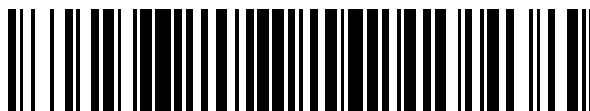


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 143**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2011 PCT/EP2011/073522**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2011 E 11804561 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.08.2017 EP 2655376**

54 Título: **Derivados de 5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina útiles como inhibidores de la beta-secretasa (BACE)**

30 Prioridad:

22.12.2010 EP 10196568

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

28.12.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**TRABANCO-SUÁREZ, ANDRÉS, AVELINO;
DELGADO-JIMÉNEZ, FRANCISCA;
VEGA RAMIRO, JUAN, ANTONIO;
TRESADERN, GARY, JOHN;
GIJSEN, HENRICUS, JACOBUS, MARIA y
OEHLRICH, DANIEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 648 143 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 5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina útiles como inhibidores de la beta-secretasa (BACE)

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de la 5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina como inhibidores de la beta-secretasa, también conocida como enzima de escisión amiloide de sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsin2. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, a los procedimientos para preparar dichos compuestos y composiciones y al uso de dichos compuestos y composiciones para la prevención y el tratamiento de trastornos en los que esté implicada la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada a apoplejía, demencia asociada a enfermedad de Parkinson o demencia asociada a beta-amiloide.

Antecedentes de la invención

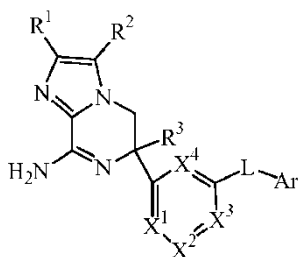
15 La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad neurodegenerativa asociada al envejecimiento. Los pacientes de EA padecen deficiencias cognitivas y pérdida de memoria así como problemas de comportamiento tales como la ansiedad. Más del 90 % de los afectados por EA presentan una forma esporádica del trastorno mientras que menos del 10 % de los casos son familiares o hereditarios. En los Estados Unidos, aproximadamente 1 de cada 10 personas con 65 años presenta EA mientras que, a los 85 años, 1 de cada dos individuos padecen EA. La esperanza de vida media del diagnóstico inicial es 7-10 años y los pacientes de EA requieren cuidados intensivos en un centro de vida asistida que es muy costoso o de familiares. Con el número creciente de personas mayores en la población, la EA es una creciente preocupación médica. Los tratamientos disponibles en la actualidad para la EA simplemente tratan los síntomas de la enfermedad e incluyen inhibidores de la acetilcolinesterasa para mejorar las propiedades cognitivas, así como ansiolíticos y antipsicóticos para controlar los problemas de comportamiento asociados a esta dolencia.

25 El tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer se ha indicado en la patente internacional WO 2003/089434 y la patente internacional WO 2009/102468, que describen compuestos que pertenecen a la familia de los derivados de la imidazo(1, 2-a)pirazin-8-ilamina.

30 Las características patológicas distintivas en el cerebro de los pacientes de EA son ovillos neurofibrilares que se generan por hiperfosforilación de proteína tau y placas amiloides que se forman por agregación de péptido beta-amiloide 1-42 (Abeta 1-42). El Abeta 1-42 forma oligómeros y después fibrillas y por último placas amiloides. Se cree que los oligómeros y las fibrillas son especialmente neurotóxicos y pueden producir la mayor parte del daño neurológico asociado a la EA. Los agentes que evitan la formación de Abeta 1-42 tienen el potencial de ser agentes modificadores de la enfermedad durante el tratamiento de la EA. El Abeta 1-42 se genera de la proteína precursora amiloide (APP, por sus siglas en inglés), constituida por 770 aminoácidos. El N-terminal de Abeta 1-42 se escinde por la beta-secretasa (BACE) y después la gamma-secretasa escinde el extremo C-terminal. Además del Abeta 1-42, la gamma-secretasa también libera Abeta 1-40 que es el producto de escisión predominante, así como Abeta 1-38 y Abeta 1-43. Estas formas de Abeta también pueden agregarse para formar oligómeros y fibrillas. Así, se esperaría que los inhibidores de BACE evitaran la formación de Abeta 1-42 así como Abeta 1-40, Abeta 1-38 y Abeta 1-43 y serían potenciales agentes terapéuticos en el tratamiento de la EA.

Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I):



o un tautómero o una forma estereoisómera del mismo, en el que:

R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C₁₋₃, mono- y polihalo-alquilo C₁₋₃ y cicloalquilo C₃₋₆;

45 R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, mono- y polihalo-alquilo C₁₋₃, homoarilo y heteroarilo;

X^1, X^2, X^3, X^4 son independientemente $C(R^4)$ o N, siempre que no más de dos de los mismos representen N; cada R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} , ciano, alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo-alquiloxi C_{1-3} ;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

5 Ar es homoarilo o heteroarilo;

en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} ;

10 el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} o

una sal de adición o un solvato del mismo.

15 Es ilustrativo de la invención una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada por mezclado de cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. La ilustración de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 Administrar a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria es útil para tratar un trastorno mediado por la enzima beta-secretasa. Dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada a apoplejía, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

25 Una ejemplificación adicional de la invención son los métodos para inhibir la enzima beta-secretasa, que comprende administrar a un individuo con necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos, o las composiciones farmacéuticas, descritos en la presente memoria.

30 Otro ejemplo de la invención es cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria para uso en el tratamiento: (a) enfermedad de Alzheimer, (b) deterioro cognitivo leve, (c) senilidad, (d) demencia, (e) demencia con cuerpos de Lewy, (f) síndrome de Down, (g) demencia asociada a apoplejía, (h) demencia asociada a enfermedad de Parkinson y (i) demencia asociada a beta-amiloide, en un individuo con necesidad de los mismos.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define más adelante y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de fórmula (I) son inhibidores de la enzima beta-secretasa (también conocida como enzima de escisión de sitio beta, BACE, BACE1, Asp2 o memapsin 2) y son útiles en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia asociada a apoplejía, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide, preferiblemente enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve o demencia, más preferiblemente enfermedad de Alzheimer.

40 En una realización de la presente invención, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} , homoarilo y heteroarilo;

45 X^1, X^2, X^3, X^4 son independientemente $C(R^4)$ o N, siempre que no más de dos de los mismos representen N; cada R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} , ciano, alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo-alquiloxi C_{1-3} ;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

50 en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquiloxi C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} ;

el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo,

pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono- y polihalo-alquilo C₁₋₃ o

una sal de adición o un solvato del mismo.

