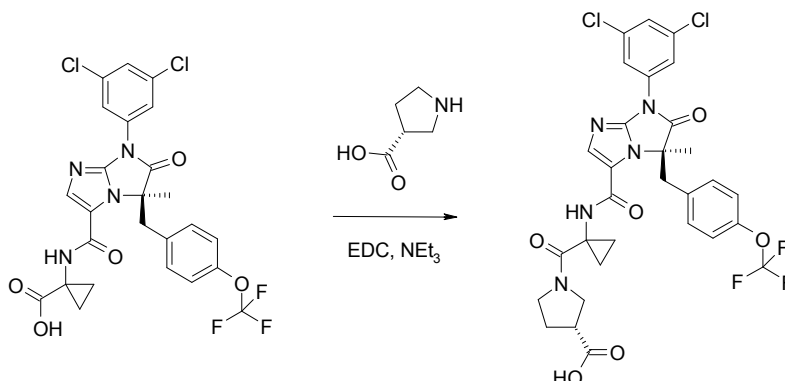
Compuesto 389, m/z 669,9 $[M + 1]^+$

Compuesto 409, m/z 728,4 $[M + 1]^+$

Compuesto 50, m/z 631,6 $[M + 1]^+$

40

Ejemplo 13. Ácido (*R*)-1-(1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbonil)-pirrolidina-3-carboxílico



45

A una solución de ácido 1-[[*(R)*-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (0,10 g, 0,17 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió EDC (0,059 g, 0,26 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 10 min. En un recipiente de reacción separado, se disolvió pirrolidina ácido 3-carboxílico (0,039 g, 0,34 mmol) en DMF (1 mL) y a esto se le añadió Et₃N (0,049 mL, 0,34 mmol). Se añadió luego lentamente solución de amina a la mezcla de ácido y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para dar 54 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 680,5 $[M]^+$.

50

Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando o bien ácido 1-[[[(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-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 o ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-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)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,4-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,3-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico, ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,3-triazol-2-il-bencil)-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-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como material de partida:

- 15 Compuesto 81, *m/z* 621,4[M+1]⁺
 Compuesto 232, *m/z* 621,4[M+1]⁺
 Compuesto 91, *m/z* 614,5[M+1]⁺
 20 Compuesto 176, *m/z* 621,5[M+1]⁺
 Compuesto 196, *m/z* 634,5[M+1]⁺
 25 Compuesto 200, *m/z* 634,5[M+1]⁺
 Compuesto 133, *m/z* 608,5[M+1]⁺
 Compuesto 164, *m/z* 620,4[M+1]⁺
 30 Compuesto 192, *m/z* 620,5[M+1]⁺
 Compuesto 79, *m/z* 676,9[M+1]⁺
 35 Compuesto 8, *m/z* 645,5[M+1]⁺
 Compuesto 76, *m/z* 645,5 [M+1]⁺
 Compuesto 173, *m/z* 659,6 [M+1]⁺
 40 Compuesto 225, *m/z* 658,9 [M+1]⁺
 Compuesto 18, *m/z* 760,2 [M+1]⁺
 45 Compuesto 6, *m/z* 599,5 [M+1]⁺
 Compuesto 12, *m/z* 634,6 [M+1]⁺
 Compuesto 14, *m/z* 634,6 [M+1]⁺
 50 Compuesto 17, *m/z* 613,5 [M+1]⁺
 Compuesto 160, *m/z* 592,8 [M+1]⁺
 55 Compuesto 162, *m/z* 663,6 [M + 1]⁺
 Compuesto 174, *m/z* 593,0 [M+1]⁺
 Compuesto 185, *m/z* 656,6 [M + 1]⁺
 60 Compuesto 189, *m/z* 648,6 [M+1]⁺
 Compuesto 201, *m/z* 648,5 [M+1]⁺
 65 Compuesto 143, *m/z* 647,9 [M+1]⁺

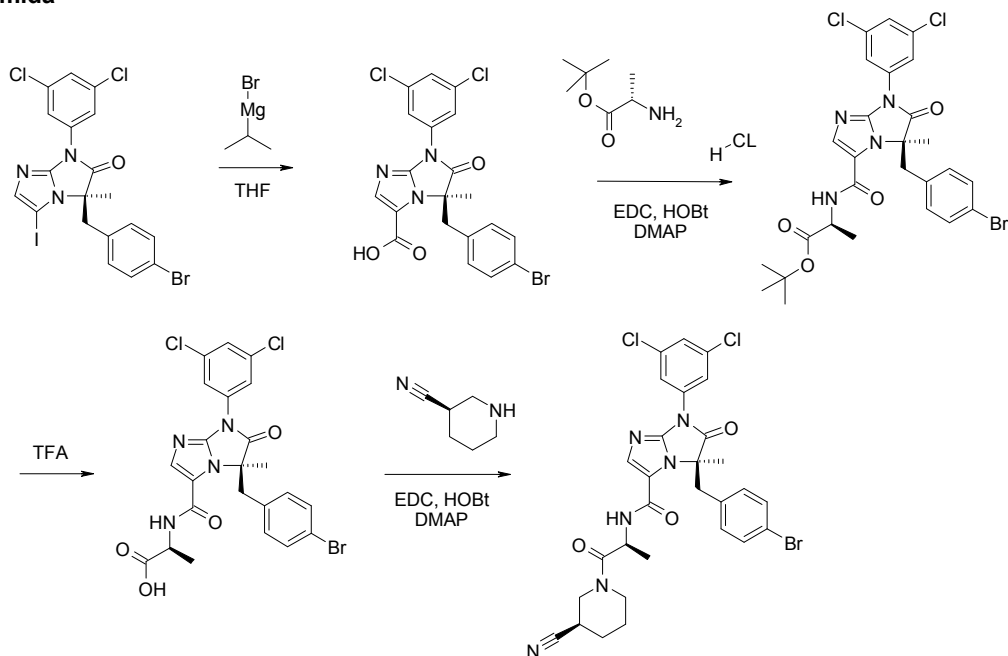
	Compuesto 234, m/z 621,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 241, m/z 620,6 [M+1] ⁺
5	Compuesto 9, m/z 661,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 152, m/z 633,5 [M + 1] ⁺
10	Compuesto 15, m/z 718,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 22, m/z 659,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 74, m/z 602,5 [M + 1] ⁺
15	Compuesto 94, m/z 594,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 108, m/z 608,5 [M + 1] ⁺
20	Compuesto 72, m/z 606,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 3, m/z 628,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 220, m/z 660,5 [M + 1] ⁺
25	Compuesto 268, m/z 632,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 267, m/z 646,6 [M + 1] ⁺
30	Compuesto 126, m/z 646,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 154, m/z 632,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 137, m/z 707,6 [M + 1] ⁺
35	Compuesto 101, m/z 646,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 272, m/z 647,5 [M + 1] ⁺
40	Compuesto 151, m/z 663,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 31, m/z 640,6 [M + 1] ⁺
	Compuesto 254, m/z 642,5 [M + 1] ⁺
45	Compuesto 255, m/z 682,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 109, m/z 649,21 [M+1] ⁺
50	Compuesto 89, m/z 649,01 [M+1] ⁺
	Compuesto 98, m/z 649,01 [M+1] ⁺
	Compuesto 156, m/z 649,15 [M+1] ⁺
55	Compuesto 125, m/z 620,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 123, m/z , 605 [M + 1] ⁺
60	Compuesto 80, m/z 659,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 77, m/z 735,9 [M+1] ⁺
	Compuesto 19, m/z 704,6 [M+1] ⁺
65	Compuesto 171, m/z 718,6 [M+1] ⁺

	Compuesto 199, m/z 718,2 [M+1] ⁺
5	Compuesto 10, m/z 693,4 [M+1] ⁺
	Compuesto 11, m/z 653,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 16, m/z 693,1 [M+1] ⁺
10	Compuesto 20, m/z 673,4 [M + 1] ⁺
	Compuesto 84, m/z 653,5 [M + 1] ⁺
15	Compuesto 187, m/z 722,7 [M + 1] ⁺
	Compuesto 194, m/z 707,5 [M+1] ⁺
	Compuesto 207, m/z 707,1 [M+1] ⁺
20	Compuesto 211, m/z 715,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 214, m/z 706,8 [M+1] ⁺
25	Compuesto 221, m/z 679,6 [M+1] ⁺
	Compuesto 231, m/z 679,6 [M+1] ⁺
	Compuesto 4, m/z 720,6 [M + 1] ⁺
30	Compuesto 5, m/z 704,2 [M + 1] ⁺
	Compuesto 23, m/z 661,5 [M + 1] ⁺
35	Compuesto 253, m/z 673,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 68, m/z 699,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 69, m/z 665,5 [M + 1] ⁺
40	Compuesto 30, m/z 687,5 [M + 1] ⁺
	Compuesto 58, m/z 689,7 [M + 1] ⁺
45	Compuesto 33, m/z 670,7 [M + 1] ⁺
	Compuesto 34, m/z ,7 [M + 1] ⁺
	Compuesto 59, m/z 688,7 [M + 1] ⁺
50	Compuesto 36, m/z 647,7 [M+1] ⁺
	Compuesto 56, m/z 659,0 [M+1] ⁺
55	Compuesto 64, m/z 663,7 [M + 1] ⁺
	Compuesto 37, m/z 646,00 [M + 1] ⁺
	Compuesto 38, m/z 717,06 [M + 1] ⁺
60	Compuesto 57, m/z 673,1 [M+1] ⁺
	Compuesto 40, m/z 683,4 [M+1] ⁺
65	Compuesto 39, m/z 742,8 [M+1] ⁺

	Compuesto 41, m/z 644 $[M+1]^+$
	Compuesto 48, m/z 661 $[M+1]^+$
5	Compuesto 50, m/z 631,1 $[M+1]^+$
	Compuesto 42, m/z 631 $[M+1]^+$
	Compuesto 256, m/z 622,7 $[M + 1]^+$
10	Compuesto 257, m/z 640,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 288, $m/z = 686,53 [M + 1]^+$
15	Compuesto 289, $m/z = 687,69 [M + 1]^+$
	Compuesto 290, $m/z = 681,64 [M + 1]^+$
	Compuesto 321, $m/z = 732,8 [M + 1]^+$
20	Compuesto 322, $m/z = 689,7 [M + 1]^+$
	Compuesto 323, $m/z = 730,7 [M + 1]^+$
25	Compuesto 325, $m/z = 683,7 [M + 1]^+$
	Compuesto 326, $m/z = 684,5[M + 1]^+$
	Compuesto 327, $m/z = 700,6 [M + 1]^+$
30	Compuesto 365, m/z 671,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 366, m/z 675,8 $[M + 1]^+$
35	Compuesto 367, m/z 645,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 368, m/z 673,8 $[M + 1]^+$
	Compuesto 369, m/z 713,6 $[M + 1]^+$
40	Compuesto 370, m/z 659,8 $[M + 1]^+$
	Compuesto 371, m/z 689,8 $[M + 1]^+$
45	Compuesto 372, m/z 674,8 $[M + 1]^+$
	Compuesto 374, m/z 682,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 375, m/z 649,6 $[M + 1]^+$
50	Compuesto 376, m/z 682,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 377, m/z 682,5 $[M + 1]^+$
55	Compuesto 379, m/z 784,7 $[M + 1]^+$
	Compuesto 384, m/z 688,8 $[M + 1]^+$
	Compuesto 386, m/z 654,7 $[M + 1]^+$
60	Compuesto 387, m/z 720,5 $[M + 1]^+$
	Compuesto 393, m/z 653,2 $[M]^+$
65	Compuesto 396, m/z 777,8 $[M + 1]^+$

Ejemplo 14. (3R)-3-(4-Bromobencil)-N-((1R)-2-[(3R)-3-cianopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida y (3R)-3-(4-bromobencil)-N-((1S)-2-[(3R)-3-cianopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida

5



Se enfrió una solución de (R)-3-(4-bromo-bencil)-1-(3,5-dicloro-fenil)-5-yodo-3-metil-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-2-ona (4,5 g, 7,8 mmol) en THF (50 mL) hasta -40°C . A esto se le añadió lentamente bromuro de isopropil magnesio (1M en THF, 15,6 mL, 15,6 mmol) durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a -40°C durante 1 h y luego se pasó gas CO_2 a través de la solución durante 1h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con agua. La mezcla se acidificó con HCl 1N y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO_4 . La mezcla se filtró y concentró a vacío. El residuo se disolvió en tolueno (40 ml) y se añadió hexano (100 ml). El precipitado resultante se filtró y lavó con hexano para proporcionar 2,6 g de 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 como un sólido púrpura, m/z 495,5 $[\text{M}+]^+$.

15

A una solución de 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 (2,5 g, 5,0 mmol) en DMF (5 mL) se le añadieron hidrocloreto de éster terc-butílico del ácido (S)-2-amino-propiónico (0,92 g, 5,0 mmol), HOBT (0,68 g, 5,0 mmol), EDC (0,97 g, 5,0 mmol) y DMAP (0,061 g, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, y luego se secaron con MgSO_4 . La mezcla se filtró y concentró a vacío para dar 2,5 g de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(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-propiónico como un sólido amarillo, m/z 623,5 $[\text{M}+1]^+$.

20

A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[(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-propiónico (3,0 g, 4,8 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se le añadió TFA (1 mL). La reacción se dejó agitar durante 30 minutos y después el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 2,2 g de ácido (S)-2-[(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-propiónico como un sólido blanco, m/z 442,2 $[\text{M}+]^+$.

25

A una solución de ácido (S)-2-[(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-propiónico (2,7 g, 4,8 mmol) en DMF (5 mL) y Et_3N (2 mL) se le añadieron ácido (R)-piperidina-3-carbonitrilo trifluoroacético (1,1 g, 4,8 mmol), HOBT (0,64 g, 4,8 mmol), EDC (0,91 g, 4,8 mmol) y DMAP (0,010 g, 0,082 mmol). La reacción se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera (2 x 100 ml) y se secaron con MgSO_4 . La mezcla se filtró, se concentró a vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. El residuo resultante (200 mg) se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa para dar 12 mg de (3R)-3-(4-bromobencil)-N-((1R)-2-[(3R)-3-cianopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida (se eluyó primero), m/z 659,3 $[\text{M}+1]^+$ y 15 mg de (3R)-3-(4-bromobencil)-N-((1S)-2-[(3R)-3-cianopiperidin-1-il]-1-metil-2-oxoetil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida m/z 659,3 $[\text{M}+1]^+$.

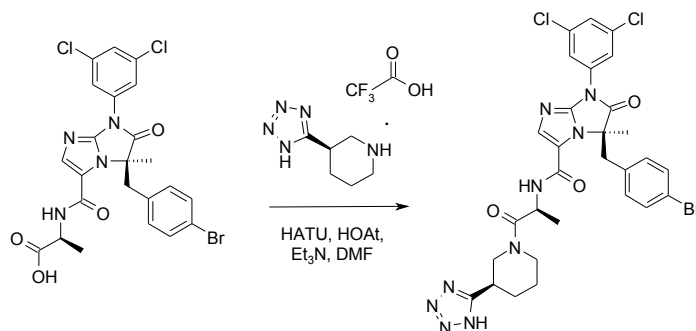
35

40

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

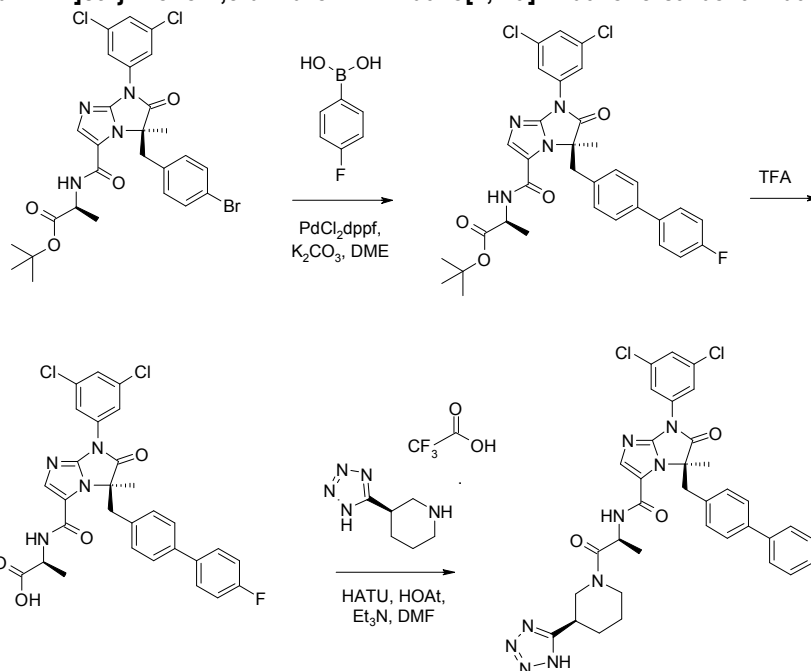
Compuesto 373, m/z 683,5 $[M + 1]^+$

5 **Ejemplo 15. (3R)-3-(4-Bromobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((3R)-3-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida**



10 A una solución fría (0 °C) de ácido (S)-2-(((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)-propiónico (0,050 g, 0,088 mmol) en DMF (1 mL) se le añadieron sal del ácido (R)-3-(1H-tetrazol-5-il)-piperidina trifluoro-acético (0,047 g, 0,18 mmol), HATU (0,040 g, 0,11 mmol) y Et₃N (0,026 mL, 0,18 mmol). La reacción se dejó agitar durante 10 minutos y se añadió HOAt (0,024 g, 0,18 mmol), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 10 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 701,4 $[M]^+$.

15 **Ejemplo 16. (3R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-((4'-fluorobifenil-4-il)metil)-3-metil-N-((1S)-1-metil-2-oxo-2-((3R)-3-(1H-tetrazol-5-il)piperidin-1-il)etil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida**



20 Se desgaseó una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(((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)-propiónico (0,20 g, 0,32 mmol), ácido 4-fluorofenil borónico (0,059 g, 0,43 mmol) y K₂CO₃ (0,15 g, 1,1 mmol) en DME (5 mL) bajo N₂ durante 10 minutos. A esto se le añadió PdCl₂(dppf) (5 mg) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla negra resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 150 mg de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(((R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-il)metil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil)-amino)-propiónico como un sólido blanco, m/z 637,5 $[M]^+$.

30

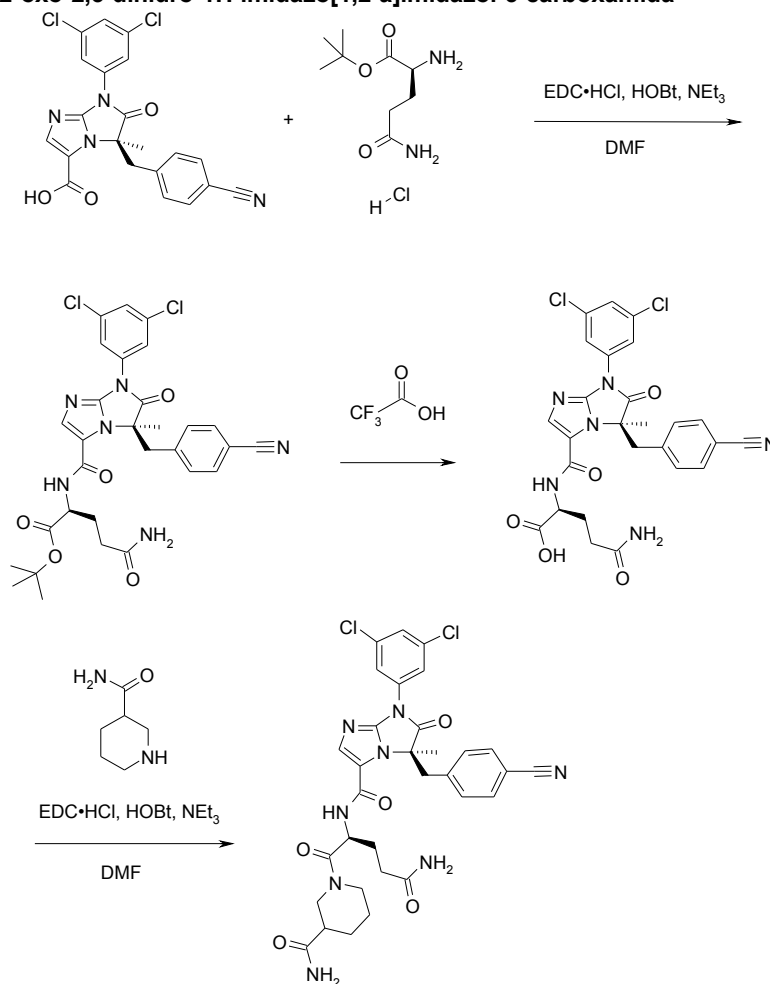
5 A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-2-[[[R]-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (0,15 g, 0,24 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió TFA (4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y concentró para dar 120 mg de ácido (S)-2-[[[R]-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico como un sólido blanco, *m/z* 581,3 [M]⁺.

10 A una solución fría (0 °C) de ácido (S)-2-[[[R]-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-propiónico (0,12 g, 0,21 mmol) en DMF (1 mL) se le añadieron sal del ácido (R)-3-(1H-tetrazol-5-il)-piperidina trifluoro-acético (0,055 g, 0,21 mmol), HATU (0,093 mg, 0,25 mmol) y Et₃N (0,059 mL, 0,41 mmol). La reacción se dejó agitar durante 10 min y luego se añadió HOAt (0,056 g, 0,41 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción bruta se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 35 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 716,6 [M]⁺.