- 5 En una realización de la presente invención, R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃; R³ es alquilo C₁₋₃; X¹, X², X³, X⁴ son independientemente C(R⁴) en la que cada R⁴ se selecciona de hidrógeno y halo; L es un enlace o -N(R⁵)CO-, en el que R⁵ es hidrógeno; Ar es homoarilo o heteroarilo;
- 10 en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₃; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, piridazilo y pirazilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₃ o
- 15 una sal de adición o un solvato del mismo. En otra realización de la presente invención, R¹ y R² son hidrógeno; R³ es metilo; X¹, X², X³, X⁴ son CH o CF; L es un enlace o -N(R⁵)CO-, en el que R⁵ es hidrógeno; Ar es homoarilo o heteroarilo;
- 20 en el que homoarilo es fenilo sustituido con cloro; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazilo, piridazilo y pirimidilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, metilo y metoxi o una sal de adición o un solvato del mismo.
- 25 En otra realización, R¹ y R² se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, mono-, di- y trifluorometilo, cloro, bromo y ciano; R³ es alquilo C₁₋₃ o mono-, di- y trifluorometilo; X¹ y X³ son independientemente CH o CF; X² y X⁴ son CH; L es -N(R⁵)CO-, en el que R⁵ es hidrógeno; Ar es homoarilo o heteroarilo;
- 30 en el que homoarilo es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₃ y alquiloxi C₁₋₃; el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazolilo, oxazolilo e isotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C₁₋₃, alquiloxi C₁₋₃, mono-, di- y trifluorometilo o
- 35 una sal de adición o un solvato del mismo. En otra realización, R¹ es hidrógeno, mono-, di- o trifluorometilo, cloro, bromo o ciano; R² es hidrógeno, cloro, ciano, mono-, di- o trifluorometilo; R³ es metilo, mono- di- o trifluorometilo; X¹ es CF; X², X³, X⁴ son CH;
- 40 L es -N(R⁵)CO-, en el que R⁵ es hidrógeno; Ar es heteroarilo;

en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazilo y pirazolilo, cada uno sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, etoxi, mono-, di- y trifluorometilo o

una sal de adición o un solvato del mismo.

- 5 En otra realización, R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, mono-, di- y trifluorometilo, cloro, bromo y ciano;

R^3 es alquilo C_{1-3} o mono-, di- y trifluorometilo;

X^1 y X^3 son independientemente CH o CF; X^2 y X^4 son CH;

L es $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno;

- 10 Ar es heteroarilo;

en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en 5-cloro-2-piridilo, 5-fluoro-2-piridilo, 5-ciano-2-piridilo, 3,5-dicloro-2-piridilo, 3-fluoro-5-cloro-2-piridilo, 3-fluoro-5-ciano-2-piridilo, 3-cloro-5-ciano-2-piridilo, 5-metoxi-2-pirazilo, 5-etoxi-2-pirazilo, 1-difluorometil-3-pirazolilo, 2-metil-4-oxazolilo, 2,5-dimetil-4-oxazolilo, 2-metil-5-trifluorometil-4-oxazolilo, 3-isotiazolilo o una sal de adición o un solvato del mismo.

- 15 En otra realización, el átomo de carbono sustituido con R^3 tiene la configuración R.

Definiciones

- 20 "Halo" indica flúor, cloro y bromo; "alquilo C_{1-3} " indica un grupo alquilo saturado, lineal o ramificado, con 1, 2 o 3 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, 1-propilo y 2-propilo; "alquilo C_{1-3} " indica un radical éter en el que alquilo C_{1-3} es como se definió anteriormente; "mono- y polihaloalquilo C_{1-3} " indica alquilo C_{1-3} como se definió anteriormente, sustituido con 1, 2, 3 o cuando sea posible con más átomos de halógeno como se definió anteriormente; "mono- y polihaloalquilo C_{1-3} " indica un radical éter en el que mono- y polihaloalquilo C_{1-3} es como se definió anteriormente;

"cicloalquilo C_{3-6} " indica ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

- 25 "cicloalcanodifilo C_{3-6} " indica un radical bivalente tal como ciclopropanodifilo, ciclobutanodifilo, ciclopentanodifilo y ciclohexanodifilo.

El término "individuo" como se usa en la presente memoria, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que es o ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento.

- 30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema de tejido, animal o ser humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, médico u otro terapeuta, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno que se está tratando.

Como se usa en la presente memoria, se desea que el término "composición" incluya un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificada, así como cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

- 35 Se apreciará que algunos de los compuestos según la fórmula (I) y sus sales, hidratos y solvatos de adición pueden contener uno o más centros quirales y existir como formas estereoisómeras.

Anteriormente y de ahora en adelante, el término "compuesto de fórmula (I)" se destina a incluir las sales de adición, los solvatos y los estereoisómeras de los mismos.

- 40 Los términos "estereoisómeros" o "formas estereoquímicamente isómeras", anteriormente o de ahora en adelante, se usan indistintamente.

La invención incluye todos los estereoisómeros del compuesto de Fórmula (I) como un estereoisómero puro o como una mezcla de dos o más estereoisómeros.

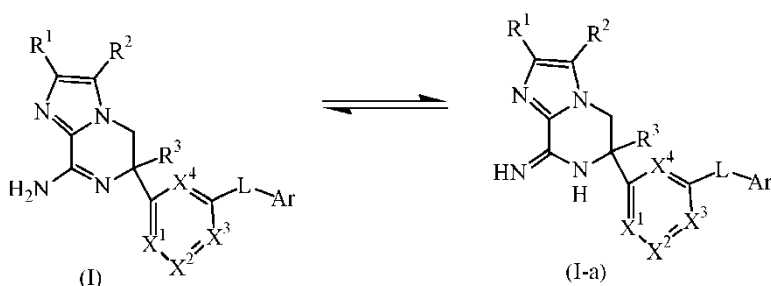
- 45 Los enantiómeros son estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es un racemato o una mezcla racémica. Los diastereómeros (o diastereoisómeros) son estereoisómeros que no son enantiómeros, es decir, no se relacionan como imágenes especulares. Si un compuesto contiene un doble enlace, los sustituyentes pueden estar en la configuración E o la Z. Si un compuesto contiene un grupo cicloalquilo disustituido, los sustituyentes pueden estar en la configuración cis o trans. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros, racematos, isómeros E, isómeros Z, isómeros cis, isómeros trans y mezclas de los mismos.

La configuración absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog. La configuración en un átomo asimétrico se especifica por R o S.

Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta no es conocida pueden designarse por (+) o (-) dependiendo de la dirección en la que roten el plano de la luz polarizada.

- 5 Cuando se identifica un estereoisómero específico, esto significa que dicho estereoisómero es sustancialmente libre, es decir, está asociado a menos del 50%, preferiblemente menos del 20%, más preferiblemente menos del 10%, incluso más preferiblemente menos del 5%, en particular menos del 2% y lo más preferiblemente menos del 1%, de los otros isómeros. Así, cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como (R), esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero (S); cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como E, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero Z; cuando un compuesto de fórmula (I) se especifica por ejemplo como cis, esto significa que el compuesto está sustancialmente exento del isómero trans.

Los compuestos de Fórmula (I) coexisten en un equilibrio dinámico con los tautómeros de Fórmula (I-a).



- 15 Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como formas polimorfas y como tales se pretende que estén incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes y se desea también que estén incluidos dichos solvatos dentro del alcance de esta invención.

- 20 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden ser útiles, sin embargo, en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, en el caso de que los compuestos de la invención soporten un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

- 30 Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, lo siguiente: ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido beta-oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hippúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L- láctico, ácido (±)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L- piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometilsulfónico y ácido undecilénico. Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, dimetiletanolamina, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

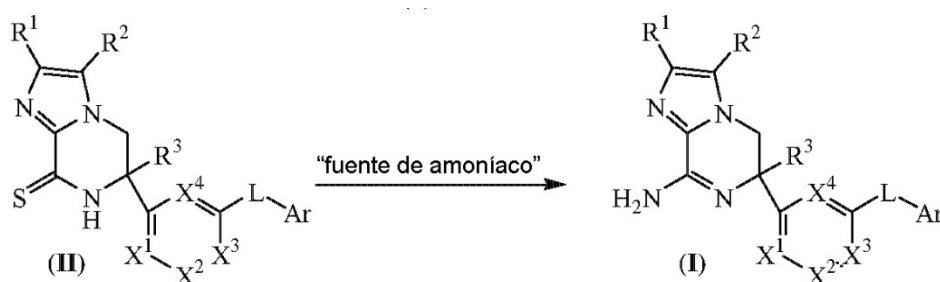
Los nombres de los compuestos de la presente invención se generaron de acuerdo con las reglas de nomenclatura según Chemical Abstracts Service (CAS) usando programas informáticos de Advanced Chemical Development, Inc.,

(ACD/Nombre de producto versión 10.01; Build 15494, 1 de diciembre de 2006) o según las reglas de nomenclatura conforme a la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC, por sus siglas en inglés) usando programas informáticos de Advanced Chemical Development, Inc., (ACD/Nombre de producto versión 10.01.0.14105, octubre de 2006). En el caso de formas tautómeras, se generó el nombre de la forma tautómera representada de la estructura. La otra forma tautómera no representada también está incluida dentro del alcance de la presente invención.

A. Preparación de los compuestos finales

Procedimiento experimental 1

Los compuestos finales según la Fórmula (I), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (II) con una fuente apropiada de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, según el esquema de reacción (1), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, agua o metanol, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60 a 90 °C, por ejemplo durante 6 a 100 horas. En el esquema de reacción (1), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

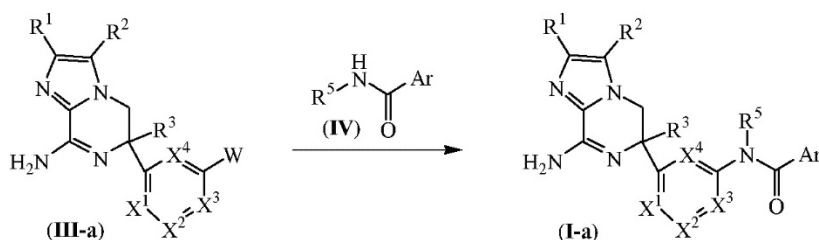


Esquema de reacción 1

15

Procedimiento experimental 2

Los compuestos finales según la Fórmula (I-a) en la que L es -N(R⁵)CO-, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de la Fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (IV) según el esquema de reacción (2), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₃PO₄, un catalizador de cobre tal como, por ejemplo, CuI y una diamina tal como por ejemplo (1*R*, 2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 180 °C, por ejemplo, durante 135 minutos con radiación de microondas. En el esquema de reacción (2), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno.



Esquema de reacción 2

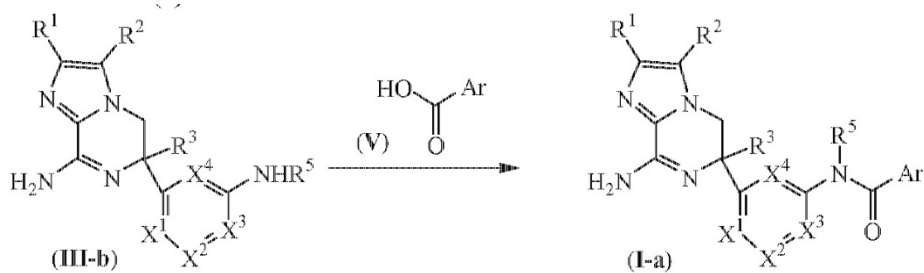
25

Procedimiento experimental 3

Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-b) con un compuesto intermedio de Fórmula (V) según el esquema de reacción (3), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o metanol, opcionalmente en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina y en presencia de un agente de condensación tal como, por ejemplo, hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-aza-benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [HATU, CAS 148893-10-1] o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino [DMTMM, CAS 3945-69-5], en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo durante 2 a 18 horas. En el esquema de reacción (3), todas las variables se

30

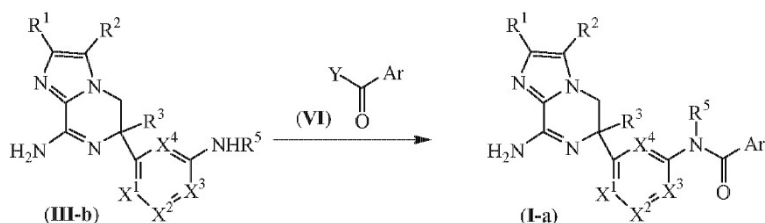
definen como en la Fórmula (I).



Esquema de reacción 3

Procedimiento experimental 4

- 5 Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-b) con un compuesto intermedio de Fórmula (VI) según el esquema de reacción (4), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, piridina, en condiciones térmicas tal como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo durante 2 horas. En el esquema de reacción (4), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) e Y es halógeno.