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

Compuesto 86 , *m/z* 698,2 [M]⁺

20 **Ejemplo 17.** (3R)-N-((1S)-4-Amino-1-[(3-carbamoilpiperidin-1-il)carbonil]-4-oxobutil)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



25 A una solución de 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 (1,0 g, 2,3 mmol) en DMF (25 mL) se le añadieron hidrocloreto de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (652 mg, 3,4 mmol), benzotriazol-1-ol (459 mg, 3,4 mmol) y trietilamina (1,2 mL, 10,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, y se añadió hidrocloreto de éster terc-butílico (S)-2-amino-4-carbamoil-butírico (811 mg, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h, luego se diluyó con agua y se filtró a través de una frita de vidrio. La solución se extrajo luego con diclorometano (x3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron luego con agua (x3). La fase orgánica se secó sobre

30

Na₂SO₄ anhidro, se decantó y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40 a 100% acetato de etilo en hexanos) para proporcionar 999 mg de éster terc-butílico del ácido (S)-4-carbamoiil-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-butírico como un sólido blanco, *m/z* 625,5 [M + 1]⁺.

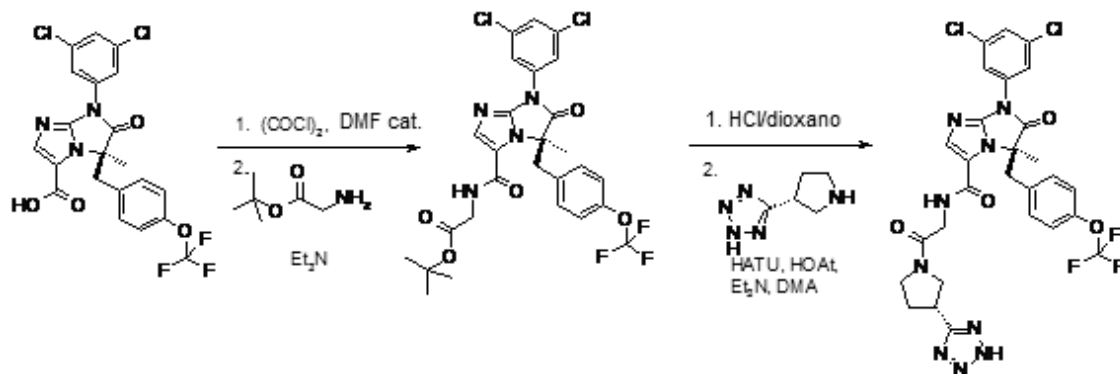
5 A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-4-carbamoiil-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-butírico (970 mg, 1,5 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (5,0 mL, 28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción luego se concentró a vacío para proveer 882 mg de ácido (S)-4-carbamoiil-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-butírico como un sólido blanco, *m/z* 569,4 [M + 1]⁺.

15 A una solución de ácido (S)-4-carbamoiil-2-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-butírico (50 mg, 0,088 mmol) en DMF (1 mL) se le añadieron hidrocloreuro de (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (25 mg, 0,132 mmol), benzotriazol-1-ol (18 mg, 0,132 mmol) y trietilamina (47 μL, 0,395 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, luego se añadió amida del ácido piperidina-3-carboxílico (17 mg, 0,132 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró con una frita de vidrio. La solución se extrajo luego con CH₂Cl₂ (x3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron luego con agua (x3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 60 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 679,6 [M + 1]⁺.

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

25 Compuesto 71, *m/z* 659,5 [M + 1]⁺

Ejemplo 18. (3R)-1-(3,5-Diclorofenil)-3-metil-2-oxo-N-{2-oxo-2-[(3R)-3-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]etil}-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



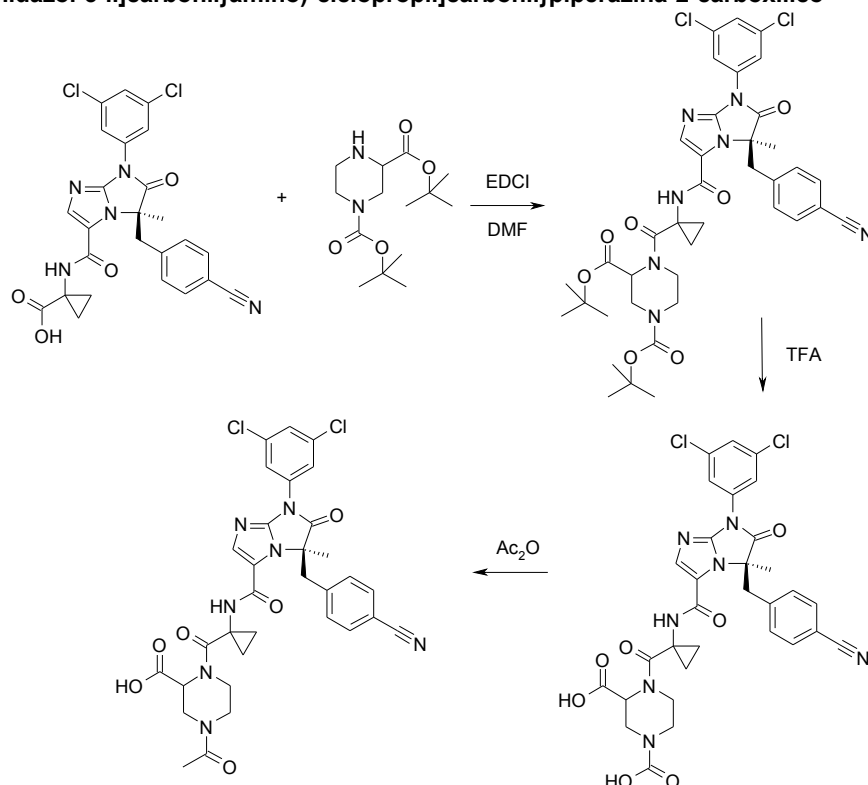
30 A una solución de ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (0,500 g, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se le añadió cloruro de oxalilo (0,194 mL, 2,2 mmol), seguido de adición lenta de DMF (0,05 mL). La reacción se agitó durante 90 min. Los volátiles se eliminaron a vacío y el residuo se disolvió en THF (15 mL). A esta solución turbia se le añadió diisopropiletilamina (0,88 mL, 5,0 mmol) y después éster terc-butílico de glicina (0,30 mL, 2,2 mmol). La reacción se agitó durante 14 h. Los volátiles se eliminaron a 40°C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso 1 N (x2), Na₂CO₃ acuoso al 10% (x2) y salmuera (x2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío para proporcionar éster terc-butílico 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-carbonil]-amino]-acético (0,483 g) como una espuma incolora.

45 Se disolvió éster terc-butílico 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-carbonil]-amino]-acético (0,061 g, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) y se añadió HCl 4N/dioxano (1 mL). La solución se agitó en un agitador orbital durante 14 h y luego se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en DMA (2 mL) y se añadieron (R)-5-pirrolidin-3-il-2H-tetrazol (0,21 g, 0,15 mmol), HOAt (0,041 g, 0,3 mmol), trietilamina (0,09 mL, 0,6 mmol) y HATU (0,057 g, 0,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h y después se concentró a vacío. El residuo se disolvió en DMSO (1 mL) y agua (0,1 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 0,045 g de (3R)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-N-{2-oxo-2-[(3R)-3-(2H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il]etil}-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida como un sólido blanco, *m/z* 680,1 [M + 1]⁺

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

	Compuesto 274, <i>m/z</i> 621,1 [M + 1] ⁺
5	Compuesto 175, <i>m/z</i> 649,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 161, <i>m/z</i> 706,3 [M + 1] ⁺
	Compuesto 236, <i>m/z</i> 635,0 [M + 1] ⁺
10	Compuesto 209, <i>m/z</i> 694,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 280, <i>m/z</i> 621,1 [M + 1] ⁺
15	Compuesto 223, <i>m/z</i> 680,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 186, <i>m/z</i> 708,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 242, <i>m/z</i> 635,1 [M + 1] ⁺
20	Compuesto 210, <i>m/z</i> 694,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 264, <i>m/z</i> 595,0 [M + 1] ⁺
25	Compuesto 134, <i>m/z</i> 654,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 153, <i>m/z</i> 623,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 116, <i>m/z</i> 682,0 [M + 1] ⁺
30	Compuesto 144, <i>m/z</i> 609,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 112, <i>m/z</i> 668,0 [M + 1] ⁺
35	Compuesto 271, <i>m/z</i> 609,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 155, <i>m/z</i> 668,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 158, <i>m/z</i> 637,1 [M + 1] ⁺
40	Compuesto 128, <i>m/z</i> 696,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 287, <i>m/z</i> 623,1 [M + 1] ⁺
45	Compuesto 119, <i>m/z</i> 682,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 183, <i>m/z</i> 635,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 163, <i>m/z</i> 694,1 [M + 1] ⁺
50	Compuesto 237, <i>m/z</i> 663,0 [M + 1] ⁺
	Compuesto 202, <i>m/z</i> 722,1 [M + 1] ⁺
55	Compuesto 279, <i>m/z</i> 635,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 238, <i>m/z</i> 694,1 [M + 1] ⁺
	Compuesto 275, <i>m/z</i> 663,0 [M + 1] ⁺
60	Compuesto 224, <i>m/z</i> 722,1 [M + 1] ⁺

Ejemplo 19. Ácido 4-acetil-1-[[1-[[[(3R)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il]carbonil]amino)-ciclopropil]carbonil]piperazina-2-carboxílico



5 Se disolvieron ácido 1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico (100 mg, 0,19 mmol), éster terc-butílico del ácido piperazina-1,3-dicarboxílico (109 mg, 0,38 mmol) y EDC (46 mg, 0,24 mmol) en DMF (1 mL) y se añadió trietilamina (0,07 mL, 0,38 mmol). Después de 20 h, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua (2x), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un aceite incoloro. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-15% MeOH en CH₂Cl₂) proporcionó 51 mg de un sólido tostado como éster di-terc-butílico del ácido

10 4-(1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico)-piperazina-1,3-dicarboxílico (aproximadamente 75% puro) que se usó sin purificación adicional.

15 Se disolvió éster di-terc-butílico del ácido 4-(1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico)-piperazina-1,3-dicarboxílico (256 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) y se añadió TFA (2 mL) gota a gota. Después de 16 h, la reacción se concentró a vacío. El aceite anaranjado bruto se disolvió en DMSO (1,5 mL), se purificó por HPLC de fase inversa para dar 64 mg de sal del ácido trifluoroacético del ácido

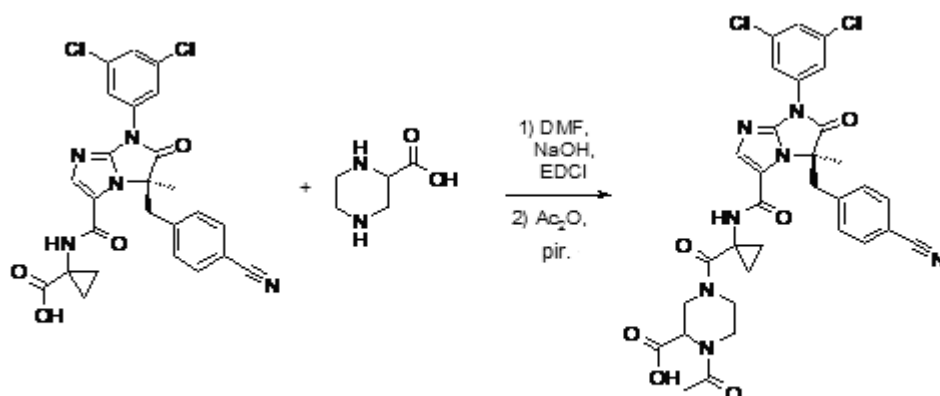
20 1-(1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico)-piperazina-2-carboxílico como un sólido blanco.

Se disolvió sal del ácido trifluoroacético del ácido 1-(1-[[[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbo-xílico)-piperazina-2-carboxílico (40 mg, 0,05 mmol) en piridina (1 mL), y se añadió gota a gota anhídrido acético (0,01 mL, 0,11 mmol). Después de 30 min, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, y la capa acuosa se acidificó con HCl 1M hasta pH 2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y CHCl₃ (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proveer 35 mg de un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en DMSO (1,3 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 23 mg del compuesto del título, *m/z* 678,5 [M + 1]⁺.

25

30

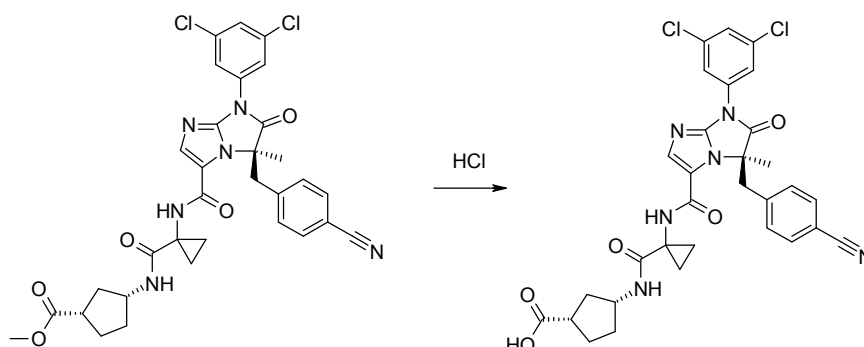
Ejemplo 20. Ácido 1-acetil-4-[[1-[[[(3R)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il]carbonil]amino)-ciclopropil]carbonil]piperazina-2-carboxílico



Se combinaron ácido 1-[[*(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-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxí-lico (200 mg, 0,38 mmol) y EDC (81 mg, 0,42 mmol), se disolvieron en DMF (1 mL) y se agitaron durante 15 min. En otro vial, se neutralizó dihidrocloruro del ácido piperazina-2-carboxílico (132 mg, 0,65 mmol) con solución de NaOH 4M (0,65 mL, 2,6 mmol). La solución acuosa de la amina se añadió gota a gota a la solución en DMF de ácido carboxílico y EDC. Después de 2 h, la reacción heterogénea se acidificó con HCl 1M (10 gotas). La solución bruta se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 110 mg de sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-(1-[[*(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-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxil)-piperazina-2-carboxílico como un aceite incoloro.

Se disolvió sal del ácido trifluoroacético del ácido 4-(1-[[*(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-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxil)-piperazina-2-carboxílico (60 mg, 0,08 mmol) en piridina (1 mL) y se añadió gota a gota anhídrido acético (0,015 mL, 0,16 mmol). Después de 30 min, la reacción se repartió entre CH₂Cl₂ y agua, y la capa acuosa se acidificó con HCl 1M hasta pH 2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x) y CHCl₃ (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proveer 50 mg de un sólido blanco. El producto bruto se disolvió en DMSO (1,3 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 21 mg del compuesto del título como un aceite incoloro que se solidifica lentamente, *m/z* 678,6 [M + 1]⁺.

Ejemplo 21. Ácido (1*S*,3*R*)-3-[[1-[[*(3R)*-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-5-il]carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]amino]ciclopentanocarboxílico (4)



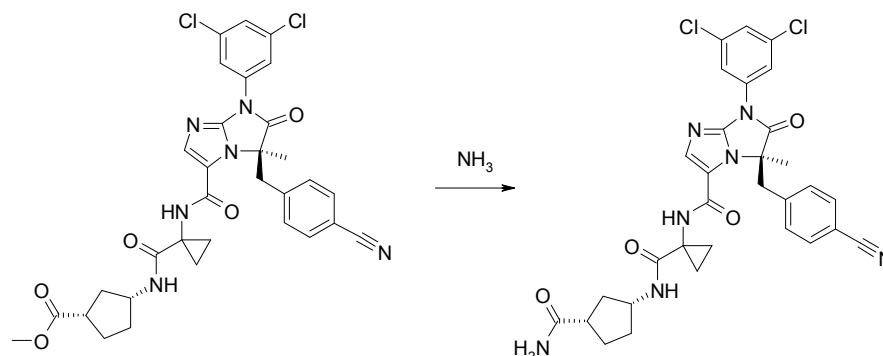
Se añadieron HCl 1N en 1,4-dioxano (1 mL, 1 mmol) y HCl 1N (ac.) (0,5 mL, 0,5 mmol) a (1*S*,3*R*)-3-[[1-[[*(3R)*-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-5-il]carbonil]amino]ciclopropil]carbonil]amino]ciclopentanocarboxilato de metilo (35 mg, 0,054 mmol). El tubo de reacción se selló y la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. La solución de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa. El compuesto del título (23,1 mg) se aisló como un sólido blanco, *m/z* 635,1 [M+1]⁺.

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

Compuesto 260, *m/z* 635,2 [M+1]⁺

Compuesto 273, *m/z* 635,0 [M+1]⁺

Ejemplo 22. (3R)-N-(1-[[[(1R,3S)-3-Carbamoilciclopentil]carbamoil]ciclopropil]-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida



5

A (1S,3R)-3-({[1-({[(3R)-3-(4-cianobencil)-1-(3,5-diclorofenil)-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-il]carbonil}amino)ciclopropil]carbonil}amino)ciclopentanocarboxilato de metilo (109,2 mg, 0,168 mmol) se le añadió amoníaco (7N en metanol, 4 mL, 28 mmol) y el tubo de reacción se selló. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 65 h. La solución de reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 58,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco, m/z 634,2 $[M + 1]^+$.

10

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

15

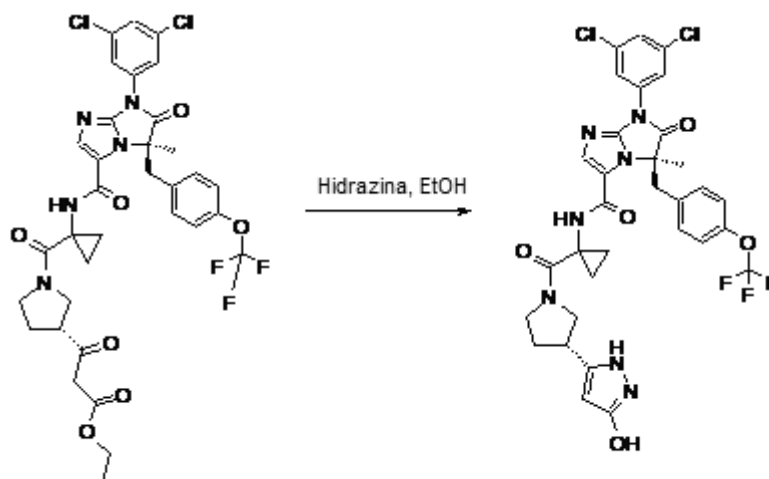
Compuesto 96, m/z 634,2 $[M + 1]^+$

Compuesto 73, m/z 634,2 $[M + 1]^+$

20

Compuesto 142, m/z 634,2 $[M + 1]^+$.

Ejemplo 23. (3R)-1-(3,5-Diclorofenil)-N-(1-[[[(3R)-3-(3-hidroxi-1H-pirazol-5-il)pirrolidin-1-il]carbonil]ciclopropil]-3-metil-2-oxo-3-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-imidazo[1,2-a]imidazol-5-carboxamida

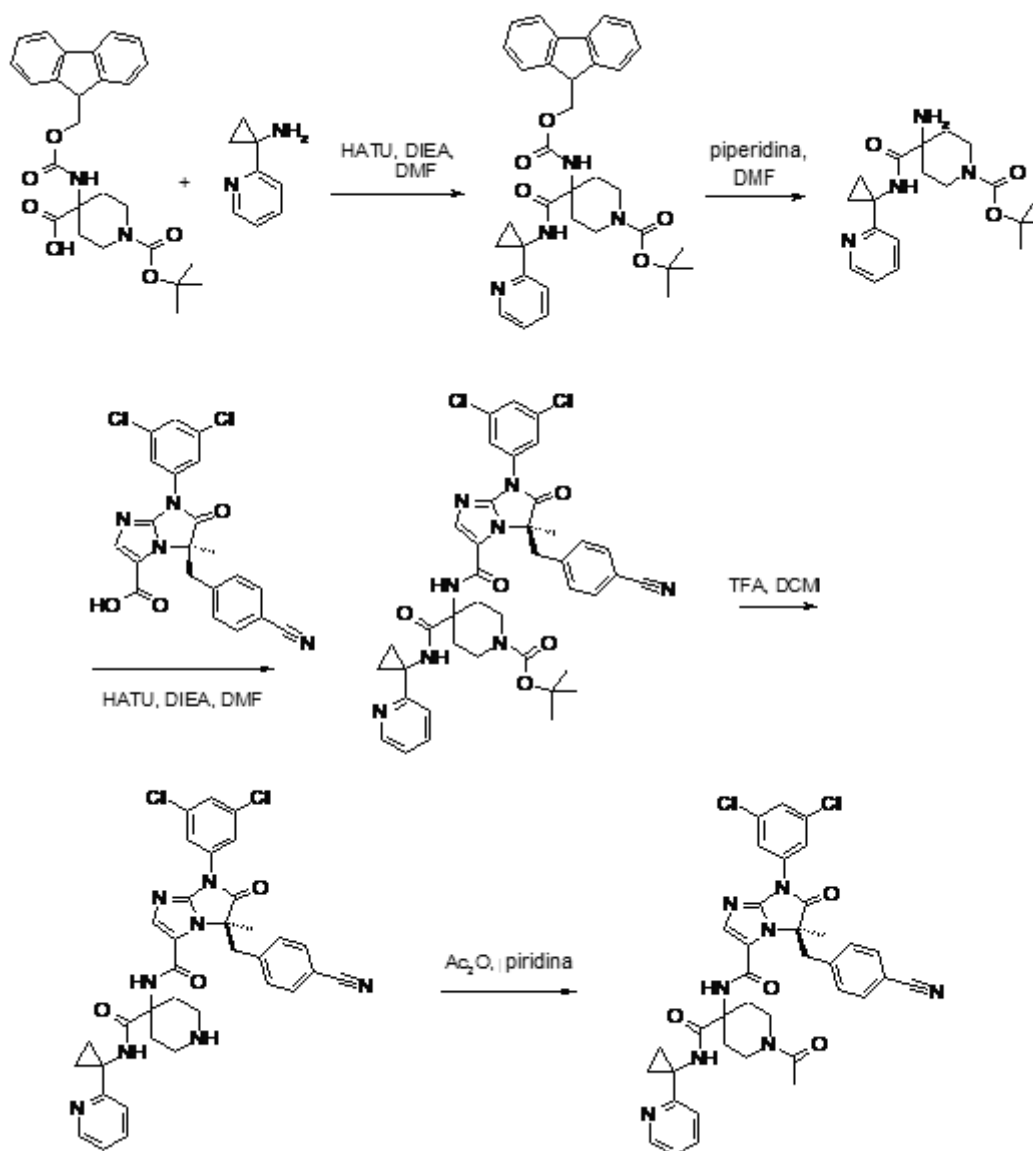


25

30

A una solución de éster etílico del ácido 3-[(R)-1-(1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbonil]-pirrolidin-3-il)-3-oxo-propiónico (35 mg, 0,05 mmol) en etanol (2 mL) se le añadió hidrazina (7,0 μ L, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente se evaporó a vacío, y el residuo se purificó usando HPLC de fase inversa para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 60%) como un sólido blanco, m/z 718,1 $[M + 1]^+$.