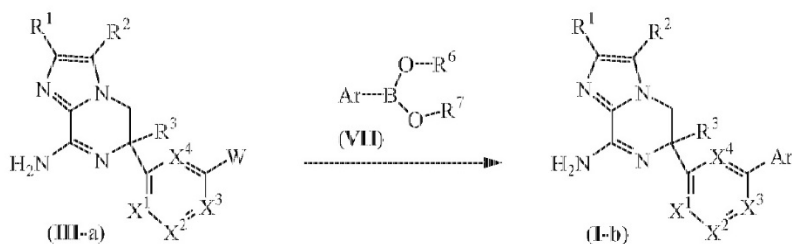


Esquema de reacción 4

10

Procedimiento experimental 5

- 15 Los compuestos finales según la Fórmula (I-b) en la que L es un enlace, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (VII) según el esquema de reacción (5), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/etanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₂CO₃, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [CAS 14221-01-3] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo durante 20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 °C, durante 10 minutos a 30 minutos con radiación de microondas. En el esquema de reacción (5), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno. R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno o alquilo o se pueden tomar juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.
- 20



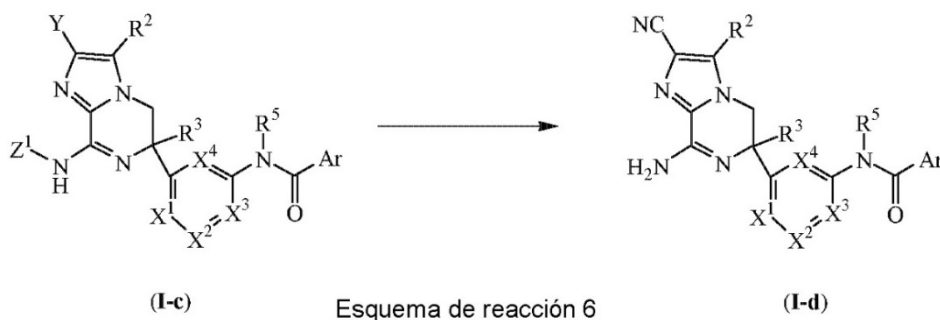
Esquema de reacción 5

- 25 Una serie de compuestos intermedios y materiales de partida en las preparaciones anteriores son compuestos conocidos que pueden prepararse según metodologías conocidas en la técnica para preparar dichos compuestos o similares y algunos compuestos intermedios son nuevos. Se describirá una serie de métodos de preparación de

ahora en adelante con más detalle.

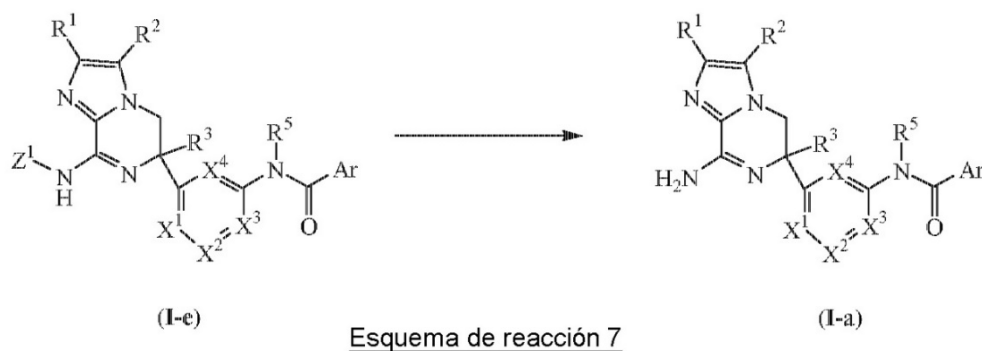
Procedimiento experimental 6

- Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a) en la que R¹ es CN, denominado por la presente un compuesto de Fórmula (I-d), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (I-c), en el que Y es Br o I con cianuro de cinc y cianuro de sodio según el esquema de reacción (6), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, una mezcla de dimetilformamida y tolueno, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 110 °C, por ejemplo durante 16 a 21 horas. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y Z¹ es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, grupo *tert*-butoxicarbonilo.



Procedimiento experimental 7

- Adicionalmente, los compuestos finales según la Fórmula (I-a), pueden prepararse por desprotección de un compuesto intermedio de Fórmula (I-e) con un ácido apropiado tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético, según el esquema de reacción (7), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo durante 30 minutos. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y Z¹ es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, grupo *tert*-butoxicarbonilo.



20 B. Preparación de los compuestos intermedios

Procedimiento experimental 8

- Los compuestos intermedios según la Fórmula (II) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (VIII) con un reactivo donador de azufre adecuado para la síntesis de tioamidas tales como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditiaz-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5] según el esquema de reacción (8), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción, tal como por ejemplo, tetrahidrofurano o tolueno, opcionalmente en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 90 °C, por ejemplo durante 18 horas. En el esquema de reacción (6), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).



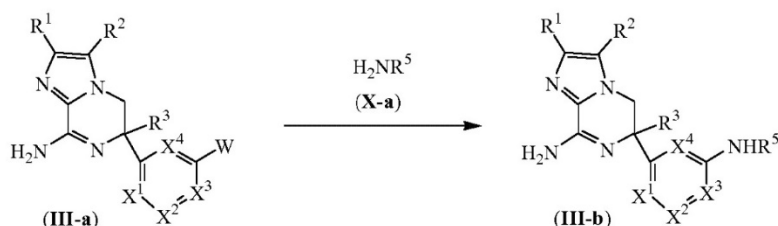
Procedimiento experimental 9

Los compuestos intermedios según la Fórmula (VIII) en la que L es un enlace, denominado por la presente un compuesto intermedio de fórmula (VIII-a) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (IX-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (VII) según el esquema de reacción (9), una reacción que se realiza en una mezcla adecuada de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,4-dioxano/agua, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, Na₂CO₃ acuoso, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) [CAS 14221-01-3] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo durante 20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 150 °C, por ejemplo durante 15 a 30 minutos con radiación de microondas. En el esquema de reacción (7), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno. R⁶ y R⁷ pueden ser hidrógeno o alquilo o se pueden tomar juntos para formar por ejemplo un radical bivalente de fórmula -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- o -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.



15 Procedimiento experimental 10

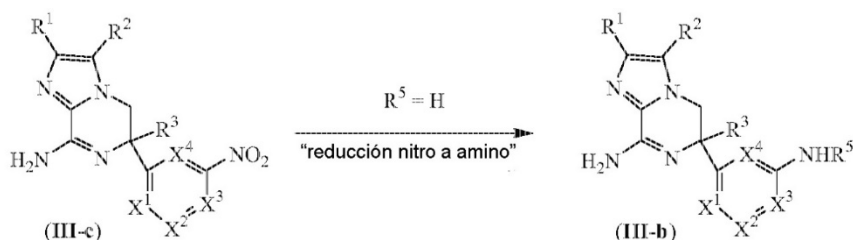
Los compuestos intermedios según la Fórmula (III-b) pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (III-a) siguiendo procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica según el esquema de reacción (10). Dicho acoplamiento puede llevarse a cabo por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (X-a) en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, etanol o mezclas de disolventes inertes tales como, por ejemplo, 1,2-dimetoxietano/agua/etanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, K₃PO₄ o Cs₂CO₃ acuoso, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]-dicloropaldio (II) [CAS 72287-26-4] o diacetato de *trans*-bis(diciclohexilamina)paladio [DAPCy, CAS 628339-96-8] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C, por ejemplo durante 20 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo durante 10 minutos con radiación de microondas. En el esquema de reacción (8), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno. R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁₋₃.