Ejemplo 24. [1-Acetil-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (R)-5-(4-cianobencil)-7-(3,5-diclorofenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico



5 A a una solución de éster mono-terc-butílico del ácido 4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-piperidina-1,4-dicarboxílico (100 mg, 0,21 mmol) y 1-piridin-2-il-ciclopropilamina (35 mg, 0,26 mmol) en DMF (0,5 mL) se le añadió HATU (98 mg, 0,26 mmol) y después diisopropiletilamina (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción bruta se usó en la etapa siguiente.

10 A la solución de éster terc-butílico del ácido 4-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico bruta en DMF (0,5 mL) se le añadió piperidina (0,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la solución se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua (4 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10% MeOH en CH₂Cl₂ que contenía NH₄OH al 0,1%) para proporcionar 74 mg de éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco.

15 A una mezcla de 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 (80 mg, 0,18 mmol) y éster terc-butílico del ácido 4-amino-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (74 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 mL) se le añadieron HATU (76 mg, 0,19 mmol) y diisopropiletilamina (47 mg, 0,36 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7h. Después de la adición de agua (10 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (2x15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo restante se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-5-(4-cianobencil)-7-(3,5-diclorofenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-

5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino}-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (140 mg), *m/z* 784,9 [M+1]⁺.

5 A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[(R)-5-(4-cianobencil)-7-(3,5-diclorofenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carbonil]-amino}-4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidina-1-carboxílico (140 mg, 0,18 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 mL) se le añadió TFA (0,5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío para proveer [4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (R)-5-(4-cianobencil)-7-(3,5-diclorofenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico como un sólido blanco (120 mg), *m/z* 683,8 [M+1]⁺.

10 A una solución de [4-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-piperidin-4-il]-amida del ácido (R)-5-(4-cianobencil)-7-(3,5-diclorofenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico (20 mg, 0,03 mmol) en piridina (0,5 mL) se le añadió anhídrido acético (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo restante se disolvió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de eliminar el disolvente a vacío, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg), *m/z* 725,5 [M+1]⁺.

15 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando 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, ácido (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-carboxílico o ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico como material de partida:

20 Compuesto 310, *m/z* = 744,3 [M + 1]⁺

25 Compuesto 314, *m/z* = 770,4 [M + 1]⁺

Compuesto 317, *m/z* = 726,5 [M + 1]⁺

30 Compuesto 316, *m/z* = 740,7 [M + 1]⁺

Compuesto 318, *m/z* = 754,5 [M + 1]⁺

35 Compuesto 335, *m/z* 711,9 [M + 1]⁺

Compuesto 303, *m/z* 819,9 [M + 1]⁺

Compuesto 445, *m/z* 643,5 [M + 1]⁺

40 Compuesto 446, *m/z* 726,6 [M + 1]⁺

Compuesto 447, *m/z* 708,6 [M + 1]⁺

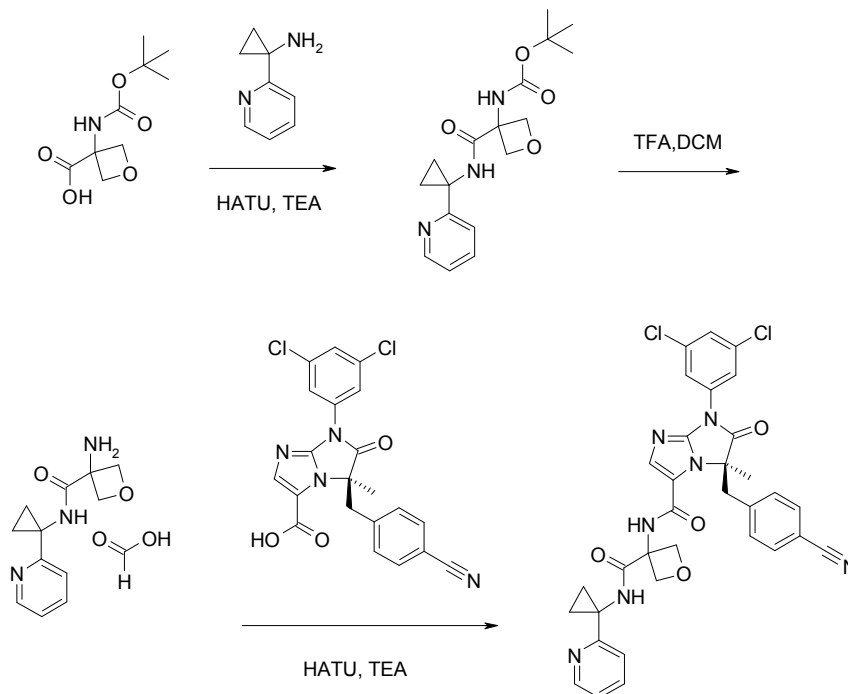
Compuesto 448, *m/z* 662,4 [M + 1]⁺

45 Compuesto 450, *m/z* 760,4 [M + 1]⁺

Compuesto 451, *m/z* 704,7 [M + 1]⁺

50 Compuesto 302, *m/z* 657,4 [M + 1]⁺

Éster terc-butílico del ácido [(S)-3-[(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}-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico, *m/z* 776,5 [M + 1]⁺

Ejemplo 25. [3-(1-Piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-oxetan-3-il]-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

5 Se suspendió ácido 3-bencilamino-oxetano-3-carboxílico (200 mg, 0,97 mmol), preparado a partir de oxetan-3-ona (Wuitschik, G. W. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 7736-7739) de acuerdo con el procedimiento de Kozikowski y Fauq (Kozikowski, A.P.; Fauq, A. H. *Synlett* **1991**, 783-784), en MeOH (10 mL). Se añadió hidróxido de paladio (al 20% sobre carbono, 50% en peso de agua, 100 mg) y la mezcla se agitó en 1 atm de hidrógeno durante 30 h. La suspensión resultante se calentó hasta 60 °C durante 5 min y se filtró a través de un filtro con jeringa PTFE de 0,45

10 μm . A esta solución se le añadieron Boc_2O (421 mg, 1,93 mmol) y trietilamina (274 μL , 1,93 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El disolvente se eliminó a vacío y el aceite resultante se purificó por HPLC de fase inversa para dar ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-oxetano-3-carboxílico como un sólido blanco (82 mg, 39%) después de la liofilización, m/z 218,5 $[\text{M}+1]^+$.

15 Se agitó una solución del ácido 3-*tert*-butoxicarbonilamino-oxetano-3-carboxílico (82 mg, 0,38 mmol), 1-piridin-2-il-ciclopropilamina (56 mg, 0,42 mmol), HATU (215 mg, 0,57 mmol) y trietilamina (77 μL , 0,57 mmol) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 29 h. Se añadieron agua (0,2 mL) y MeOH (1 mL), y la solución clara resultante se purificó directamente por HPLC de fase inversa para dar éster *tert*-butílico del ácido [3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-oxetan-3-il]-carbámico como un sólido tostado (132 mg, >100%) después de la liofilización, m/z 334,8 $[\text{M}+1]^+$, que se llevó adelante sin purificación adicional.

20

25 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido [3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-oxetan-3-il]-carbámico (100 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se le añadió TFA (1 mL). La solución se agitó durante 17 h a temperatura ambiente y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar formiato de (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico como un polvo blanco (72 mg, 86%) después de la liofilización, m/z 234 (base libre) $[\text{M}+1]^+$.

30 Se agitó una solución de 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 (66 mg, 0,15 mmol) y HATU (71 mg, 0,19 mmol) en DMF (0,5 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. A esta solución se le añadieron trietilamina (27 μL , 0,19 mmol) y formiato de (1-piridin-2-il-ciclopropil)-amida del ácido 3-carboxílico (35 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 h, luego se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar [3-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-oxetan-3-il]-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 como un polvo blanco (32 mg, 39%) después de la liofilización, m/z 656,7 $[\text{M}+1]^+$.

35

40 Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos anteriormente descritos, usando o bien 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, 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-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-

5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico o ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-3-carboxílico, como material de partida:

Compuesto 309, $m/z = 751,1$ $[M + 1]^+$

Compuesto 311, $m/z = 704,4$ $[M + 1]^+$

Compuesto 312, $m/z = 727,5$ $[M + 1]^+$

10 Compuesto 313, $m/z = 727,4$ $[M + 1]^+$

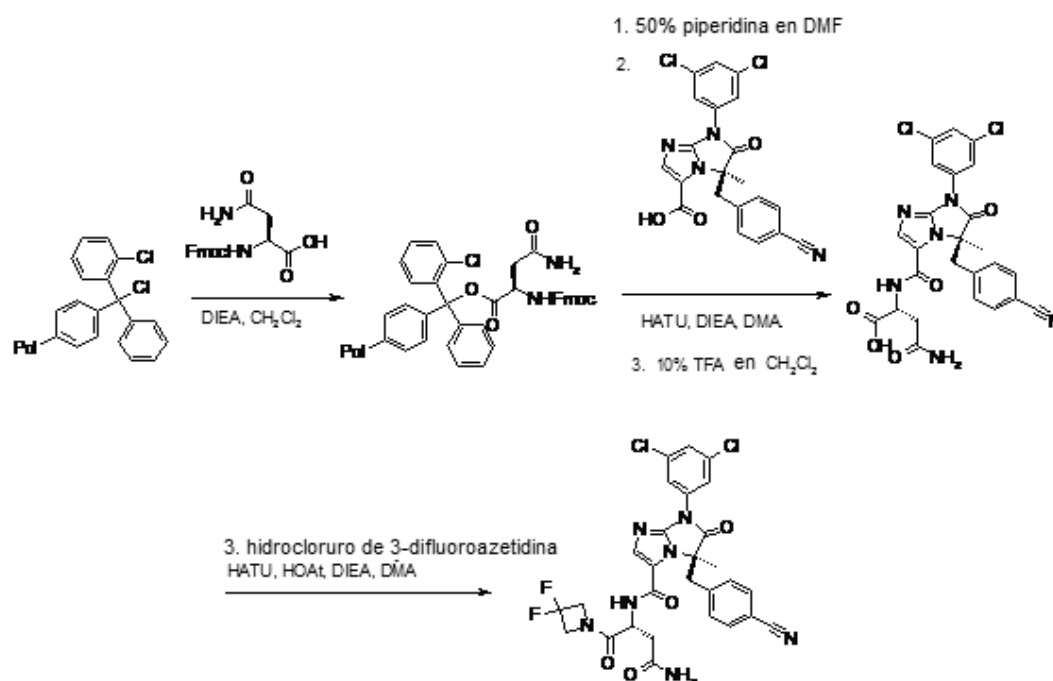
Compuesto 319, $m/z = 726,6$ $[M + 1]^+$

15 Compuesto 378, $m/z = 676,7$ $[M + 1]^+$

Compuesto 410, $m/z = 682,46$ $[M + 1]^+$

Ejemplo 26. [(R)-1-Carbamoilmetil-2-(3,3-difluoro-azetidina-1-il)-2-oxo-etil]-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

20



Se dispuso resina de 2-clorotritilo (0,536 g, 0,75 mmol/g) en un matraz agitador con frita de vidrio seco. A la resina se le añadieron CH₂Cl₂ (10 mL), diisopropiletilamina (0,522 mL) y Fmoc-L-asparagina (0,265 g, 0,75 mmol), y la reacción se agitó en un agitador orbital durante 14 h. La solución de reacción se drenó y la resina se lavó con CH₂Cl₂/MeOH/DIEA (17:2:1; 3 x 10 mL), CH₂Cl₂ (3 x 10 mL), DMF (3 x 10 mL) y CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La resina se expandió con DMF (2 mL) y se drenó el disolvente. Se añadió una solución de piperidina al 50% en DMF (10 mL) a la resina y la reacción se agitó en un agitador orbital durante 90 min. La solución de reacción se drenó y la resina se lavó con DMF (2 x 10 mL), CH₂Cl₂ (2 x 10 mL), DMF (2 x 10 mL), CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) y DMA (1 x 2 mL). Se disolvieron 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 (0,132 g, 0,30 mmol) y HATU (0,285 g, 0,75 mmol) en DMA (2 mL), y la solución resultante se añadió a la resina. Se añadió diisopropiletilamina (0,130 mL, 0,75 mmol) y la reacción se agitó en un agitador orbital durante 48 h. La solución de reacción se drenó y se lavó como se describió anteriormente. La resina se trató con TFA al 10% en CH₂Cl₂ y se agitó en un agitador orbital durante 90 min. La solución de reacción se recogió y la resina se lavó con CH₂Cl₂ (4 x 3 mL). Los filtrados se combinaron con el sobrenadante y los volátiles se eliminaron a vacío a 40 °C. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se lavó con agua (2 x 5 mL) y salmuera (5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, la solución se decantó y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar 0,122 g (73%) de ácido (R)-2-[(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-carbonil]-amino}-succinámico como una espuma anaranjada.

35

5 Se añadió una solución del intermedio resultante ácido (S)-2-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino}-succinámico (0,039 g, 0,070 mmol) en DMA (0,5 mL) a una solución de hidrocloreuro de 3,3-difluoroazetidina (0,014 g, 0,135 mmol) en DMA (0,5 mL). Se añadió una solución de HOAt (0,015 g, 0,110 mmol) en DMA (0,5 mL) a la mezcla de reacción, seguida de HATU (0,04 g, 0,105 mmol) en 0,5 mL de DMA. La mezcla de reacción se agitó en un agitador orbital durante 3 h. Se añadió diisopropiletilamina (0,036 mL, 0,207 mmol) y la solución resultante se agitó en un agitador orbital durante 14 h. Los volátiles se eliminaron a vacío a 40 °C y el producto bruto se disolvió en DMSO (1 mL) y agua (0,1 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 0,020 g (45%) de [(S)-1-carbamoilmetil-2-(3,3-difluoro-azetidín-1-il)-2-oxo-etil]-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 como un sólido blanco, m/z 632,3 $[M + 1]^+$.

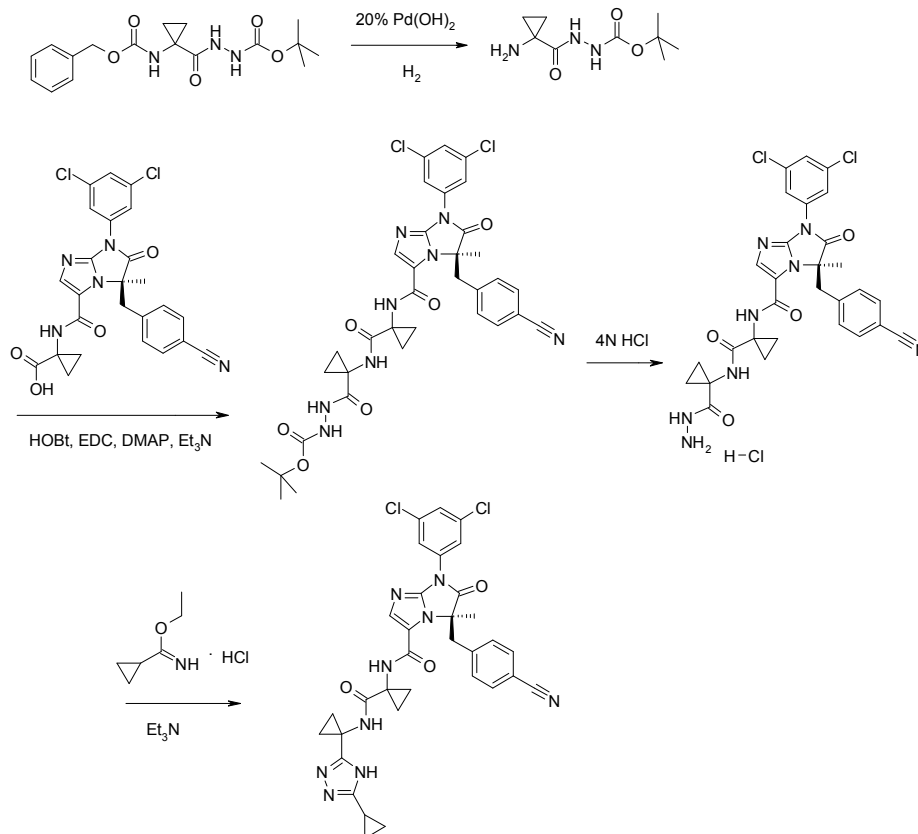
10

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

15 Compuesto 24, m/z 646,27 $[M + 1]^+$ Compuesto 25, m/z 660,34 $[M + 1]^+$ Compuesto 26, m/z 734,31 $[M + 1]^+$ 20 Compuesto 27 m/z 687,34 $[M + 1]^+$ Compuesto 28, m/z 722,32 $[M + 1]^+$ 25 Compuesto 29, m/z 660,35 $[M + 1]^+$ Compuesto 360, m/z 672,73 $[M + 1]^+$ Compuesto 361, m/z 697,74 $[M + 1]^+$ 30 Compuesto 362, m/z 686,8 $[M + 1]^+$ Compuesto 363 m/z 684,82 $[M + 1]^+$ Compuesto 54, m/z 670,8 $[M + 1]^+$

{1-[1-(5-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-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 (BI00659245, Kd = ? nM, WB = 12x)

5



Se disolvió éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-benciloxitiocarbonilamino-ciclopropil)-hidrazinacarboxílico (2,0 g, 5,72 mmol) en MeOH (20 mL) y esto se suspendió en Pd(OH)₂ al 20% (0,1 g). El matraz de reacción se selló con tapa y se purgó con H₂. Después de 3 días en atmósfera de H₂, la mezcla se filtró a través de un tapón de tierra diatomácea y se concentró a vacío para dar éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-amino-ciclopropanocarbonil)-hidrazinacarboxílico (1,21 g, 98%) como un aceite claro, incoloro, *m/z* 215,5 [M+1]⁺.

A una solución de ácido 1-[[1-(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropano-carboxílico (0,25 g, 0,48 mmol) en DMF (2 mL) se le añadieron HOAt (0,065 g, 0,48 mmol), EDC (0,092 g, 0,48 mmol), DMAP (0,005 g, 0,041 mmol), Et₃N (0,066 mL, 0,48 mmol). La reacción se dejó agitar durante 10 min a temperatura ambiente. A esta mezcla se le añadió éster terc-butílico del ácido *N'*-(1-amino-ciclopropanocarbonil)-hidrazinacarboxílico (0,10 g, 0,48 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ saturado, HCl 2N, salmuera, y se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para dar éster terc-butílico del ácido *N'*-{1-[[1-(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbonil]-hidrazinacarboxílico (0,33 g, 96%) como un sólido amarillo, *m/z* 721,9 [M+1]⁺.

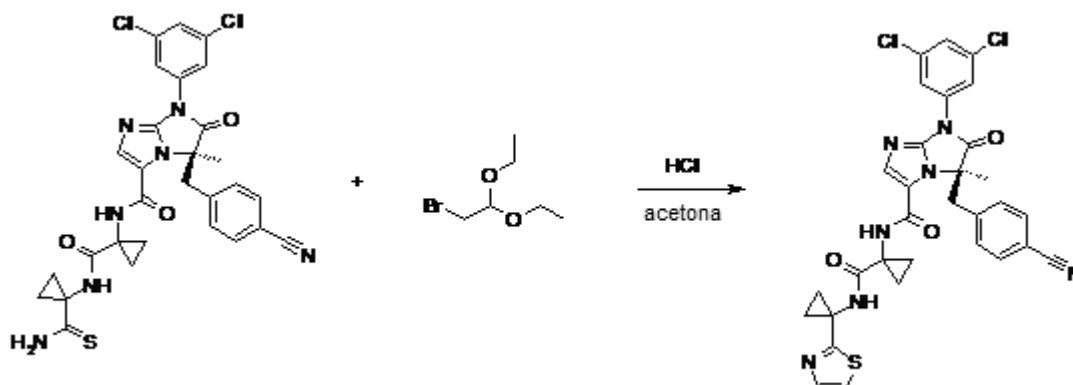
Se disolvió éster terc-butílico del ácido *N'*-{1-[[1-(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarbonil]-hidrazinacarboxílico (0,30 g, 0,42 mmol) en HCl 4 N en dioxano (3 mL) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 40 min. La suspensión blanca resultante se diluyó con Et₂O y el precipitado se recogió por filtración. El sólido se lavó dos veces con Et₂O para dar hidrocloreuro de [1-(1-hidrazinocarbonil-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 (0,15 g, 52%) como un polvo blanco, *m/z* 621,7 [M+1]⁺.