Esquema de reacción 10

Procedimiento experimental 11

Adicionalmente, los compuestos intermedios según la Fórmula (III-b) en la que R^5 es hidrógeno, pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (III-c) siguiendo los procedimientos de reducción nitro a amino conocidos en la técnica según el esquema de reacción (11). Dicha reducción puede llevarse a cabo convenientemente siguiendo los procedimientos de hidrogenación catalítica conocidos en la técnica. Por ejemplo, dicha reducción puede llevarse a cabo por agitación de los agentes reaccionantes en una atmósfera de hidrógeno y en presencia de un catalizador apropiado tal como, por ejemplo, catalizadores de paladio sobre carbón, platino sobre carbón y níquel Raney. Son disolventes adecuados, por ejemplo, agua, alcoholes, por ejemplo, metanol y etanol, ésteres, por ejemplo, acetato de etilo. Para mejorar la velocidad de dicha reacción de reducción puede ser ventajoso mejorar la temperatura y/o la presión de la mezcla de reacción. Puede evitarse la hidrogenación adicional no deseada de ciertos grupos funcionales en los agentes reaccionantes y los productos de reacción por adición de un veneno de catalizador tal como, por ejemplo, tiofeno, a la mezcla de reacción. En el esquema de reacción (11), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).



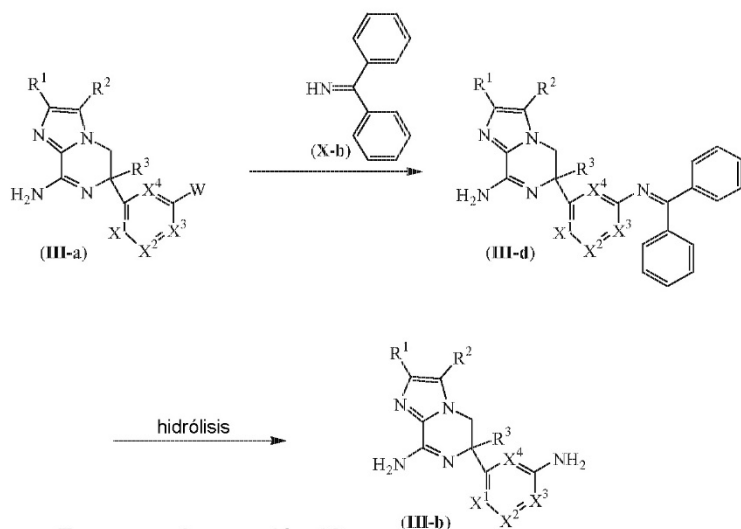
Esquema de reacción 11

15

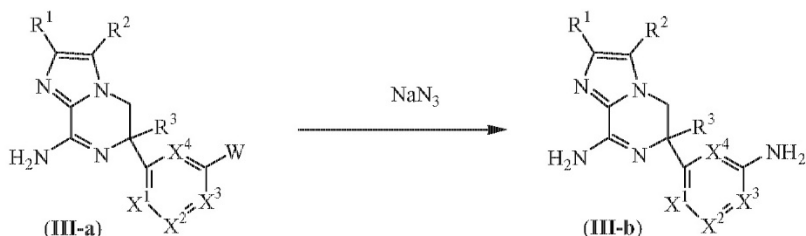
Procedimiento experimental 12

Los compuestos intermedios según la Fórmula (III-b) pueden prepararse a partir del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (III-a) siguiendo procedimientos de acoplamiento de tipo Buchwald-Hartwig conocidos en la técnica entre un compuesto intermedio de fórmula (III-a) y (X-b) para proporcionar un compuesto intermedio de Fórmula (III-d), seguido por hidrólisis de (III-d) para proporcionar (III-a) según el esquema de reacción (12). Dicho acoplamiento de Buchwald-Hartwig puede llevarse a cabo por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (III-a) con un compuesto intermedio de Fórmula (X-b) en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tolueno, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, terc-butóxido de sodio, un catalizador de complejo de Pd tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) $[Pd_2(dba)_3]$, CAS 51364-51-3], un ligando fosfino tal como, por ejemplo, racémico-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo [rac-BINAP, CAS 98327-87-8] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 90 °C, por ejemplo durante 18 horas. La hidrólisis de (III-d) a (III-a) puede llevarse a cabo en condiciones ácidas, por ejemplo, por tratamiento con HCl en 2-propanol a temperatura ambiente durante 1-4 horas. En el esquema de reacción (12), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno. R^5 es difenilmetilideno.