Se disolvió ciclopropanocarbonitrilo (0,56 mL, 7,5 mmol) en EtOH recién saturado con HCl (20 mL) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar el hidrocloreuro del éster etílico del ácido ciclopropanocarboximídico (0,55 g) como un sólido blanco.

35

A una solución de hidrocloreuro de [1-(1-hidrazinocarbonil-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 (0,080 g, 0,12 mmol) e hidrocloreuro del éster etílico del ácido ciclopropanocarboximídico (0,018 g, 0,12 mmol) en DMF (1 mL) se le añadió Et₃N (0,051 mL, 0,37 mmol). La reacción se calentó en un microondas a 140 °C durante 45 min y luego a 180 °C durante 1,5 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó por HPLC de fase inversa para dar la

10 **Ejemplo 28. [1-(1-Tiazol-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**

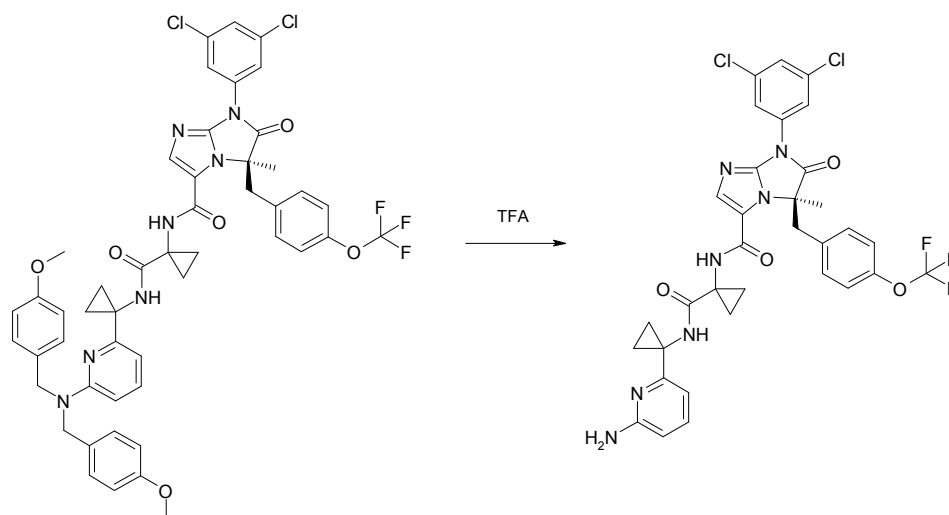


15 A una solución de [1-(1-tiocarbamoil-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (92 mg, 0,15 mmol) en 1,5 mL de acetona se le añadieron bromoacetaldehído dietil acetal (0,089 mL, 0,59 mmol) y HCl en dioxano (4 M, 0,002 mL, 0,01 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 15 h y después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 25 mL de acetato de etilo y se lavó con 10 ml de solución de NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL cada vez), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proveer un aceite pardo pálido. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1-5% MeOH en CH₂Cl₂) para dar 30 mg (31%) del compuesto del título como una espuma de color pardo pálido, *m/z* 646,7 [M + 1]⁺.

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

Compuesto 60, *m/z* 664,7 [M + 1]⁺

30 **Ejemplo 29. {1-[1-(6-Amino-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**

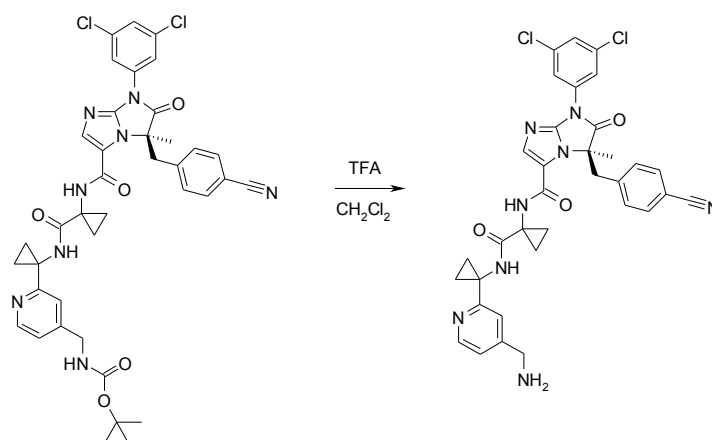


Una solución de [1-(1-[6-[bis-(4-metoxi-bencil)-amino]-piridin-2-il]-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-amida del ácido (R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (80 mg, 0,084 mmol) en ácido trifluoroacético (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se eliminó bajo una corriente de N₂ y el residuo se repartió entre EtOAc (4 mL) y NaHCO₃ saturado, acuoso (4 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 4 ml). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron a vacío, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa. El material purificado se pasó luego por un cartucho de extracción de fase sólida funcionalizado con un grupo amina básico para dar 31 mg (51%) del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 715,0 [M+2]⁺.

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

Compuesto 53, *m/z* 656,1 [M+2]⁺

Ejemplo 30. {1-[1-(4-Aminometil-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



A una solución de éster terc-butílico del ácido (2-{1-[(1-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-ciclopropil}-piridin-4-ilmetil)-carbámico (45 mg, 0,22 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añadió TFA (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (10 mL) y la solución resultante se extrajo con 5% MeOH/CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para proveer {1-[1-(4-aminometil-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 como un sólido, *m/z* 669,5 [M]⁺.

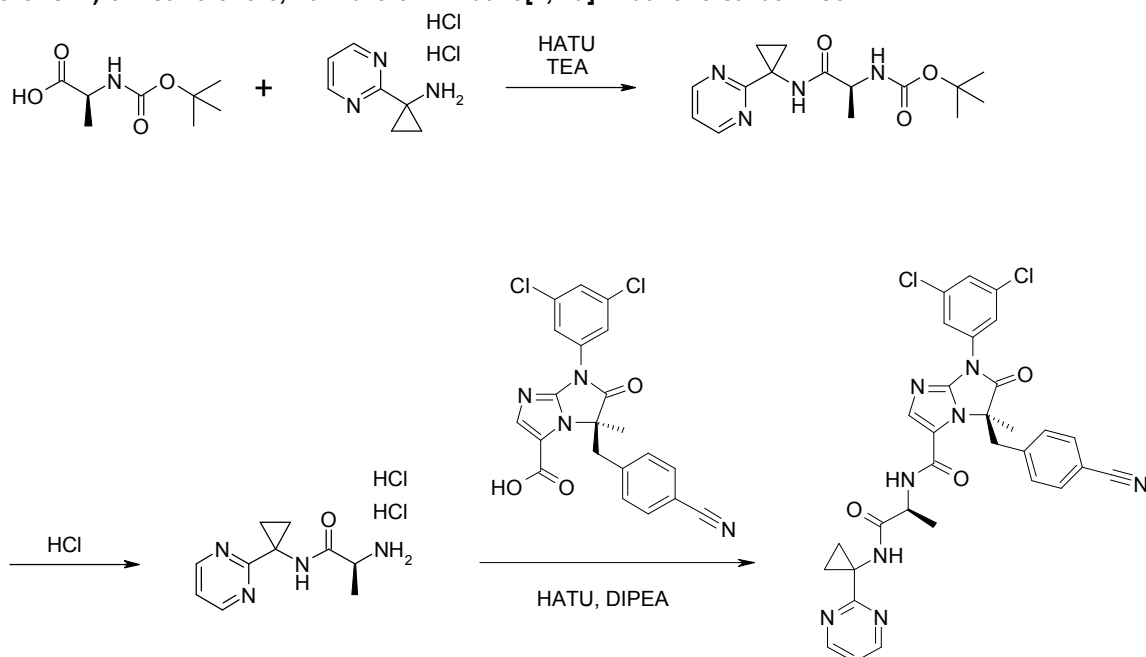
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Compuesto 43, *m/z* 728,5 [M]⁺

Compuesto 63, *m/z* 687,7 [M+1]⁺

Se prepararon éster terc-butílico del ácido (2-{1-[(1-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-ciclopropil}-piridin-4-ilmetil)-carbámico, *m/z* 769,6 [M]⁺, éster terc-butílico del ácido (2-{1-[(1-[(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-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-ciclopropil}-piridin-4-ilmetil)-carbámico y éster terc-butílico del ácido (2-{1-[(1-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-ciclopropil}-piridin-4-ilmetil)-carbámico, usando procedimientos similares al Ejemplo 12.

Ejemplo 31. [(S)-1-(1-Pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-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



5 A una suspensión de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-propiónico (43 mg, 0,23 mmol), HATU (99 mg, 0,26 mmol) y dihidrocloruro de 1-pirimidin-2-il-ciclopropilamina (45 mg, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 mL) se le añadió trietilamina (0,12 mL, 0,87 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, se diluyó con CH_2Cl_2 (7 ml) y después se lavó con NaHCO_3 saturado, acuoso (2 x 6 ml) y salmuera (1 x 6 ml). La fase orgánica se secó con MgSO_4 y se concentró para proporcionar 54 mg de éster *tert*-butílico del ácido [(S)-1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-carbámico como un sólido blanco, m/z 307,56 $[\text{M}+1]^+$.

15 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [(S)-1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-carbámico (54 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL). Se añadió solución de HCl (4M en 1,4-dioxano, 1,5 mL, 6,0 mmol) en una porción con una jeringa, y la reacción se dejó agitar durante 1,5 h. Los disolventes se eliminaron a vacío para proporcionar (S)-2-amino-*N*-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-propionamida como un polvo blanco, m/z 207,41 $[\text{M}+1]^+$.

20 A una solución de 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 (85 mg, 0,19 mmol) y (S)-2-amino-*N*-(1-pirimidin-2-il-ciclopropil)-propionamida (49 mg, 0,18 mmol) en THF (1,0 mL) y DMF (0,7 mL), se le añadió HATU (80 mg, 0,21 mmol) y después DIPEA (0,15 mL, 0,88 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. El THF se eliminó bajo una corriente de N_2 y la mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa. El material purificado se pasó luego por un cartucho de extracción de fase sólida funcionalizado con un grupo amina básico para dar 80 mg del compuesto del título como un sólido, m/z 647,34 $[\text{M}+1]^+$.

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

Compuesto 441, m/z 768,7 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 419, m/z 727,8 $[\text{M} + 1]^+$

30

Compuesto 420, m/z 713,9 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 439, m/z 698,8 $[\text{M} + 1]^+$

35

Compuesto 440, m/z 697,7 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 442, m/z 697,8 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 443, m/z 768,8 $[\text{M} + 1]^+$

40

Compuesto 291, m/z 699,6 $[\text{M} + 1]^+$

Compuesto 292, m/z 698,6 [M + 1]⁺

Compuesto 293, m/z 710,6 [M + 1]⁺

5

Compuesto 294, m/z 709,7 [M + 1]⁺

Compuesto 295, m/z 708,7 [M + 1]⁺

10

Compuesto 296, m/z 709,7 [M + 1]⁺

Compuesto 297, m/z 709,7 [M + 1]⁺

15

Compuesto 298, m/z 745,6 [M + 1]⁺

Compuesto 388, m/z 709,6 [M + 1]⁺

Compuesto 397, m/z 709,7 [M + 1]⁺

20

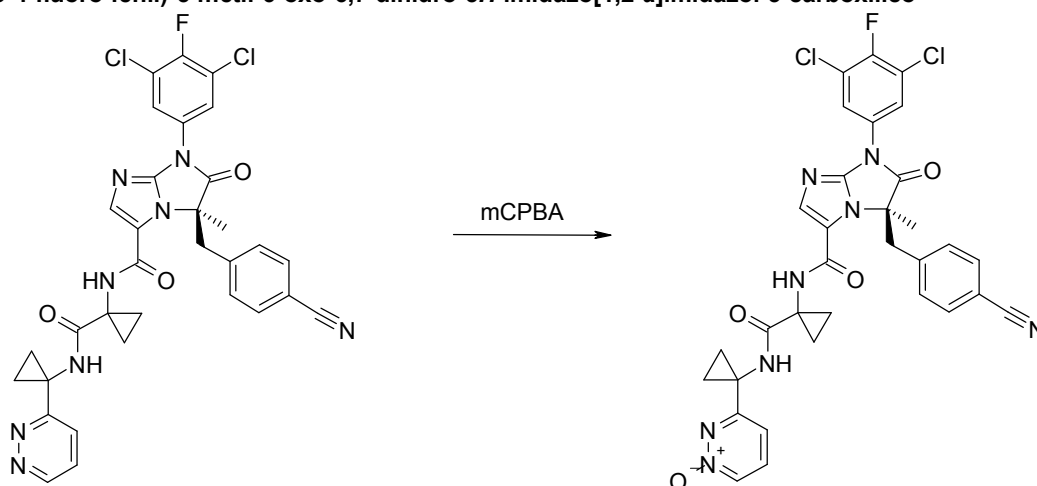
Compuesto 402, m/z 739,6 [M + 1]⁺

Compuesto 403, m/z 663,3 [M + 1]⁺

Compuesto 404, m/z 677,6 [M + 1]⁺

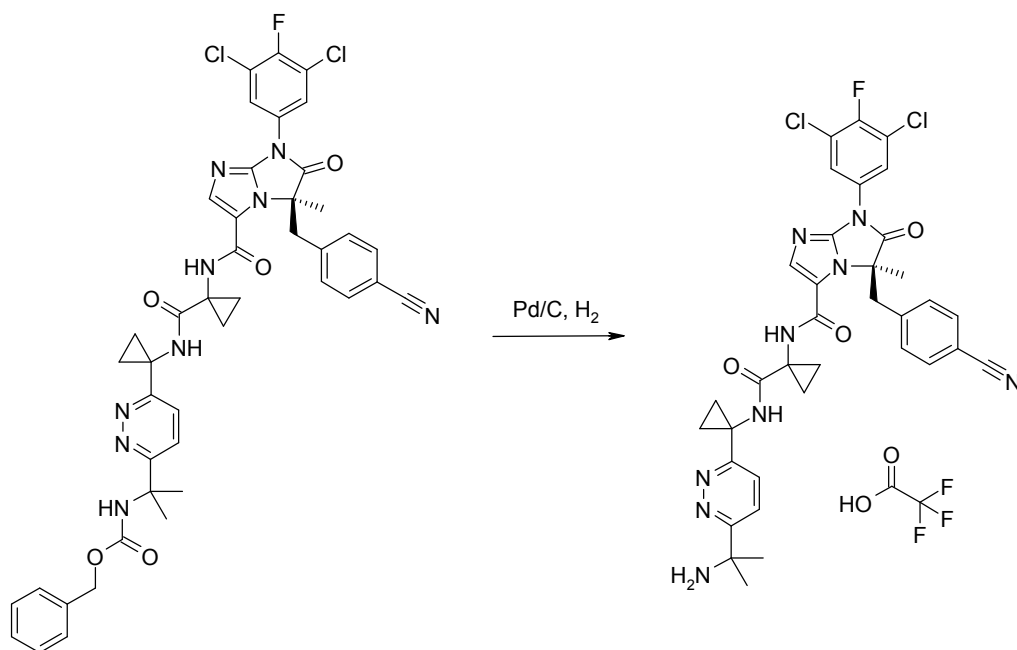
25

Ejemplo 32. {1-[1-(1-Oxi-piridazin-3-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



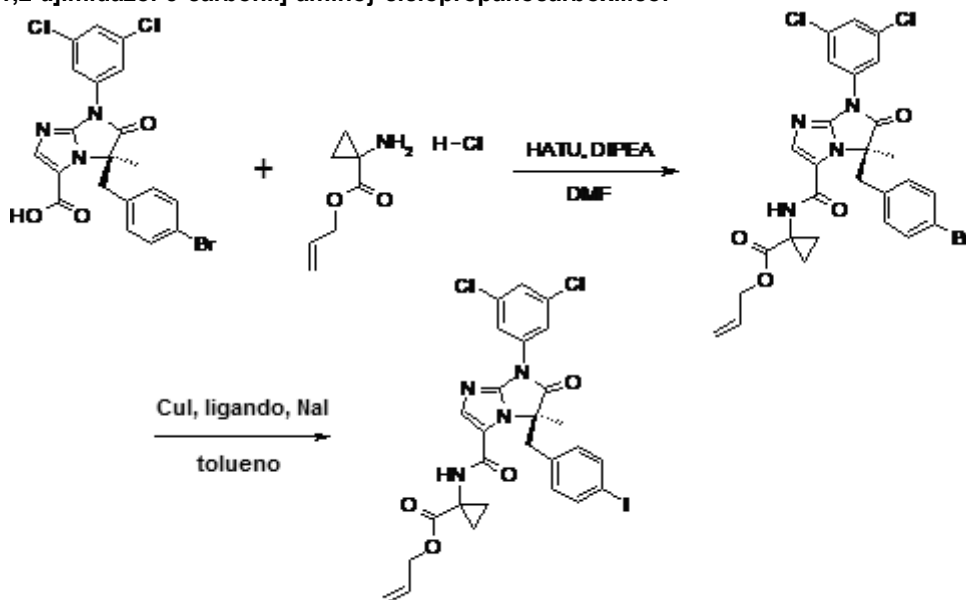
30 Se disolvió [1-(1-piridazin-3-il-ciclopropilcarbamoil)-ciclopropil]-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (10 mg, 0,015 mmol) en CH₂Cl₂ a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió mCPBA (7 mg, 0,03 mmol) como un sólido en una sola porción. Después de 40 min, el disolvente se eliminó bajo una corriente de N₂ y el sólido resultante se purificó por HPLC de fase inversa (30→95% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) para dar 7 mg del compuesto del título como un polvo blanquecino, m/z 675,64 [M+1]⁺.

35 **Ejemplo 33.** Trifluoroacetato de (1-[1-[6-(1-amino-1-metil-etil)-piridazin-3-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 Se disolvió éster bencílico del ácido [1-(6-{1-[(1-[(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-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino}-ciclopropil)-piridazin-3-il)-1-metil-etil]-carbámico (64 mg, 0,075 mmol) en una mezcla de MeOH (0,32 mL) y CH₂Cl₂ (3,2 mL). Se añadió Pd/C (10% en peso, 3 mg, 0,002 mmol) y se adhirió un globo de H₂ al matraz de reacción. La reacción se evacuó y lavó abundantemente con H₂ tres veces, y después se agitó bajo H₂ (1 atm, 1,03 · 10⁶ Pa) durante 6 h. La suspensión se filtró a través de un tapón de tierra diatomácea y se concentró para dar un residuo oleoso de color amarillo pálido. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30→60% MeCN/H₂O + 0,1% TFA) para proveer, después de la liofilización, 10 mg del compuesto del título como un polvo blanco, *m/z* 716,72 [M+]⁺.

Ejemplo 34. Éster alílico del ácido 1-[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4-yodo-bencil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-ciclopropanocarboxílico:

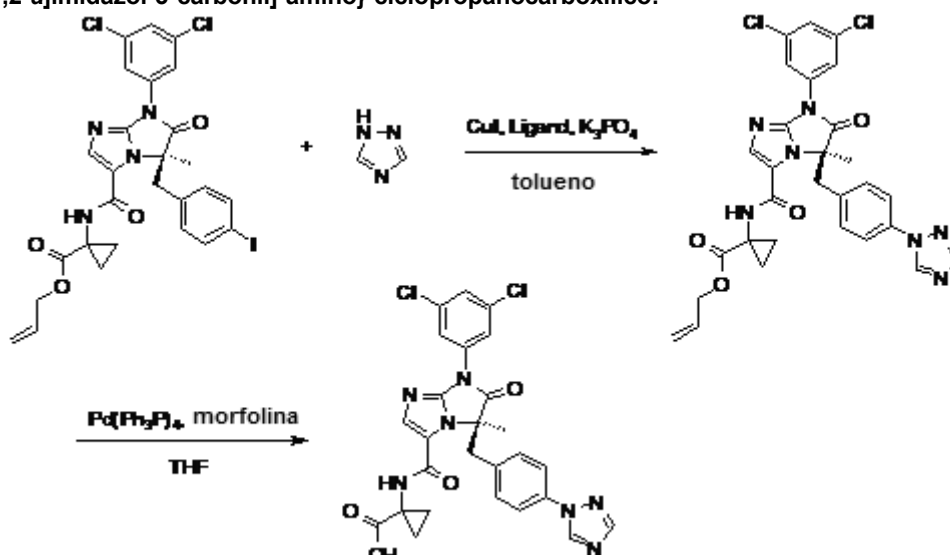


15 A una suspensión de ácido (R)-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico (1,00 g, 2,02 mmol) e hidrocloreuro de éster alílico del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (430 mg, 2,42 mmol) en 6 mL de DMF, a temperatura ambiente, se le añadió diisopropiletilamina (1,05 mL, 6,06 mmol), y la mezcla de reacción (se tornó en su mayoría clara) 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 saturada de NaHCO₃, agua (2×) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 g, 10-30% EtOAc 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-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (93%) como una espuma incolora.

Se cargó un vial de 8 mL con el 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 (350 mg, 0,566 mmol), yoduro de sodio (170 mg, 1,13 mmol), CuI (16 mg, 0,08 mmol), (1R,2R)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (24 mg, 0,17 mmol) y 0,5 mL de tolueno, y el vial se purgó con N₂. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró con un tapón de gel de sílice cubierto con Celite, lavando con acetato de etilo, y después se concentró hasta un aceite de color verde oscuro. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se filtró a través de un tapón pequeño de gel de sílice, lavando con CH₂Cl₂. Los filtrados de color anaranjado claro se concentraron hasta una espuma anaranjada/amarilla pálida. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, 15-40% EtOAc/hexanos) para proveer 271 mg (72%) de éster alílico del ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4-yodo-bencil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como una espuma incolora.

Ejemplo 35. Ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,4-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico:



Se cargó un vial de 8 mL con éster alílico del ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-(4-yodo-bencil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (251 mg, 0,377 mmol), 1,2,4-triazol (39 mg, 0,57 mmol) (1R,2R)-N,N-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (16 mg, 0,11 mmol), K₃PO₄ (160 mg, 0,76 mmol) y 0,5 mL de DMF. El vial se purgó con N₂ y se selló con una tapa roscada. La mezcla de reacción verde se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 3 mL de EtOAc y se filtró a través de un tapón pequeño de Celite, lavando con 20 mL de acetato de etilo. Los filtrados se lavaron con 3×10 mL de agua y 10 mL de salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20 g, 0-3% MeOH/CH₂Cl₂) para proveer 109 mg (48%) de éster alílico del ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,4-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como una espuma anaranjada, pálida.

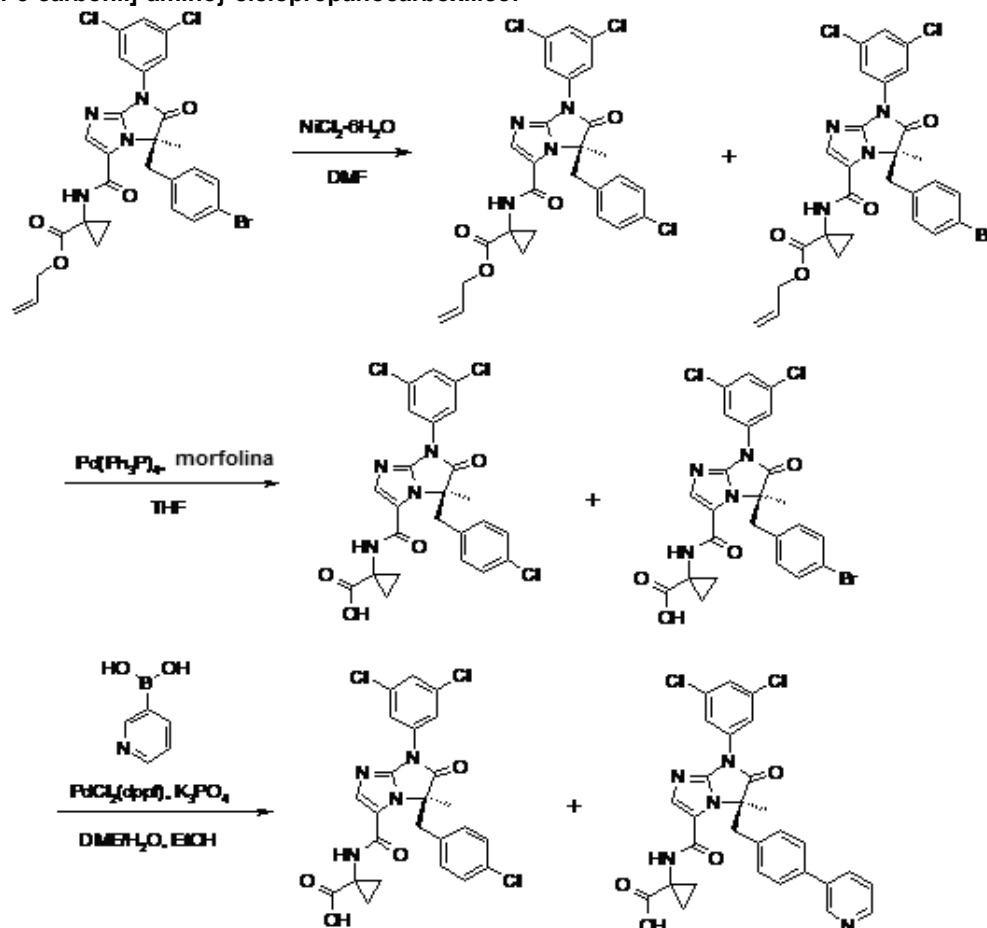
A una solución de éster alílico del ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,4-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (109 mg, 0,18 mmol) y morfolina (0,157 mL, 1,80 mmol) en 1 mL de THF se le añadió Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,009 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó luego con 30 mL de EtOAc y se lavó con 10 mL cada vez de solución de HCl al 10%, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 114 mg de ácido 1-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-1,2,4-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico como un sólido oleoso anaranjado que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

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-(4-1,2,3-triazol-1-il-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico

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

5 **Ejemplo 36. 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:**

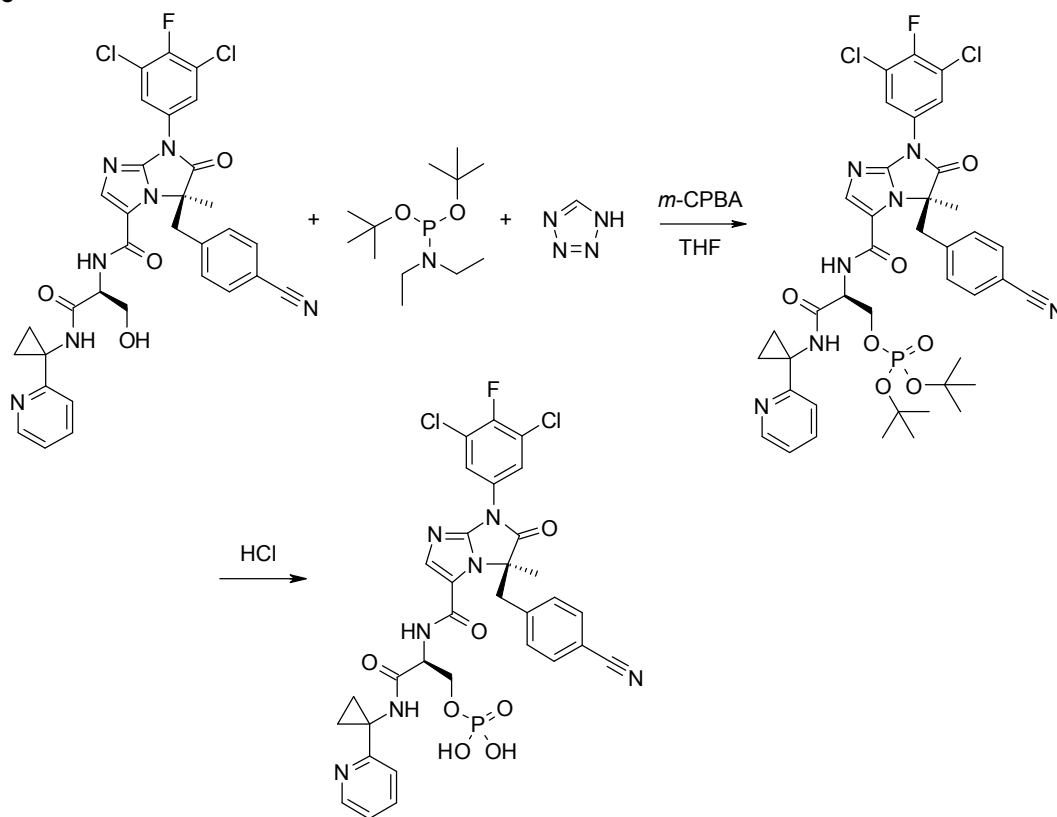


10 Se cargó un vial para microondas con éster alílico del ácido 1-[[[R]-5-(4-bromo-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-ciclopropanocarboxílico (400 mg, 0,647 mmol), NiCl₂·6H₂O (231 mg, 1,22 mmol) 1,5 mL de DMF. El vial se selló y calentó 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 combinados se lavaron con solución de NaCl al 5% (2×15 mL) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proveer 299 mg de un aceite verde turbio aislado como una mezcla ~1:1 de producto para material de partida.

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 Pd(Ph₃P)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 Na₂SO₄, 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.

25 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), PdCl₂(dppf) (20 mg, 0,024 mmol), 4 mL de DME/H₂O/EtOH (7/3/2) y solución de K₃PO₄ acuosa (0,730 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite bruto se disolvió en DMSO/CH₃CN/H₂O (1:2:1, 1,2 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa (40-95% CH₃CN/H₂O, 0,1% TFA). La concentración de las fracciones de producto por Genevac proporcionó 30 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]-ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 37. Éster mono-[(S)-2-[[[(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-carbonil]-amino]-2-(1-metil-1-piridin-2-il-propilcarbamoil)-etilico] del ácido fosfórico



5

A una solución de [(S)-2-hidroxi-1-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-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 (99 mg, 0,15 mmol) y di-*tert*-butil-N,N-diethylfosforamidita (0,107 mL, 0,359 mmol) en 1 mL de THF, a 0 °C, se le añadió 1H-tetrazol (21 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, y se añadió entonces una solución de *m*-CPBA (60 mg, 0,27 mmol) en 1 mL de diclorometano rápidamente y gota a gota. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con 4 mL de solución de NaHSO₃ al 10% y se agitó durante 10 min, luego se extrajo con 40 mL de EtOAc. La fase orgánica se lavó con 10 mL cada vez de solución saturada de NaHCO₃, agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para suministrar un aceite claro. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10 g, 1-6% MeOH/CH₂Cl₂) para proporcionar el producto 101158-038-a. El producto aislado se contaminó con fosforamidita sin reaccionar y se volvió a purificar por HPLC de fase inversa (50-100% CH₃CN/H₂O, 0,1% TFA) para dar éster di-*tert*-butílico del ácido fosfórico, éster (S)-2-[[[(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-carbonil]-amino]-2-(1-metil-1-piridin-2-il-propilcarbamoil)-etilico] como un aceite incoloro.

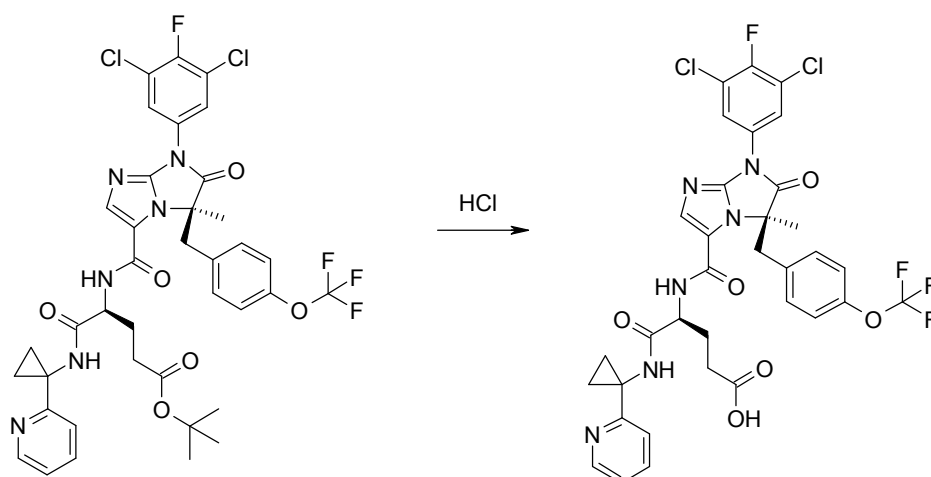
20

Se trató una solución de éster de fosfato (~0,15 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂ con HCl en dioxano (0,100 mL, 4 M, 0,400 mmol). Se añadieron algunas gotas de MeOH para ayudar con la solubilidad. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadió éter (4 mL) y se formó un precipitado blanco. La mezcla de reacción se filtró, lavando con 10 mL de éter, para proveer 67 mg de un sólido amarillo pálido. El producto se purificó por HPLC de fase inversa (40% CH₃CN/H₂O, 0,1% TFA) para dar 33 mg (26%, dos etapas) del compuesto del título como un sólido blanco, se aisló como la sal TFA, *m/z* 742,9 [M + 1]⁺.

25

Ejemplo 38. Ácido (S)-4-[[[(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]-4-(1-metil-1-piridin-2-il-propilcarbamoil)-butírico

30

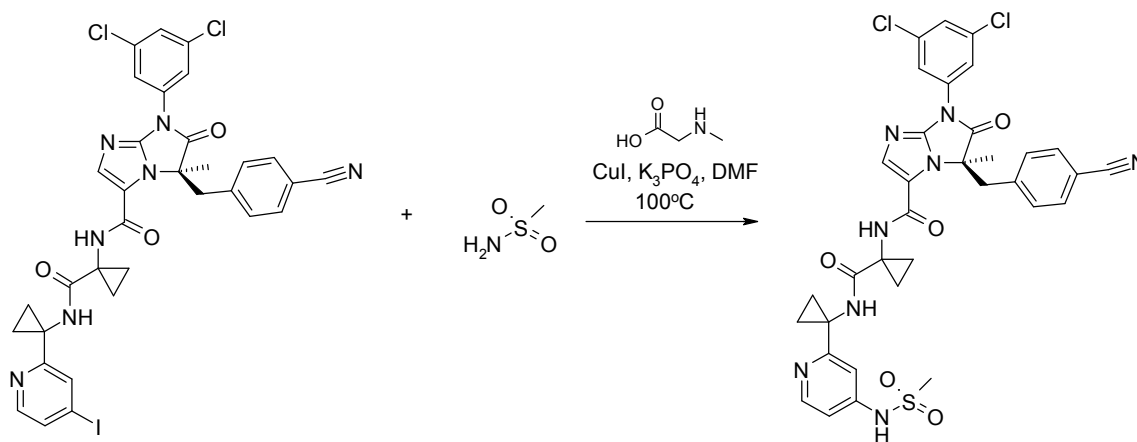


A una solución de éster terc-butílico del ácido (S)-4-[[[(R)-7-(3,5-dicloro-4-fluoro-fenil)-5-metil-6-oxo-5-(4-trifluorometoxi-bencil)-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino]-4-(1-metil-1-piridin-2-il-propilcarbamoil)-butírico (116 mg, 0,142 mmol) en 2 mL de CH₂Cl₂ se le añadió HCl en dioxano (0,177 mL, 0,708 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió una porción adicional de HCl en dioxano (0,177 mL, 0,708 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se concentró hasta un aceite incoloro. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (20-90% CH₃CN/H₂O, 0,1% TFA) para dar 45 mg (42%) del compuesto del título, se aisló como la sal TFA, *m/z* 763,8 [M + 1]⁺.

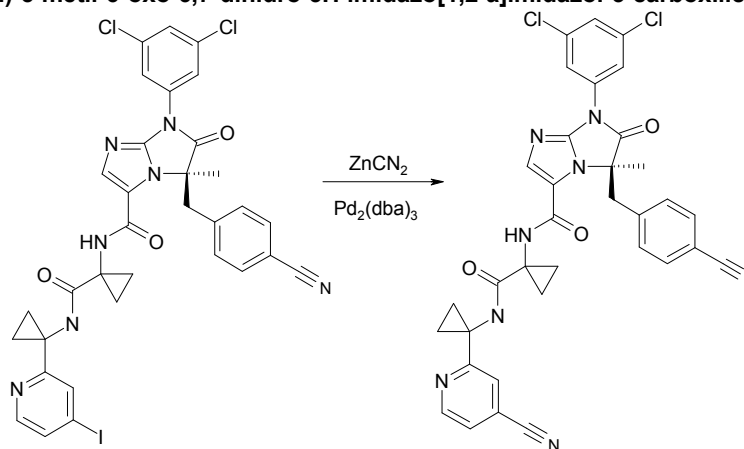
El siguiente compuesto se preparó usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

Compuesto 451, *m/z* 704,7 [M + 1]⁺

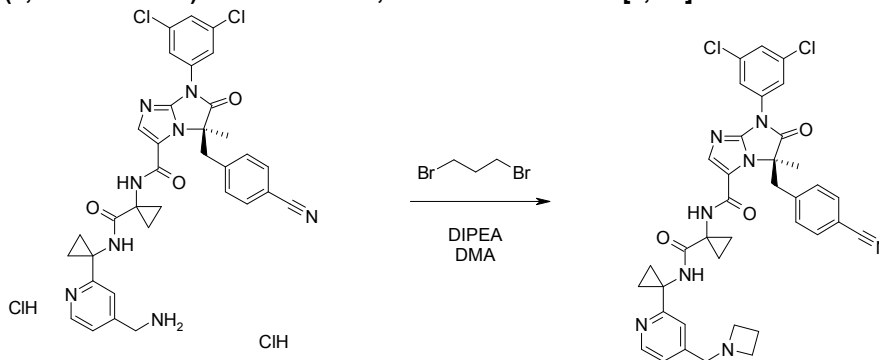
Ejemplo 39. {1-[1-(4-Metanosulfonilamino-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico



Se combinaron {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 (50 mg, 0,065 mmol), metanosulfonamida (7,4 mg, 0,078 mmol), sarcosina (1,2 mg, 0,13 mmol), yoduro de cobre (I) 0,76 mg, 0,004mmol) y fosfato de potasio (33,9 mg, 0,126 mmol) en un tubo para microondas Biotage y se lavó abundantemente con Ar. La reacción se diluyó con DMF y se selló. La reacción se calentó en un microondas Biotage a 100°C durante 1,5 h. La reacción se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar 36 mg de un aceite incoloro. El aceite se disolvió en DMSO (1,0 mL) y se purificó por HPLC de fase inversa para proporcionar 13 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 733,6 [M + 1]⁺.

Ejemplo 40. {1-[1-(4-Ciano-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

5 Se desgaseó una solución de {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 (0,1 g, 0,13 mmol) en DMF (5 mL) con una corriente de N₂ durante 1h. Se añadió ZnCN₂ (0,015 g, 0,13 mmol) y después Pd₂dba₃ (0,0012g, 0,013 mmol) y dppf (0,0072 g, 0,13 mmol). La reacción se calentó a 120°C durante 2h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (400 ml) y agua (300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La mezcla se filtró, concentró y purificó por HPLC de fase inversa para dar la {1-[1-(4-ciano-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 (0,051 g, 0,077 mmol) como un sólido pardo, *m/z* 665,7 [M+1]⁺.

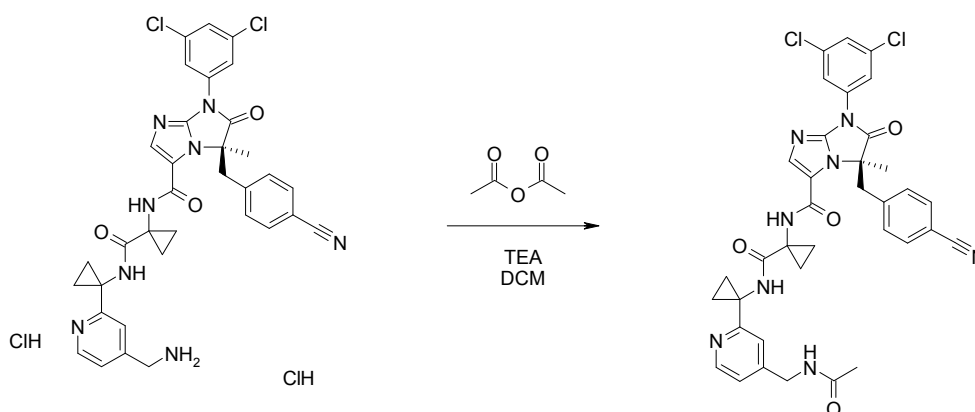
Ejemplo 41. {1-[1-(4-Azetidin-1-ilmetil-piridin-2-il)-ciclopropilcarbamoil]-ciclopropil}-amida del ácido (R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carboxílico

20 A la solución de sal del ácido dihidroclórico de {1-[1-(4-aminometil-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 (60 mg, 0,081 mmol) en DMA seco (5 mL) se le añadió DIPEA (0,071 mL, 0,405 mmol) y después 1,3-dibromopropano (0,0415 mL, 0,405 mmol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 100 °C durante 2x10 min. Se diluyó con EtOAc (50 mL). Se lavó con NaHCO₃ saturado (2x25 mL). Se separaron las capas. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El producto bruto resultante se purificó por TLC preparativa, usando 5% MeOH/DCM como el eluyente. La placa de la TLC preparativa lucía desprolija, probablemente debido a la existencia significativa de DMA. La fracción de producto se recogió y redisolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con agua (3x15 mL), se secó, filtró y concentró. El producto bruto se purificó por TLC preparativa, usando 5% MeOH/DCM como el eluyente para proporcionar 7,5 mg del compuesto del título como un sólido amarillo claro, *m/z* 709,8 [M+1]⁺.

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

Compuesto 425, *m/z* 725,7 [M+1]⁺.

Ejemplo 42. (1-{1-[1-(4-Acetilamino-metil)-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



Se suspendió sal del ácido dihidroclórico de {1-[1-(4-aminometil-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 (40 mg, 0,0539 mmol) en DCM (1 mL). Se añadió luego TEA (0,038 mL, 0,269 mmol) y la mezcla de reacción se tornó homogénea. Se añadió después anhídrido acético (0,00624 mL, 0,0646 mmol). Se agitó durante 5 min. El disolvente se evaporó. El producto bruto resultante se purificó por HPLC de fase inversa, usando 30-100% ACN/agua como el gradiente. El disolvente se evaporó. El producto se redisolvió en 10% MeOH/DCM y se filtró a través de un cartucho básico (NH₂). El disolvente se evaporó para proporcionar 24 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 711,7 [M+1]⁺.