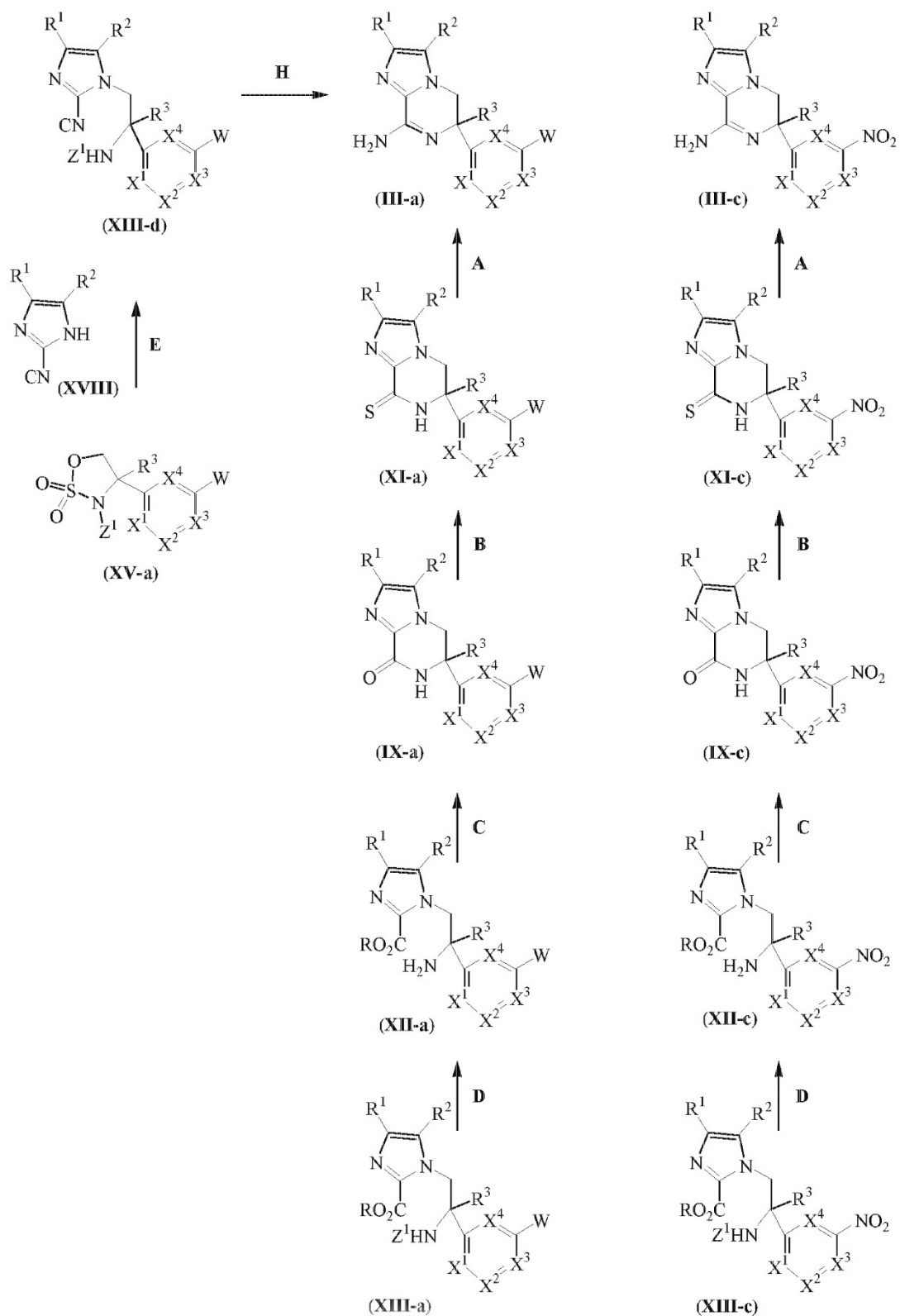
25

Esquema de reacción 12**Procedimiento experimental 13**

Los compuestos intermedios según la Fórmula (III-b) pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (III-a) según el esquema de reacción (13), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido, en presencia de azida de sodio [CAS 26628-22-8], una sal de cobre adecuada tal como, por ejemplo, yoduro de cobre (I) [CAS 7681-65-4], una base adecuada tal como, por ejemplo, Na₂CO₃ y un ligando diamina adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetiletilendiamina [CAS 110-70-3] en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 110 °C, por ejemplo durante 3 a 6 horas. En el esquema de reacción (13), todas las variables se definen como en la Fórmula (I) y W es halógeno.

Esquema de reacción 13**Procedimiento experimental 14**

Los compuestos intermedios de Fórmula (III-a) y (III-c) pueden prepararse en general siguiendo las etapas de reacción mostradas en los esquemas de reacción (14) y (15) a continuación.



Esquema de reacción 14

A: Conversión de tioamida en amidina

B: Conversión de amida en tioamida (tiónación)

C y H: Ciclación**D:** Eliminación de grupos N-protectores Z¹.**E:** Alquilación

5 Los derivados de amidina en el esquema de reacción (14) anterior pueden prepararse de manera conveniente a partir de los correspondientes derivados de tioamida siguiendo procedimientos de conversión de tioamida en amidina conocidos en la técnica (etapa A de reacción). Dicha conversión puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de las tioamidas mencionadas con una fuente de amoníaco tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o amoníaco acuoso, en un disolvente inerte de reacción adecuado tal como, por ejemplo, agua o metanol, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 60 a 90 °C, por ejemplo, durante 6 a 100 horas.

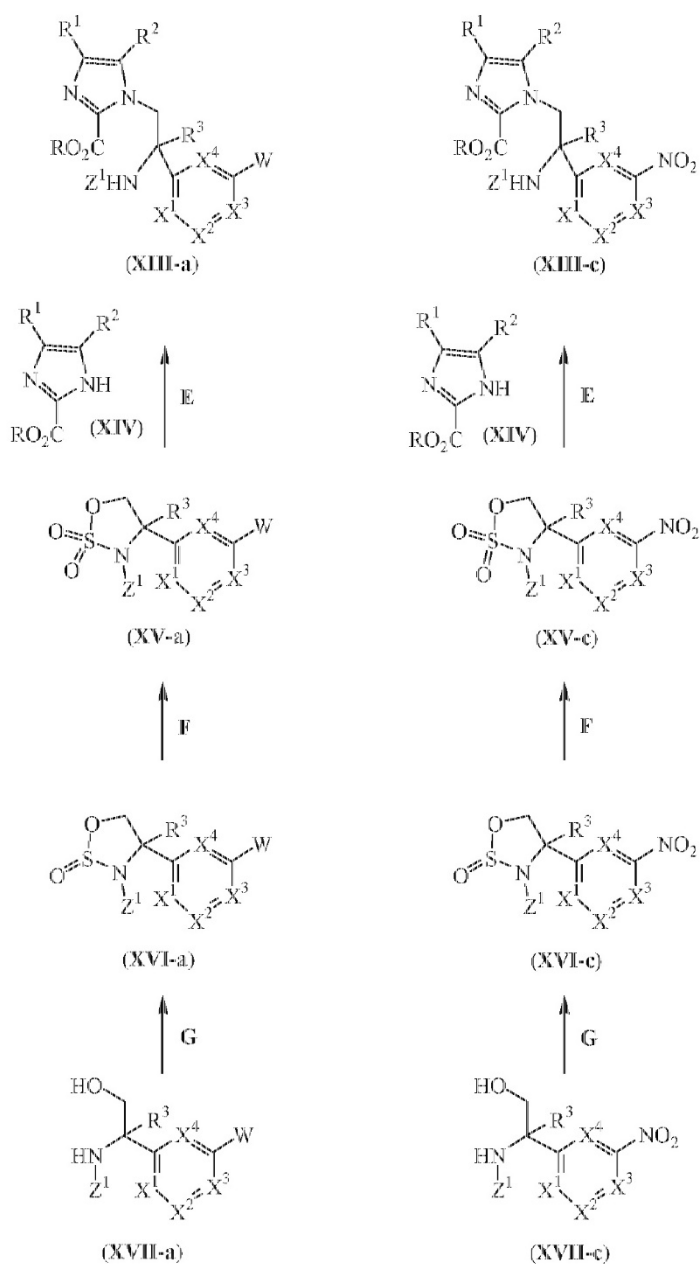
10 Alternativamente, los derivados de amidina en el esquema de reacción (14) anterior pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XIII-d) siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (etapa H de reacción). Dicha ciclación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (XIII-d) con un ácido adecuado, tales como ácido clorhídrico 4 M en dioxano o TFA en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción entre 25°C y 70 °C, por ejemplo, durante 2 a 5 horas.

20 Los derivados de tioamida en el esquema de reacción (14) anterior pueden prepararse a partir de derivados de amida siguiendo procedimientos de tionación conocidos en la técnica (etapa B de reacción). Dicha conversión puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de esas amidinas con un agente de tionación tal como, por ejemplo, pentasulfuro de fósforo o 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano [reactivo de Lawesson, CAS 19172-47-5], en un disolvente inerte de reacción tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, en presencia de una base adecuada como piridina en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 50 a 100 °C, por ejemplo durante 24 horas.

25 Los derivados de amida de Fórmula (IX-a) y (IX-c) en el esquema de reacción (14) anterior pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XII-c) siguiendo procedimientos de ciclación conocidos en la técnica (etapa C de reacción). Dicha ciclación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XII-c) con una base adecuada, tal como metóxido de sodio o carbonato de potasio, en un disolvente de reacción adecuado, tal como por ejemplo metanol, a -80 °C a 100 °C, preferiblemente -15 °C a 60 °C durante 30 minutos a 100 horas, preferiblemente 1 hora a 24 horas.

30 Alternativamente, pueden usarse condiciones estándar para la formación de amida a partir de ésteres, por tratamiento de compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XII-c) con un ácido de Lewis, tal como por ejemplo, trimetilaluminio en un disolvente inerte adecuado, tal como por ejemplo tetrahidrofurano en condiciones térmicas, tales como por ejemplo, calentando la reacción a 120 °C durante 30 minutos, con radiación de microondas.

35 Los compuestos intermedios de Fórmula (XII-a) y (XII-c) en el esquema de reacción (14) anterior pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XIII-a) y (XIII-c) por eliminación del grupo protector Z¹ que se lleva a cabo según procedimientos conocidos en la técnica.



D Esquema de reacción 15

E: Alquilación

F: Oxidación de oxatiazolidina

G: Formación de oxatiazolidina

- 5 Los compuestos intermedios según la Fórmula (XIII-a), (XIII-c) y (XIII-d) en los esquemas de reacción (14) y (15) anteriores pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XV-a) y (XV-c), en las que Z¹ es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, siguiendo procedimientos de alquilación conocidos en la técnica (etapa E de reacción). Dicha alquilación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de XIV o XVIII con los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XV-a) y (XV-c) con una base adecuada tal como, por ejemplo, hidruro de sodio, carbonato de cesio, carbonato de potasio o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o tetrahidrofurano, a baja temperatura tal como, por ejemplo, 0 °C durante 30 minutos y después a una temperatura tal como, por ejemplo, 60 °C a 100 °C durante 24 horas a 100 horas o por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 130 °C, por ejemplo durante 30 minutos a 45 minutos con radiación de microondas.
- 10
- 15

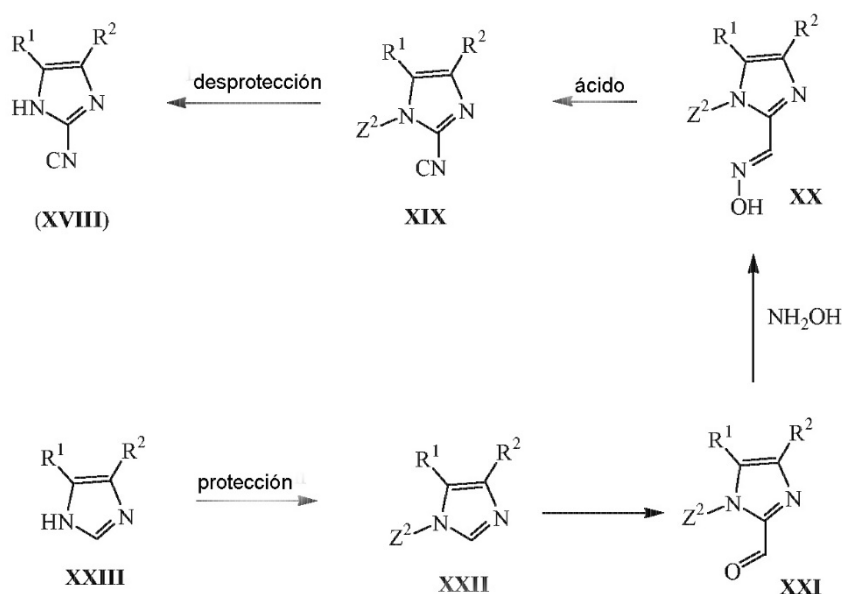
Los compuestos intermedios según la Fórmula (XV-a) y (XV-c) en el esquema de reacción (15) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermedios de Fórmula (XVI-a) y (XVI-c) siguiendo procedimientos de oxidación conocidos en la técnica (etapa F de reacción). Dicha oxidación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento a partir de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XVI-a) y (XVI-c) con un agente oxidante tal como, por ejemplo, peryodato de sodio en un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, acetonitrilo/agua, en presencia de cloruro de rutenio (III) [CAS: 10049-08-8] a una temperatura tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo, durante 2 horas.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XVI-a) y (XVI-c) en el esquema de reacción (15) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermedios de Fórmula (XVII-a) y (XVII-c) siguiendo procedimientos de formación de sulfamido conocidos en la técnica (etapa G de reacción). Dicha transformación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento de los correspondientes compuestos intermedios de Fórmula (XVII-a) y (XVII-c) con cloruro de tionilo, en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, acetonitrilo, a baja temperatura tal como, por ejemplo, -40 °C, por ejemplo durante 30 minutos y después a una temperatura tal como, por ejemplo, 25 °C, por ejemplo durante 24 a 72 horas.

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVII-a) y (XVII-c), en la que Z¹ es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el grupo *tert*-butoxicarbonilo, pueden prepararse en general siguiendo procedimientos de tipo Strecker conocidos en la técnica descritos en la bibliografía.

Procedimiento experimental 16

Los compuestos intermedios de Fórmula (XVIII) pueden prepararse en general siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (16) a continuación.



Los cianoderivados de fórmula (XVIII) en el esquema de reacción (16) anterior pueden prepararse de manera conveniente por desprotección de los compuestos intermedios de Fórmula (XIX) (en la que Z² es un grupo protector de imidazoles tal como, por ejemplo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha desprotección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con fluoruro de tetrabutilamonio, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 65 °C, por ejemplo, durante 4 horas.

Los compuestos intermedios según la fórmula (XIX) en el esquema de reacción (16) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XX) con un ácido adecuado tal como, por ejemplo, anhídrido acético, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 140 °C por ejemplo durante 6 horas.

Los compuestos intermedios según la fórmula (XX) en el esquema de reacción (16) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XXI) con hidrocloreuro de hidroxilamina, en presencia de un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, agua destilada, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 70 °C por ejemplo durante 1 hora.