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

Compuesto 431, *m/z* 711,7 [M+1]⁺.

Compuesto 427, *m/z* 747,6 [M+1]⁺.

Compuesto 433, *m/z* 747,6 [M+1]⁺.

Compuesto 436, *m/z* 773,6 [M+1]⁺.

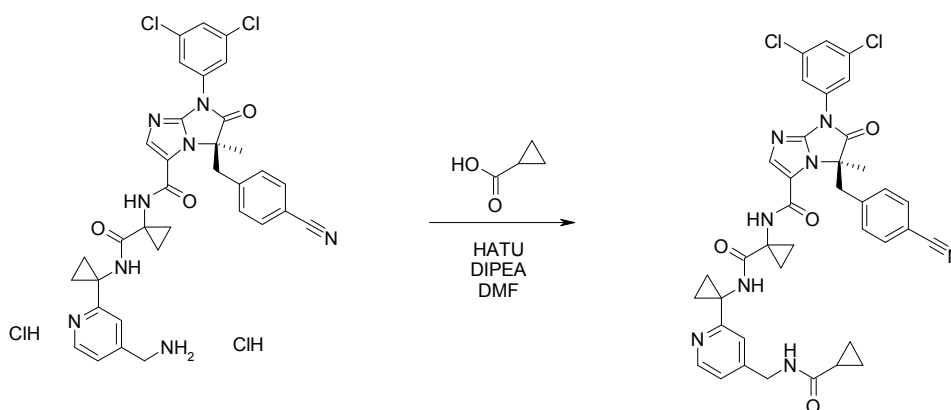
Compuesto 437, *m/z* 765,7 [M+1]⁺.

Compuesto 438, *m/z* 791,7 [M+1]⁺.

Compuesto 432, *m/z* 712,7 [M+1]⁺.

Compuesto 428, *m/z* 712,7 [M+1]⁺.

Ejemplo 43. 1-(1-{4-[(Ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-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



Se disolvieron ácido ciclopropanocarboxílico (0,00903 mL, 0,108 mmol) y HATU (25,605 mg, 0,0673 mmol) en DMF seca (1 mL). Se agitó durante 5 min. A esta solución se le añadió sal del ácido dihidroclórico de {1-[1-(4-aminometil-

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 (40 mg, 0,0539 mmol) y después DIPEA (0,038 mL, 0,215 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó con ACN (1 mL) y agua (1 mL), y se filtró. El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa, usando 20-95% ACN/agua como el gradiente. El disolvente se evaporó. El producto resultante se redisolvió en 10% MeOH/DCM y se filtró a través de un cartucho básico (NH₂). El disolvente se evaporó para proporcionar 28,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco, *m/z* 737,7 [M+1]⁺.

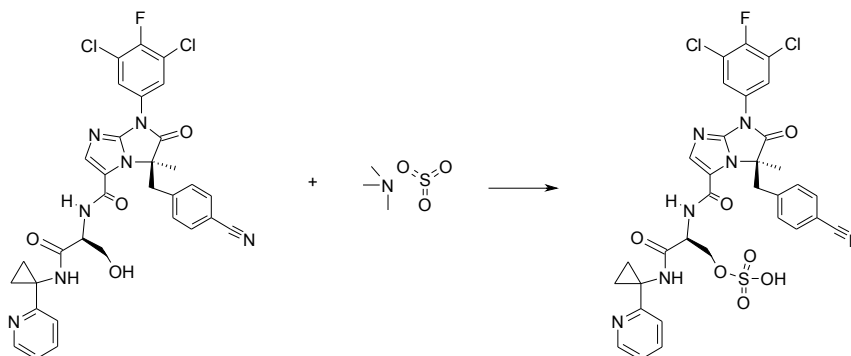
Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a los descritos anteriormente:

10 Compuesto 430, *m/z* 753,7 [M+1]⁺.

Compuesto 434, *m/z* 737,6 [M+1]⁺.

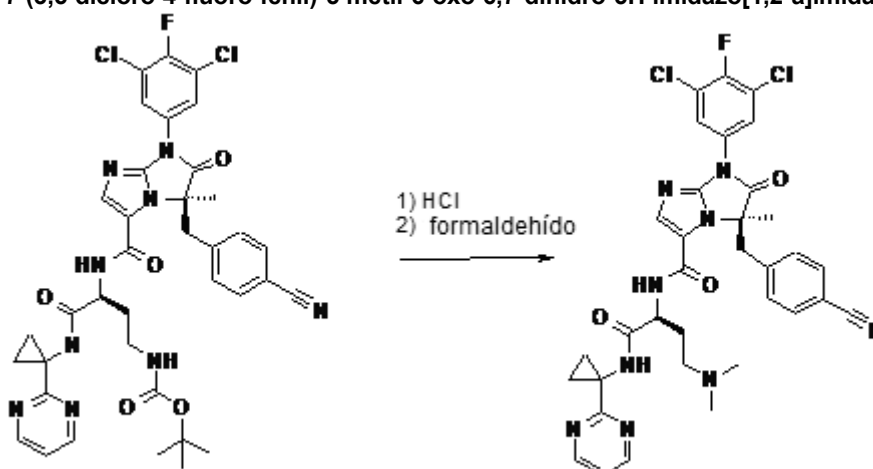
15 Compuesto 435, *m/z* 753,7 [M+1]⁺.

Ejemplo 44. [1-(1-{4-[(Ciclopropanocarbonil-amino)-metil]-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



A una solución de [(S)-2-hidroxi-1-(1-piridin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-etil]-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 (4,6 mg, 0,007 mmol) en DMF (0,2 mL) se le añadió complejo de trióxido de azufre trimetilamina (3,06 mg, 0,021 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. La reacción se vertió en agua con hielo (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo restante se purificó sobre gel de sílice, usando 10% MeOH en DCM como eluyente para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg), *m/z* 742,4 [M+1]⁺.

30 **Ejemplo 45.** [(S)-3-Dimetilamino-1-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-propil]-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



35 Se suspendió éster terc-butílico del ácido [(S)-3-[(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-carbonil]-amino]-3-(1-pirimidin-2-il-ciclopropilcarbamoil)-propil]-carbámico

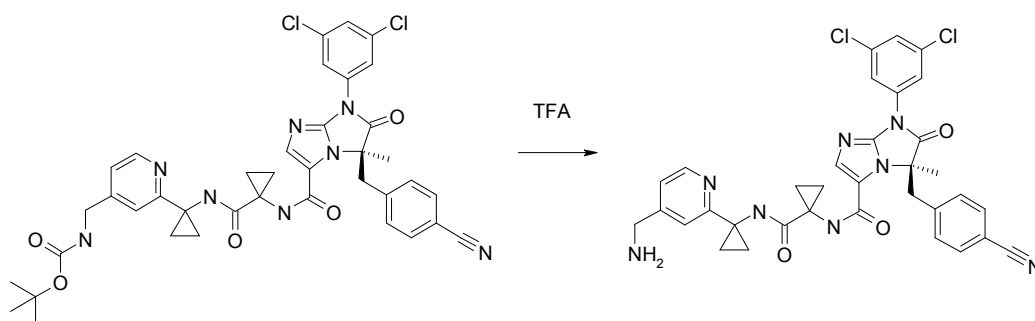
(109 mg, 0,14 mmol) en 1 mL de CH₂Cl₂ y se añadieron 3 mL de HCl 4 M en dioxano. La mezcla se agitó durante 2,5 h. La mezcla se concentró bajo un flujo de N₂ para proveer un polvo blanco, parte del cual se extinguió del matraz.

El residuo se disolvió en 3 mL de HOAc al 1% en EtOH y se añadió NaOAc (24 mg, 0,29 mmol), seguido de formaldehído (0,1 mL, solución al 37%) y finalmente NaCNBH₃ (36 mg, 0,57 mmol). La mezcla se agitó durante 2,5 h. La mezcla se vertió luego en NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se diluyeron en NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para proveer 31 mg del compuesto del título como un vidrio incoloro, *m/z* 704,5 [M + 1]⁺.

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

Compuesto 334 , *m/z* 685,9 [M + 1]⁺

Ejemplo 46. {1-[1-(4-Aminometil-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



Se dispuso éster terc-butílico del ácido (2-{1-[(1-[(R)-5-(4-ciano-bencil)-7-(3,5-dicloro-fenil)-5-metil-6-oxo-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]imidazol-3-carbonil]-amino)-ciclopropanocarbonil]-amino)-ciclopropil}-piridin-4-ilmetil)-carbámico (45 mg, 0,06 mmol) en RBF con CH₂Cl₂ y se añadió TFA. La reacción se diluyó con 10 mL de 10% MeOH/CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2x5 mL). La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación por HPLC de fase inversa (30 - 100% CH₃CN/H₂O como gradiente) proporcionó 66 mg del compuesto del título como sal bis-TFA, *m/z* = 669,5 [M+1]⁺.

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de {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, {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, {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 o {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 en un modo similar a aquel descrito para 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:

Compuesto 415, *m/z* 684,6 [M + 1]⁺

Compuesto 416, *m/z* 684,7 [M + 1]⁺

Compuesto 417, *m/z* 702,9 [M + 1]⁺

Compuesto 418, *m/z* 761,9 [M + 1]⁺

DESCRIPCIÓN DE PROPIEDADES BIOLÓGICAS

Las propiedades biológicas de los 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

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).

Descripción del protocolo de ensayo:

5 Se inmunopurifica LFA-1 usando el anticuerpo TS2/4 de 20 g de sedimentos de células JY o SKW3 humanas, utilizando un protocolo previamente descrito (Dustin, M. J.; *et al.*, *J. Immunol.* **1992**, *148*, 2654-2660). Se purifica LFA-1 de lisados SKW3 por cromatografía de inmunoadfinidad en TS2/4 LFA-1 mAb Sepharose y se eluye a pH 11,5 en presencia de MgCl₂ 2 mM y octilglucósido al 1%. Después de la recolección y neutralización de las fracciones de
10 la columna TS2/4, las muestras se combinan y pre-lavan con Proteína G agarosa.

Se construye una forma soluble de ICAM-1, se expresa, purifica y caracteriza como se describió previamente (Marlin, S.; *et al.*, *Nature*, **1990**, *344*, 70-72 y véase Arruda, A.; *et al.*, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1992**, *36*, 1186-1192). En síntesis, isoleucina 454, que se ubica en el límite putativo entre el dominio 5 del ectodominio y el dominio transmembrana, se cambia a un codón finalizador, usando mutagénesis dirigida a oligonucleótidos convencional. Esta construcción proporciona una molécula idéntica con los primeros 453 aminoácidos de ICAM-1 unido a la membrana. Se crea un vector de expresión con un gen dihidrofolato reductasa de hámster, un marcador de resistencia a neomicina y la región codificante del constructo sICAM-1 anteriormente descrito, junto con el promotor, señales de empalme y señal de poliadenilación de la región temprana SV40. El plásmido recombinante se transfecta a células CHO DUX usando métodos de fosfato de calcio convencionales. Las células se pasan por medio selectivo (G418) y se amplían las colonias que segregan sICAM-1 usando metotrexato. Se purifica sICAM-1 del medio libre de suero, usando técnicas cromatográficas de no afinidad tradicionales, incluyendo cromatografía de intercambio iónico y exclusión de tamaño.

25 La unión de LFA-1 a ICAM-1 se controla incubando primero sICAM-1 a 40 µg/mL en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco con calcio y magnesio, MgCl₂ 2 mM adicional y PMSF 0,1 mM (Tampón de dilución) en una placa de 96 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente. Las placas luego se bloquean por adición de 2% (p/v) albúmina de suero bovino en Tampón de Dilución a 37 °C durante 1 h. La solución bloqueante se elimina de los pocillos, y los compuestos de ensayo se diluyen y luego añaden seguidos de la adición de aproximadamente 25 ng de LFA-1 purificada por inmunoadfinidad. Se incuba LFA-1 en presencia del compuesto de ensayo e ICAM-1 a 37 °C durante 1 h. Los pocillos se lavan 3 veces con Tampón de Dilución. La LFA-1 unida se detecta por adición de un anticuerpo policlonal dirigido contra un péptido correspondiente al extremo citoplásmico CD18 en una dilución 1:100 con Tampón de Dilución y BSA al 1% y se deja incubar durante 45 min a 37 °C. Los pocillos se lavan 3 veces con Tampón de Dilución y el anticuerpo policlonal unido se detecta por adición de una dilución 1:4000 de peroxidasa de rábano picante conjugada a inmunoglobulina de cabra dirigida contra inmunoglobulina de conejo. Este reactivo se deja incubar durante 20 min a 37 °C, se lavan los pocillos como anteriormente y el sustrato para la peroxidasa de rábano picante se añade a cada pocillo para revelar una señal colorimétrica cuantitativa proporcional a la cantidad de LFA-1 unida a sICAM-1. Se usa ICAM-1 soluble (60 µg/mL) como control positivo para la inhibición de la interacción LFA-1/ICAM-1. La falta de adición de LFA-1 al ensayo de unión se usa como control de fondo para todas las muestras. Se obtiene una curva de dosis y respuesta para todos los compuestos de ensayo.

Los compuestos representativos preparados en los ejemplos de arriba se ensayaron en este ensayo y se halló que cada uno tiene un K_d < 1 µM. Los datos de este ensayo para ciertos compuestos representativos se exponen a continuación:

45

Número de compuesto	LFA / ICAM1 Kd (nM)
107	28
129	45
2	8,9
72	8,4
114	32
215	39
259	120
13	2.4
55	10
9	4,6
60	13
286	100

Número de compuesto	LFA / ICAM1 Kd (nM)
12	5,4
201	34
185	24
187	22
143	71
160	5,9
37	6,6
38	8,2
62	7
109	28
105	24
270	420

Ensayo para determinar la inhibición de la producción de interleucina 2 en sangre completa

Propósito del ensayo:

El ensayo de interleucina 2 de sangre completa humana SEB (SEB-HWB-IL2) mide la capacidad de los compuestos de ensayo para inhibir la elaboración de IL-2 por sangre completa humana, mediada a través de la interacción de ICAM-1 con la Leucointegrina CD18/CD11a (LFA-1), después de la estimulación con enterotoxina de estafilococos B (SEB) ex vivo.

Descripción del protocolo de ensayo:

El compuesto de ensayo (15 μ L, diluidos en suero humano hasta 11x la concentración del ensayo final) se añade a placas de polipropileno de 96 pocillos, y después se añaden 140 μ L de sangre completa humana heparinizada recién extraída. Después de 30 minutos a 37 $^{\circ}$ C, se añaden 10 μ L de SEB para una concentración de ensayo final de 300 ng/mL, y las placas se disponen en un agitador orbital durante 30 segundos para asegurar el mezclado y luego se incuban durante 18-24 horas a 37 $^{\circ}$ C. Después de la incubación, se añaden 100 μ L de PBS-EDTA, las placas se centrifugan para sedimentar las células, y se elimina el plasma diluido para cuantificación de IL-2 por métodos ECL, DELFIA o ELISA convencionales. Los valores CI_{50} del compuesto se determinan por ajuste de curvas no lineal de los datos de las curvas de concentración y efecto de 11 puntos.

La mayoría de los compuestos preparados en los ejemplos anteriores se ensayaron en este ensayo y se halló que tienen una $CI_{50} < 10 \mu$ M y los compuestos preferidos tienen una $CI_{50} < 1 \mu$ M.

DESCRIPCIÓN DE USO TERAPÉUTICO

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 CAM y Leucointegrinas. Para ser más específicos, los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar 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 contra 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., 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.

Por lo tanto, otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para uso como medicamento y, en un aspecto particular, para uso como 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 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.

- 5 Por lo tanto, otro aspecto de la invención es la provisión de un compuesto 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.

10 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 administración terapéutica de un compuesto de 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.

20 Los nuevos compuestos de la fórmula I pueden, de acuerdo con la invención, administrarse en dosis únicas o divididas mediante las rutas 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 formas farmacéuticas 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 de 0,01% a 1% del componente 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.

30 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.

35 Las preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de la manera convencional y las formas farmacéuticas finales pueden ser formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, comprimidos, grageas, cápsulas y similares, o formas farmacéuticas 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. La sustancia excipiente sólida que se puede usar incluye, por ejemplo, almidón, lactosa, manitol, celulosa metálica, celulosa microcristalina, talco, sílice, fosfato de calcio dibásico y polímeros de gran masa molecular (tales como el polietilenglicol).

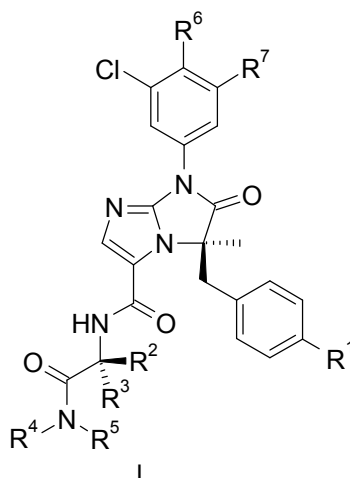
45 Para uso parenteral, un compuesto de la fórmula I se puede administrar en disolución, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa en un aceite farmacéuticamente aceptable o una mezcla de líquidos, que puede contener agentes bacteriostáticos, antioxidantes, conservantes, tampones u otras sustancias disueltas 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, amortiguadores de tartrato, citrato y acetato, etanol, propilenglicol, polietilenglicol, quelantes (tales como EDTA), antioxidantes (tales como bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y ácido ascórbico), polímeros de gran masa 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.

55 Los compuestos de esta invención también se pueden administrar como disoluciones de aplicación nasal y pueden contener, además de los compuestos de esta invención, amortiguadores 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, polisorbato o glicerina. Los conservantes microbianos añadidos pueden incluir cloruro de benzalconio, tiomerosal, clorobutanol o alcohol feniletílico.

60 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:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, halógeno, heteroarilo, opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con halógeno y fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno;

10 R² se selecciona de:

- (A) H,
 (B) alquilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- cicloalquilo C₃₋₆,
 - OR⁹,
 - NR⁹R¹⁰,
 - SOR⁹,
 - SO₂R⁹,
 - C(O)NH₂,
 - heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂,
 - heterociclilo,
 - fenilo,
 - CO₂R⁹,
 - OPO(OH)₂, y
 - OSO₂(OH);
- (C) cicloalquilo C₃₋₆,
 (D) heteroarilo, y
 (E) fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, -OR⁹, -CN o -CF₃;

30 R³ es H o alquilo C₁₋₃; o

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 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-, -NC(O)R⁹- o -NR⁹-;

35 R⁴ se selecciona de:

- (A) alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- CF₃,
 - C(O)OR⁹,
 - C(O)NR⁹R¹⁰,
 - C(S)NR⁹R¹⁰,
 - NR⁹R¹⁰,
 - N(R⁹)C(O)R¹⁰,
 - C(O)NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OH,
 - OR⁹,
 - fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, cicloalquilo C₃₋₅ o alquilo C₁₋₅, en donde dicho alquilo C₁₋₅ está opcionalmente sustituido con -F, -NR⁹R¹⁰ o -OR⁹,
 - heteroarilo opcionalmente sustituido con halógeno, -NR⁹R¹⁰, -OR⁹, cicloalquilo C₃₋₅ o alquilo C₁₋₅, en donde dicho alquilo C₁₋₅ está opcionalmente sustituido con -F, -NR⁹R¹⁰ o -OR⁹,
 - SO₂NR⁹R¹⁰,

- l) $-\text{SO}_2\text{R}^9$, y
 m) $-\text{SO}_2\text{Het}$, en donde Het se selecciona de heterocíclico y heteroarilo;
- 5 (B) cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$,
 b) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 c) $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 d) $-\text{OR}^9$,
 e) fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{OR}^9$, cicloalquilo C_{3-5} o alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$, y
 10 f) heteroarilo opcionalmente sustituido con:
 1) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 2) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$,
 3) $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 15 4) $-\text{OR}^9$,
 5) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 6) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 7) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{R}^9$,
 8) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{OR}^9$,
 20 9) $-\text{alquil } \text{C}_{1-2}\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 10) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,
 11) $-\text{COCH}_3$,
 12) halógeno,
 13) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
 25 14) $-\text{cicloalquilo } \text{C}_{3-5}$,
 15) $-\text{ciano}$ y
 16) alquilo C_{1-5} , en donde dicho alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ o $-\text{OR}^9$;
- 30 (C) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-\text{R}^9$ opcionalmente sustituido con halógeno o $-\text{OH}$,
 b) $-\text{CF}_3$,
 c) $-\text{OR}^9$,
 35 d) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 e) halógeno,
 f) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 g) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 h) $-\text{alquil } \text{C}_{1-3}\text{NR}^9\text{R}^{10}$;
- 40 (D) $-\text{alquilheterocíclico } \text{C}_{0-5}$ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, oxo o $-\text{C}_{1-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$,
- R^5 se selecciona de H, alquilo C_{1-3} , $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ y $-(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$; o
- 45 R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:
 a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituídos con R^8 y
 b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente reemplazado con $-\text{O}$ -, $-\text{S}$ -, $-\text{S}(\text{O})$ -, $-\text{SO}_2$ - o $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- 50 R^6 es H o halógeno;
 R^7 es halógeno o $-\text{CF}_3$;
- 55 R^8 se selecciona entre alquilo C_{1-3} , halógeno, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^9$, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$, heterocíclico y heteroarilo, en donde dichos heterocíclico y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C_{1-4} , $-\text{OH}$ o $-\text{CF}_3$;
- 60 R^9 es H o alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-4} , en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$;
- R^{10} es $-\text{H}$ o $-\text{CH}_3$; o
- 65 R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar

opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -NH-, -NCH₃- o -NC(O)CH₃-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R¹ se selecciona de -CN, -OCF₃, -CF₃, -Cl, -Br y fenilo, pirimidinilo y triazolilo, en donde dicho anillo fenilo está opcionalmente sustituido con -F;

10

R² se selecciona de:

- (A) H,
 (B) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- 15 a) -OR⁹,
 b) -S(O)R⁹,
 c) -SO₂R⁹,
 d) -C(O)NH₂,
 e) -CO₂R⁹,
 f) -OPO(OH)₂,
 20 g) -OSO₂(OH),
 h) triazolilo,
 i) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂, y
 j) -NR⁹R¹⁰;

25 R³ es H o -CH₃; o

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂-, -NC(O)R⁹- o -NR⁹-;

30

R⁴ se selecciona de:

- (A) alquilo C₁₋₅ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
- 35 a) -CF₃,
 b) -C(O)OR⁹,
 c) -C(O)NR⁹R¹⁰,
 d) -C(S)NH₂,
 e) -NR⁹R¹⁰,
 f) -N(R⁹)C(O)R¹⁰,
 g) -C(O)NH(CH₂)₂O(CH₂)₂OH,
 40 h) -OR⁹,
 i) fenilo, y
 j) heteroarilo, opcionalmente sustituido con -OH;
- (B) cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
- 45 a) -C(O)OR⁹,
 b) -C(O)NR⁹R¹⁰,
 c) -C(S)NR⁹R¹⁰, y
 d) heteroarilo opcionalmente sustituido con:
- 50 1) -NR⁹R¹⁰,
 2) -NHC(O)R⁹,
 3) -NHSO₂R⁹,
 4) -OR⁹,
 5) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 7) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 55 8) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 9) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 10) -CO₂R⁹,
 11) -COCH₃,
 12) halógeno,
 60 13) -SO₂R⁹,
 14) -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con halógeno,
 15) -ciano y
 16) -cicloalquilo C₃₋₅;

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

65 a) -R⁹ opcionalmente sustituido con halógeno o -OH,

- b) $-C(O)NR^9R^{10}$,
 c) $-C(O)NH(CH_2)_2OH$,
 d) $-NR^9R^{10}$,
 e) $-alquilo\ C_{1-3}.NR^9R^{10}$, y
 f) halógeno;

5 (D) $-alquilheterociclilo\ C_{0-5}$ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con $-C(O)CH_3$, oxo o $-C_{1-3}C(S)NH_2$;

10 R^5 se selecciona de H y alquilo C_{1-3} ; o

R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:

- a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituidos con R^8 , y
 b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-NC(O)CH_3$;

15 R^6 es H, -F o -Cl;

R^7 es -Cl;

20 R^8 se selecciona de $-CH_3$, -F, -OH, $-CH_2OH$, $-SO_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NR^9R^{10}$, $-C(O)CH_2CO_2Et$, -CN, $-C(O)OR^9$, $-N(R^9)C(O)R^{10}$, heterociclilo y heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} u -OH;

R^9 es H o alquilo C_{1-5} o cicloalquilo C_{3-4} , en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con -OH; y

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

R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-, $-NCH_3$ - o $-NC(O)CH_3$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R^1 se selecciona de -CN, $-OCF_3$, $-CF_3$, -Cl, -Br, fenilo, pirimidinilo y triazolilo, en donde dicho anillo fenilo está opcionalmente sustituido con -F;

40 R^2 se selecciona de:

- (A) H,
 (B) alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) -OH,
 b) $-OCH_3$,
 45 c) $-S(O)R^9$,
 d) $-SO_2R^9$,
 e) $-C(O)NH_2$,
 f) $-CO_2R^9$,
 g) $-OPO(OH)_2$,
 50 h) $-OSO_2(OH)$,
 h) triazolilo,
 i) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} , y
 j) $-NR^9R^{10}$;

55 R^3 es H o $-CH_3$; o

R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, $-SO_2$ -, $-NC(O)R^9$ - o $-NR^9$ -;

60 R^4 se selecciona de:

- (A) alquilo C_{1-3} sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-CF_3$,
 b) $-C(O)OR^9$,
 65 c) $-C(O)NH_2$,

- d) $-\text{C}(\text{S})\text{NH}_2$,
 e) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$,
 f) $-\text{OR}^9$,
 g) fenilo, y
 h) heteroarilo opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$,
- 5 (B) cicloalquilo C_{3-5} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
 a) $-\text{CO}_2\text{CH}_3$,
 b) $-\text{CONH}_2$,
 c) $-\text{CSNH}_2$, y
 10 d) heteroarilo opcionalmente sustituido con:
 1) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 2) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$,
 3) $-\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 4) $-\text{OR}^9$,
 15 5) $-\text{alquilo C}_{1-2}\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 6) $-\text{alquilo C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 7) $-\text{alquilo C}_{1-2}\text{NR}^{10}(\text{CO})\text{R}^9$,
 8) $-\text{alquilo C}_{1-2}\text{OR}^9$,
 9) $-\text{alquilo C}_{1-2}\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 20 10) $-\text{CO}_2\text{R}^9$,
 11) $-\text{COCH}_3$,
 12) halógeno,
 13) $-\text{SO}_2\text{R}^9$,
 25 14) $-\text{alquilo C}_{1-2}$ opcionalmente sustituido con halógeno,
 15) $-\text{ciano}$ y
 16) $-\text{cicloalquilo C}_{3-5}$;
- (C) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:
 a) $-\text{R}^9$ opcionalmente sustituido con $-\text{F}$ o $-\text{OH}$,
 b) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 30 c) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$,
 d) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$,
 e) $-\text{alquilo C}_{1-3}\text{NR}^9\text{R}^{10}$, y
 f) halógeno;

(D) $-\text{alquilo heterociclilo C}_{0-3}$ en donde el heterociclo está opcionalmente sustituido con $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ u oxo;

35 R^5 se selecciona entre H y $-\text{CH}_3$; o

R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde:

- 40 a) uno o dos átomos de carbono en dicho anillo heterocíclico están mono o disustituidos con R^8 y
 b) un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente reemplazado con $-\text{NC}(\text{O})\text{CH}_3$;

R^6 es H, $-\text{F}$ o $-\text{Cl}$;

45 R^7 es $-\text{Cl}$;

R^8 se selecciona de $-\text{CH}_3$, $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{N}(\text{R}^9)\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, heterociclilo y heteroarilo, en donde dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} o $-\text{OH}$;

50 R^9 es H o alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} , en donde el alquilo C_{1-4} está opcionalmente sustituido con $-\text{OH}$; y

R^{10} es H o $-\text{CH}_3$; o

55 R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente monosustituido con $-\text{OH}$ o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-\text{O}-$ o $-\text{NCH}_3$;

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R^1 se selecciona de $-\text{CN}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{Cl}$, fenilo, pirimidinilo y triazolilo;

65

R² se selecciona de:

(A) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

- 5
- a) -OH,
 b) -OCH₃,
 c) -S(O)R⁹,
 d) -SO₂R⁹,
 e) -C(O)NH₂,
 f) -CO₂R⁹,
 10 g) -OPO(OH)₂,
 h) -OSO₂(OH),
 i) triazolilo,
 j) imidazolilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂, y
 k) -NR⁹R¹⁰;

15 R³ es H; o

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado puede estar opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂- o -NC(O)R⁹-;

20

R⁴ se selecciona de:

(A) alquilo C₂₋₃ sustituido con piridinilo, tiazolilo o pirrolopiridinilo, y

(B) cicloalquilo C₃₋₅ opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:

- 25 a) -C(O)NH₂,
 b) piridinilo opcionalmente sustituido con:
 1) -NR⁹R¹⁰,
 2) -NHC(O)R⁹,
 3) -NHSO₂R⁹,
 4) -OR⁹,
 30 5) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,
 6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,
 7) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,
 8) -alquil C₁₋₂.OR⁹,
 9) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,
 35 10) -CO₂R⁹,
 11) -COCH₃,
 12) halógeno,
 13) -SO₂R⁹,
 40 14) -alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con halógeno, y
 15) -ciano;
 c) oxadiazolilo opcionalmente sustituido con, -NR⁹R¹⁰ o R⁹ en donde R⁹ está opcionalmente sustituido con -F o -OH,
 d) imidazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CF₃,
 e) triazolilo opcionalmente sustituido con R⁹,
 45 f) oxazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CONH₂,
 g) tiazolilo opcionalmente sustituido con R⁹,
 h) tiadiazolilo,
 i) pirimidinilo opcionalmente sustituido con -NR⁹R¹⁰,
 j) piridopirimidinilo,
 50 k) pirazinilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂,
 l) piridazinilo opcionalmente sustituido con alquil C₁₋₃.NR⁹R¹⁰,
 m) naftiridinilo,
 n) quinazolinilo opcionalmente sustituido con halógeno,
 o) pirrolopiridin-6-ilo,
 55 p) quinolinilo,
 q) triazinilo mono- o disustituido con -NH₂,
 r) oxazolopiridinilo,
 s) benzo-oxazolilo,
 t) tetrazolilo, y
 60 u) isoxazolilo;

R⁵ es H; o

R⁴ y R⁵ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está mono o disustituido con R⁸;

5 R⁶ es H o -F;

R⁷ es -Cl;

10 R⁸ se selecciona entre -F, -OH, -CH₂OH, -NHC(O)CH₃, -C(O)NH₂, -CN, -CO₂Et, -CO₂H, 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 y tetrazolilo, en donde dicho tetrazolilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁹ es H, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₄ y

15 R¹⁰ es H o -CH₃; o

R⁹ y R¹⁰ constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente monosustituido con -OH o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con -O-;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

25 R¹ se selecciona de -CN y -OCF₃, -CF₃, pirimidin-5-ilo o triazolilo;

R² se selecciona de:

30 (A) alquilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de:

a) -OH,

b) -OCH₃,

c) -SO₂R⁹,

d) -C(O)NH₂,

e) -CO₂R⁹, y

35 f) -OPO(OH)₂,

g) -OSO₂(OH), y

h) heteroarilo seleccionado de triazol-2-ilo o imidazol-4-ilo en donde el imidazol-4-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₂;

40 R³ es H; o

R² y R³, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono y en donde un átomo de carbono en dicho anillo hidrocarbonado está opcionalmente reemplazado por -O-, -SO₂- o -NC(O)R⁹-;

45 R⁴ se selecciona de:

(A) alquilo C₂ sustituido con piridin-2-ilo, y

(B) ciclopropilo sustituido con un grupo seleccionado de:

a) -C(O)NH₂,

50 b) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con:

1) -NR⁹R¹⁰,

2) -NHC(O)R⁹,

3) -OR⁹,

4) -alquil C₁₋₂.NR⁹R¹⁰,

55 5) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)NR⁹R¹⁰,

6) -alquil C₁₋₂.NR¹⁰(CO)R⁹,

7) -alquil C₁₋₂.OR⁹,

8) -CO₂R⁹,

9) -COCH₃,

60 10) halógeno,

11) -alquil C₁₋₂.NHSO₂R⁹,

12) -SO₂R⁹,

13) -alquilo C₁₋₂;

c) 1,2,4-oxadiazolilo sustituido con R⁹, -CHF₂, alquil C₁₋₂.OH o -NR⁹R¹⁰,

65 d) imidazolilo opcionalmente sustituido con R⁹ o -CF₃,

- 5 e) 1,2,4-triazol-3-ilo, opcionalmente sustituido con R^9 ,
 f) oxazolilo opcionalmente sustituido con R^9 o $-\text{CONH}_2$,
 g) tiazol-2-ilo opcionalmente sustituido con R^9 ,
 h) tiazol-4-ilo opcionalmente sustituido con $-\text{CH}_3$,
 i) 1,3,4-tiadiazol-2-ilo,
 j) pirimidinilo opcionalmente sustituido con $-\text{NH}_2$,
 k) pirido[2,3-d]pirimidin-2-ilo,
 l) pirazin-2-ilo opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-2} ,
 m) piridazin-3-ilo,
 10 n) naftiridin-2-ilo,
 o) quinazolin-2-ilo opcionalmente sustituido con halógeno,
 p) 1H-pirrolol[2,3- β]piridin-6-ilo,
 q) quinolin-2-ilo,
 r) oxazolopiridin-2-ilo, y
 15 s) benzo-oxazol-2-ilo;

R^5 es H; o

20 R^4 y R^5 constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 5 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, y en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está mono o disustituido con R^8 ;

R^6 es H o F;

25 R^7 es Cl;

R^8 se selecciona de $-\text{F}$, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo y tetrazolilo, en donde el tetrazolilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

30 R^9 es H, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-4} y

R^{10} es H o $-\text{CH}_3$; o

35 R^9 y R^{10} constituyen un puente hidrocarbonado saturado de 3 a 6 átomos de carbono que junto con el N al que están unidos forman un anillo heterocíclico, en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico está opcionalmente monosustituido con $-\text{OH}$ o en donde un átomo de carbono en dicho anillo heterocíclico puede estar opcionalmente reemplazado con $-\text{O}-$;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde:

R^1 se selecciona de $-\text{CN}$ y $-\text{OCF}_3$ o pirimidin-5-ilo;

45 R^2 se selecciona de:

- (A) alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de:
 a) $-\text{OH}$,
 b) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 c) $-\text{CONH}_2$,
 50 d) $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ y
 e) $-\text{OSO}_2(\text{OH})$;

R^3 es H; o

55 R^2 y R^3 , junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclohexilo en el que un átomo de carbono en dicho anillo ciclohexilo está reemplazado con $-\text{NC}(\text{O})\text{R}^9$ o $-\text{SO}_2-$;

R^4 es ciclopropilo sustituido con un grupo seleccionado entre:

- (A) piridin-2-ilo opcionalmente sustituido con:
 60 a) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$,
 b) $-\text{CH}_2\text{NH}_2$,
 b) $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{R}^9$,
 c) $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}^9$,
 d) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 65 e) $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, o

- 5 f) $-OR^9$;
 (B) piridazin-3-ilo,
 (C) pirimidin-2-ilo,
 (D) naftiridin-2-ilo,
 (E) quinazolin-2-ilo opcionalmente sustituido con cloro,
 (F) 1H-pirrol[2,3- β]piridin-6-ilo,
 (G) 2-isopropilo-oxazol-4-ilo,
 (H) 1-isopropilo-1H-imidazol-4-ilo, o
 (I) tiazol-2-ilo;

10 R^5 es H;

R^6 es H o F;

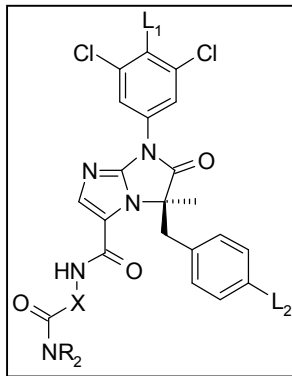
15 R^7 es Cl;

R^9 es H, $-CH_3$ o ciclopropilo;

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

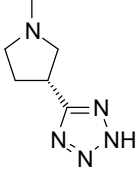

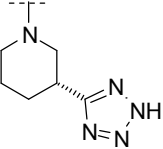

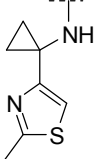

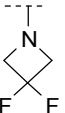

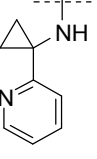

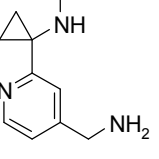

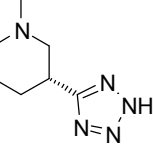

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

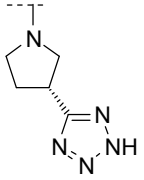

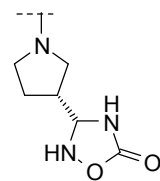

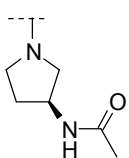

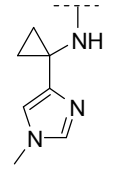

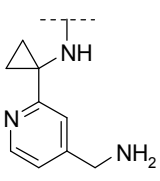

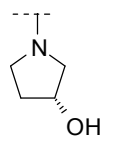

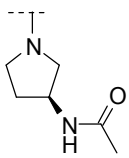

7. Un compuesto según la reivindicación 1, que se provee en la tabla a continuación:

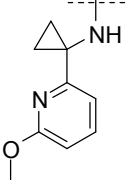

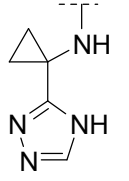

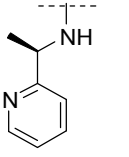

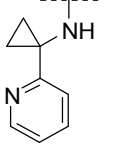

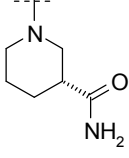

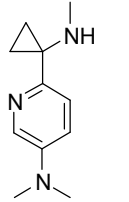



Comp. nº	NR ₂	X	L ₁	L ₂
57			F	CN
56			F	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
59			F	CN
60			F	CN
58			F	CN
55			F	CN
4			H	OCF ₃
38			H	CN

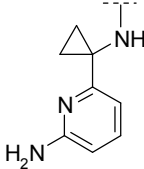

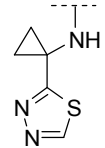

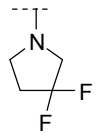

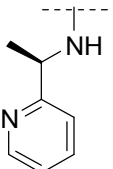

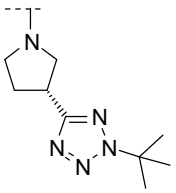

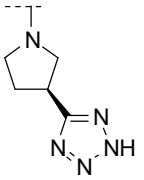

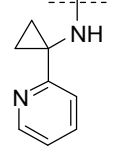
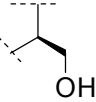
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
5			H	OCF ₃
1			H	CN
48			H	CN
6			H	CN
31			H	CN
43			H	OCF ₃
7			H	OCF ₃

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
8			H	CN
9			H	CN
10			H	OCF ₃
41			H	CN
45			H	CN
11			H	OCF ₃
12			H	CN

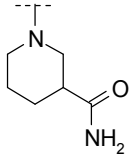

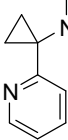
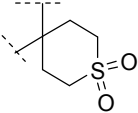
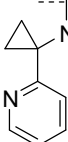

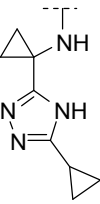

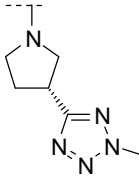

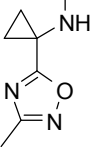

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
34			H	CN
62			F	CN
66			H	OCF ₃
68			H	OCF ₃
13			H	CN
39			H	OCF ₃

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
53			H	CN
14			H	CN
33			H	CN
65			H	OCF ₃
50			H	CN
3			H	CN
30			H	OCF ₃

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
35			H	CN
40			H	CN
15			H	OCF ₃
16			H	OCF ₃
27			H	CN
29			H	CN

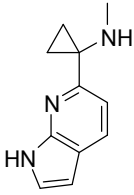

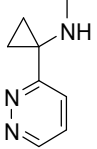

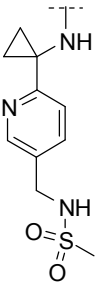

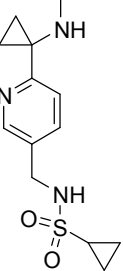

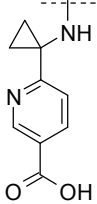

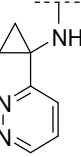

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
52			H	OCF ₃
61			F	CN
17			H	CN
2			H	CN
18			H	OCF ₃
19			H	OCF ₃
24			H	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
44			H	CN
67			H	OCF ₃
20			H	OCF ₃
28			H	CN
42			H	CN
25			H	CN
46			H	CN

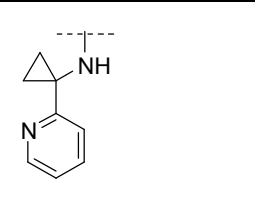
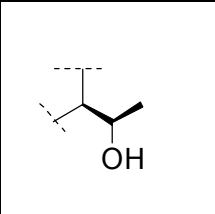
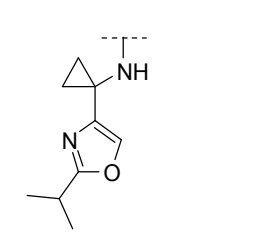
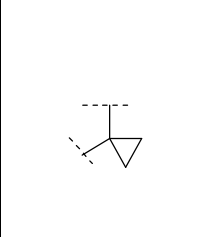
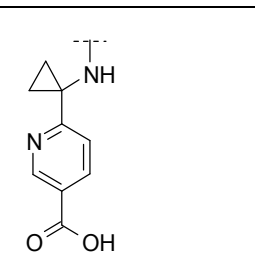
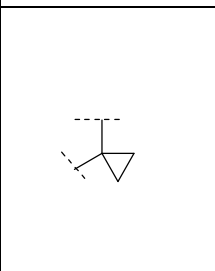
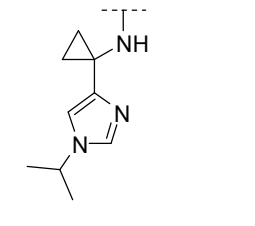
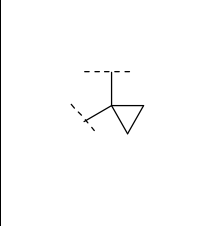
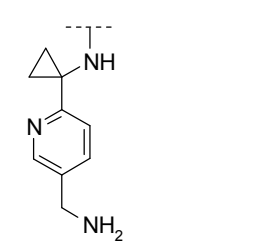
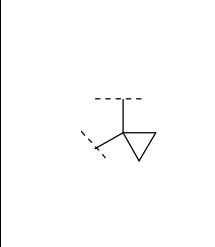
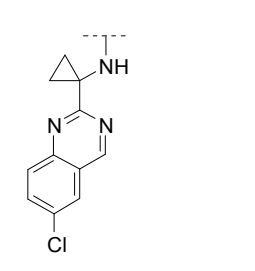
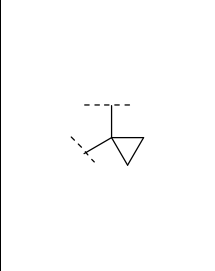
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
21			H	CN
26			H	CN
32			H	CN
54			H	CN
22			H	CN
37			H	CN

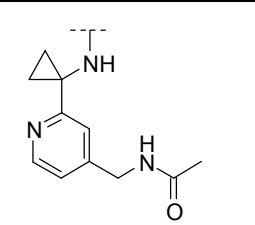
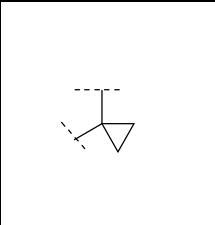
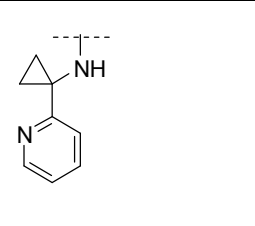
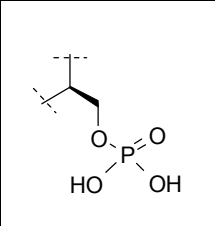
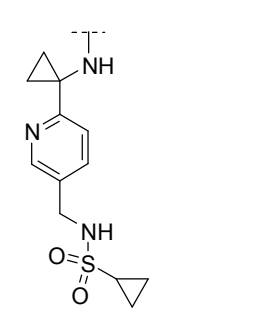
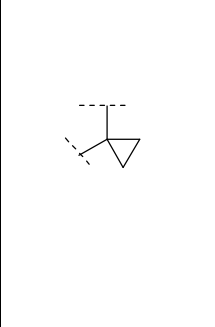
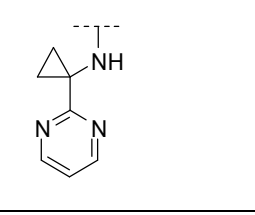
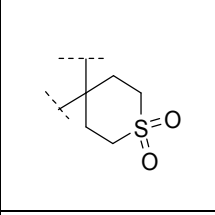
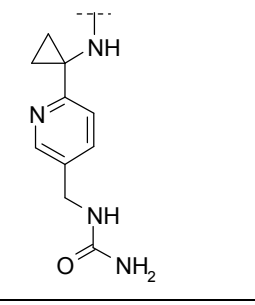
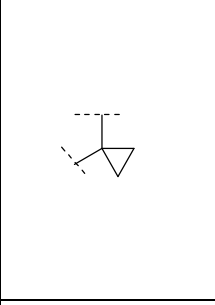
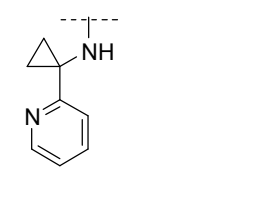
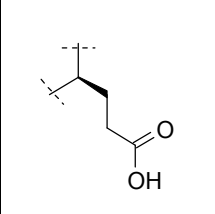
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
49			H	OCF ₃
69			H	OCF ₃
70			H	OCF ₃
64			F	CN
47			H	OCF ₃
23			H	OCF ₃
36			H	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
51			H	CN
320			F	CN
394			F	
294			F	CN
296			F	CN
451			F	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
333			F	CN
353			F	CN
437			F	CN
436			H	CN
359			H	CN
350			H	CN

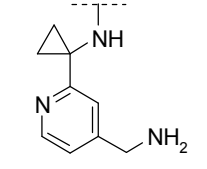

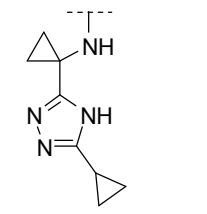

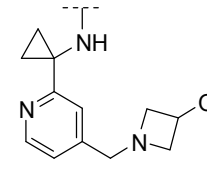

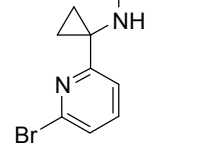

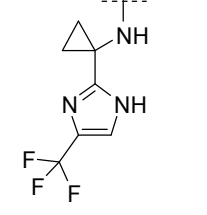

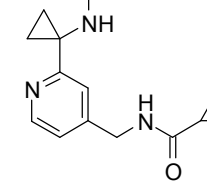

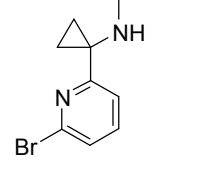

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
314			F	CN
449			F	CN
433			H	CN
427			H	CN
297			F	CN
311			F	CN

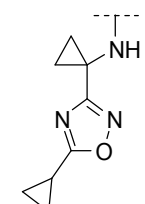

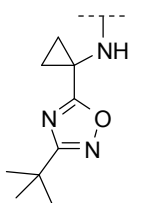

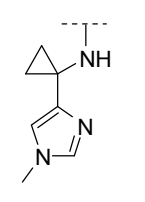

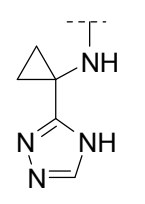

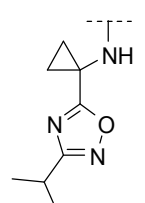

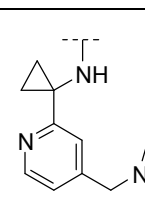

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
378			F	CN
342			F	CN
416			H	CN
305			F	CN
343			F	CN
298			F	CN

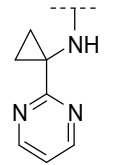
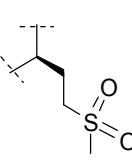
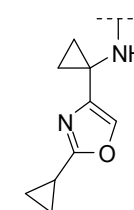

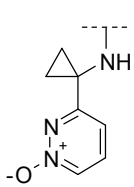

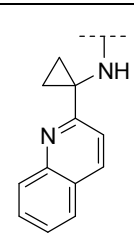

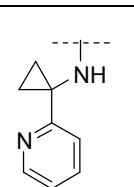

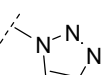
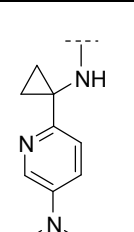

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
426			H	CN
380			F	CN
438			F	CN
309			F	CN
432			H	CN
381			F	OCF3

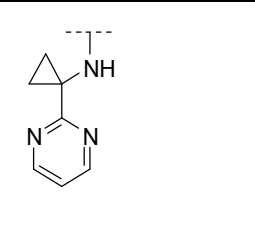
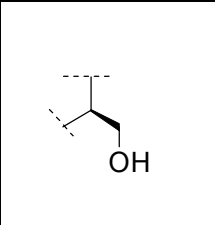
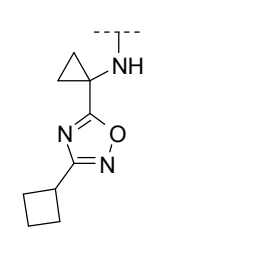
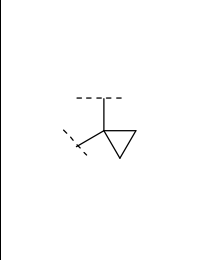
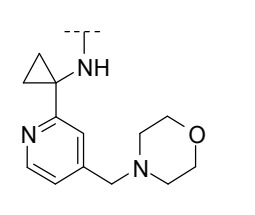
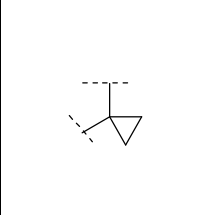
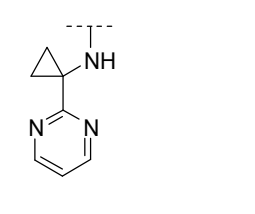
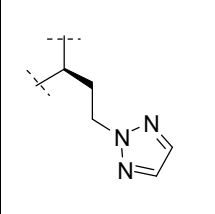
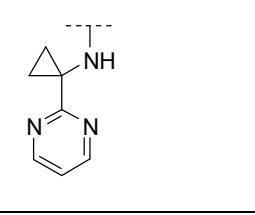
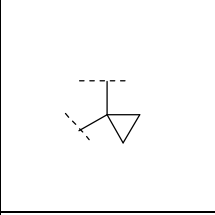
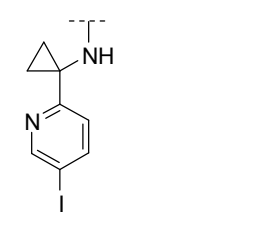
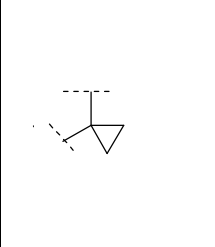
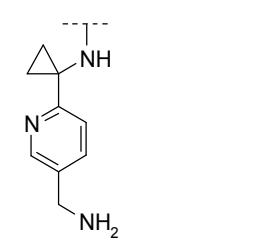
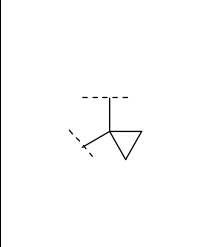
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
293			F	CN
413			H	CN
351			F	CN
428			H	CN
410			H	CN
48			H	CN

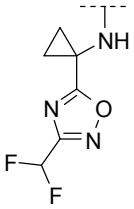

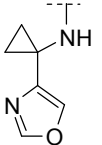

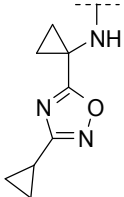

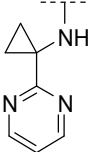

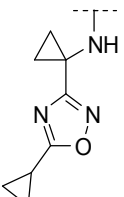

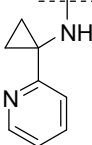
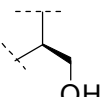
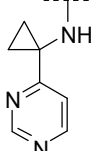

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
340			H	CN
310			F	CN
405			F	CN
415			H	CN
355			H	CN
368			H	CN

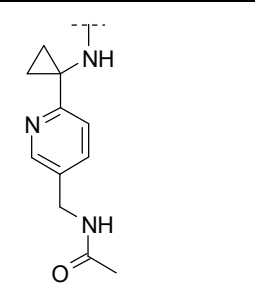
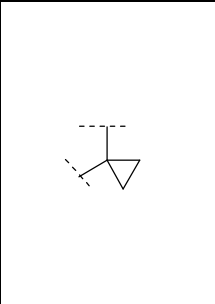
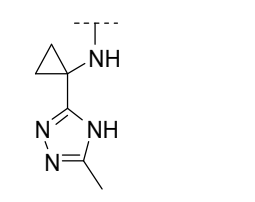
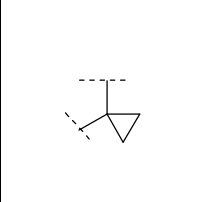
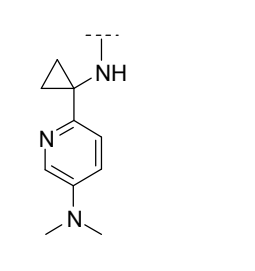
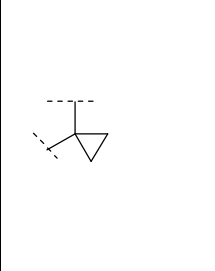
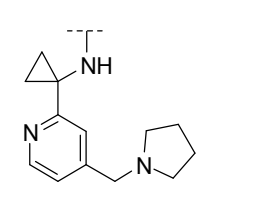
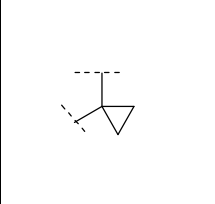
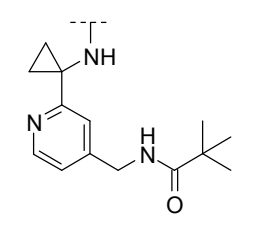
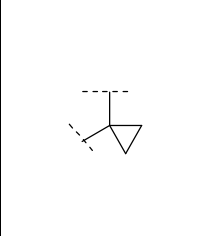
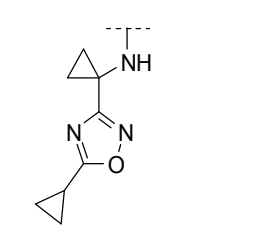
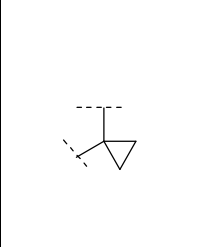
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
43			H	OCF ₃
384			F	CN
425			H	CN
387			H	CN
331			H	CN
429			H	CN
387			H	CN

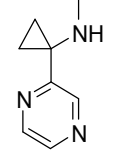

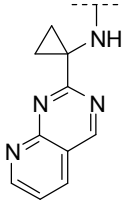

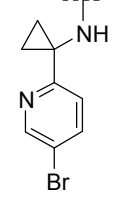

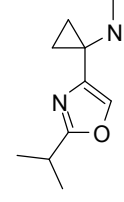

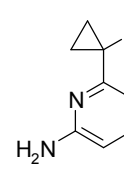

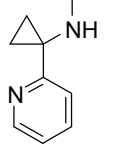

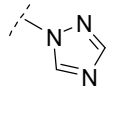
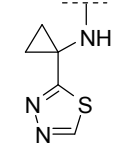

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
322			F	CN
289			H	CN
41			H	CN
62			F	CN
321			H	OCF ₃
424			H	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
402			F	CN
338			H	CN
357			F	CN
295			F	CN
376			H	
39			H	OCF ₃

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
403			F	CN
288			H	CN
423			H	CN
409			F	CN
327			H	OCF3
379			F	CN
336			H	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
290			H	CN
50			H	CN
389			H	CN
404			F	CN
365			H	CN
448			F	CN
411			H	CN

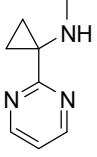
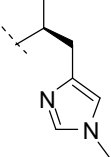
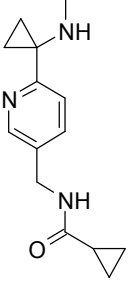

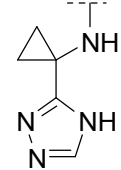

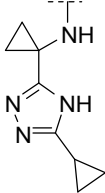

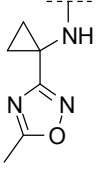

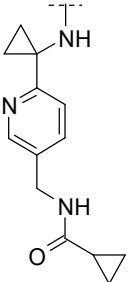

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
431			H	CN
307			F	CN
40			H	CN
422			H	OCF3
430			H	CN
323			H	OCF3

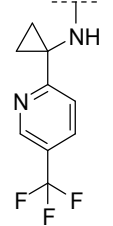

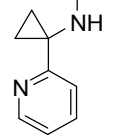
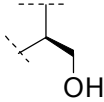
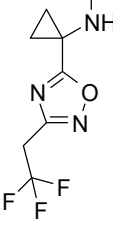

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
349			H	CN
293			F	CN
414			F	CN
341			H	CN
52			H	OCF ₃
374			H	
61			F	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
407			F	CN
306			H	CN
335			H	CN
292			F	CN
291			F	CN
313			F	CN
308			F	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
64			F	CN
408			H	OCF ₃
44			H	CN
370			H	CN
372			H	CN
385			F	CN

Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
386			H	CN
400			H	CN
354			H	CN
396			H	OCF ₃
325			H	
348			H	CN
356			H	CN

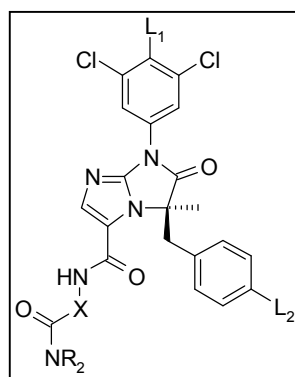
Comp. n°	NR ₂	X	L ₁	L ₂
312			F	CN
434			H	CN
49			H	OCF ₃
54			H	CN
367			H	CN
434			H	CN

Comp. nº	NR ₂	X	L ₁	L ₂
324			H	CN
24			H	CN
369			H	CN

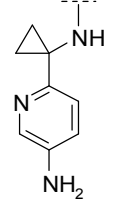

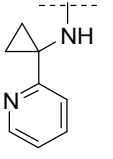

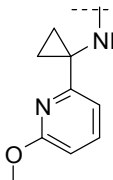

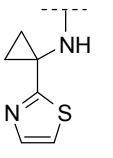

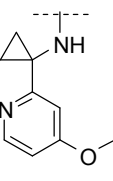

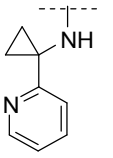

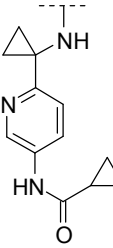

o es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados.

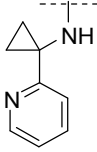

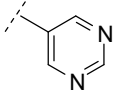
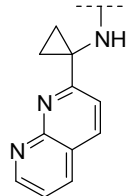

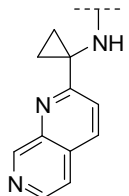

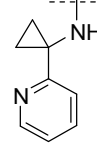
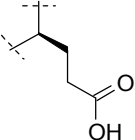
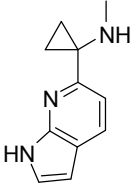

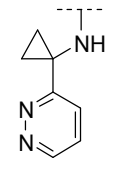

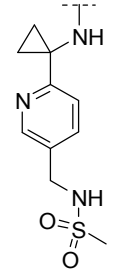

8. Un compuesto según la reivindicación 1, que se provee en la tabla a continuación:

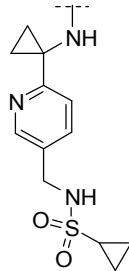

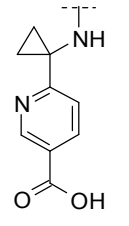

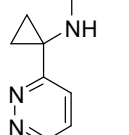

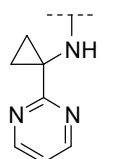
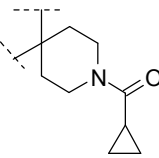
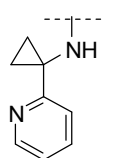
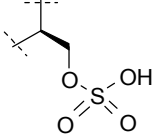
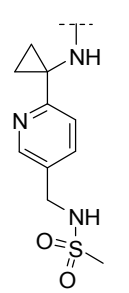

5

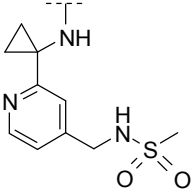

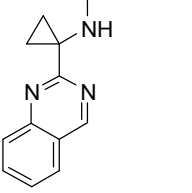

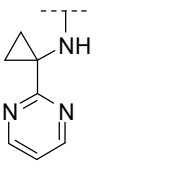
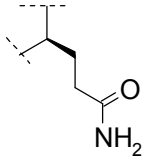
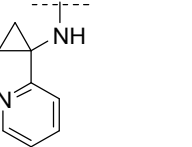
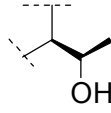
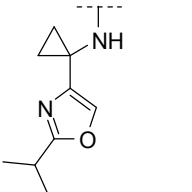

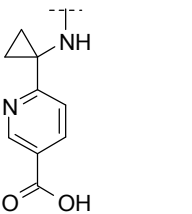

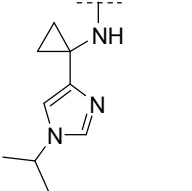



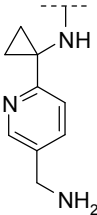

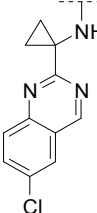

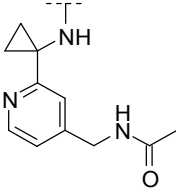

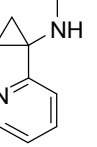
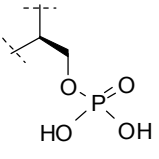
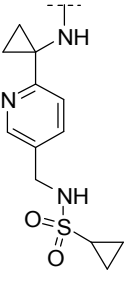

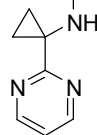
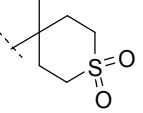
Comp. nº	NR ₂	X	L ₁	L ₂
----------	-----------------	---	----------------	----------------

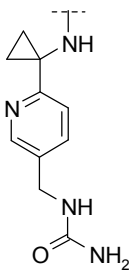

57	 <chem>Nc1ccn(C3CC3)c1N</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
56	 <chem>NCC3CC3c1ccncc1</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
59	 <chem>COC1=CC=C(C3CC3)N=C1</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
60	 <chem>NCC3CC3c1nccs1</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
58	 <chem>COC1=CC=C(C3CC3)N=C1</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
55	 <chem>NCC3CC3c1ccncc1</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN
320	 <chem>CC(=O)NC3CC3</chem>	 <chem>NCC3CC3</chem>	F	CN

394			F	
294			F	CN
296			F	CN
451			F	CN
333			F	CN
353			F	CN
437			F	CN

436			H	CN
417			F	CN
350			H	CN
314			F	CN
449			F	CN
433			H	CN

427			H	CN
297			F	CN
311			F	CN
378			F	CN
342			F	CN
416			H	CN
305			F	CN

343			F	CN
298			F	CN
426			H	CN
380			F	CN
438			F	CN
309			F	CN

432			H	CN
-----	---	---	---	----

o es una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos mencionados.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y por lo menos un vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento.
11. Un compuesto según la reivindicación 1 para uso como medicamento para el tratamiento de la inflamación o de una afección inflamatoria.
12. Un compuesto según 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 sistémico o asma.