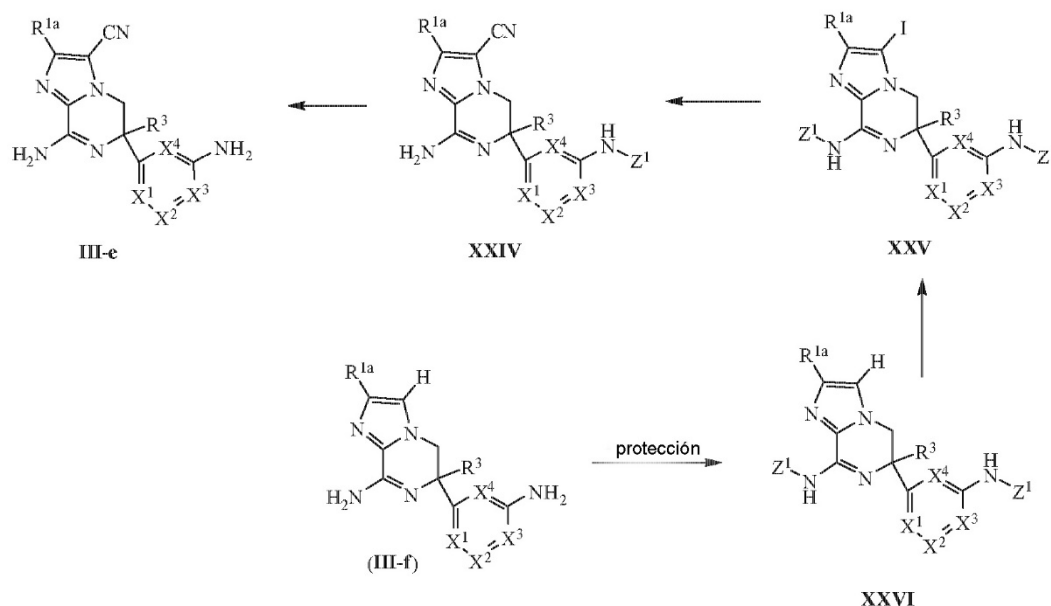
Los compuestos intermedios según la fórmula (XXI) en el esquema de reacción (16) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos intermedios de fórmula (XXII) siguiendo procedimientos de carbonilación conocidos en la técnica. Dicha carbonilación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (XXII) con dimetilformamida, en presencia de una base tal como, por ejemplo, butillitio o litiodiisopropilamida, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ por ejemplo durante 1 a 2 horas.

Los compuestos intermedios según la fórmula (XXII) en el esquema de reacción (16) anterior pueden prepararse por protección de los compuestos intermedios de fórmula (XXIII). Dicha protección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (XXIII) con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ por ejemplo durante 30 minutos.

Los compuestos intermedios según la fórmula (XIII) en el esquema de reacción anterior (16) pueden obtenerse comercialmente.

Procedimiento experimental 17

Los compuestos intermedios de Fórmula (III-b), en la que R^{1A} es H o Cl y R^2 es CN, denominado por la presente como compuesto intermedio de fórmula (III-e), que pueden prepararse en general siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (17) a continuación.



Esquema de reacción 17

Los compuestos intermedios según la Fórmula (III-e) en el esquema de reacción (17) anterior pueden prepararse de manera conveniente por desprotección de los compuestos intermedios de Fórmula (XXIV) (en la que Z^1 es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el *tert*-butoxicarbonilo) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha desprotección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, durante 30 minutos.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XXIV), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXV) con cianuro de cinc y cinc según el esquema de reacción (17), una reacción que se realiza en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como, por ejemplo, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), en presencia de un ligando adecuado tal como, por ejemplo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilacetamida, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo durante 30 minutos con radiación de microondas.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XXV) en el esquema de reacción (17) anterior pueden prepararse de

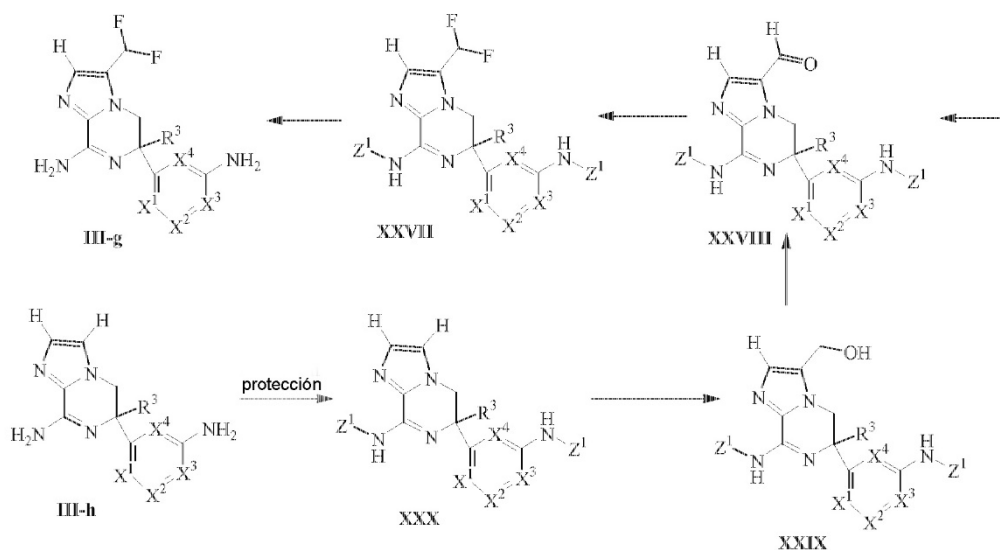
manera conveniente por yodación de los compuestos intermedios de Fórmula (III-f) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha halogenación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con yodo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, *N*-butillitio en un disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo tetrahidrofurano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción a -78 °C, por ejemplo durante 10 minutos.

Los compuestos intermedios según la fórmula (III-f) en el esquema de reacción (17) anterior pueden prepararse por protección de los compuestos intermedios de fórmula (XXVI). Dicha protección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (XXVI) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como, por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C por ejemplo durante 24 horas.

En el esquema de reacción (17), R^{1A} es H, Cl y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I).

Procedimiento experimental 18

Los compuestos intermedios de Fórmula (III-b), en la que R¹ es H, R² es CF₂, denominado por la presente como compuesto intermedio de fórmula (III-g) pueden prepararse en general siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (18) a continuación.



Esquema de reacción 18

Los compuestos intermedios según la Fórmula (III-g) en el esquema de reacción (18) anterior pueden prepararse de manera conveniente por desprotección de los compuestos intermedios de Fórmula (XXVII) (en la que Z¹ es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el *tert*-butoxicarbonilo) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha desprotección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con ácido trifluoroacético, en presencia de un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C, por ejemplo durante 30 minutos.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XXVII), pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXVIII) con trifluoruro de dietilaminoazufre según el esquema de reacción (18), en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a 25 °C por ejemplo durante 16 horas.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XXVIII) en el esquema de reacción (18) anterior pueden prepararse de manera conveniente por oxidación de los compuestos intermedios de Fórmula (XXIX) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha oxidación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con dióxido de manganeso, en un disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 25 °C por ejemplo durante 2 horas.

Los compuestos intermedios según la Fórmula (XXIX) en el esquema de reacción (18) anterior pueden prepararse de manera conveniente por hidroximetilación de los compuestos intermedios de Fórmula (XXX) siguiendo procedimientos conocidos en la técnica. Dicha hidroximetilación puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento con paraformaldehído, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo *N*-butillitio en un

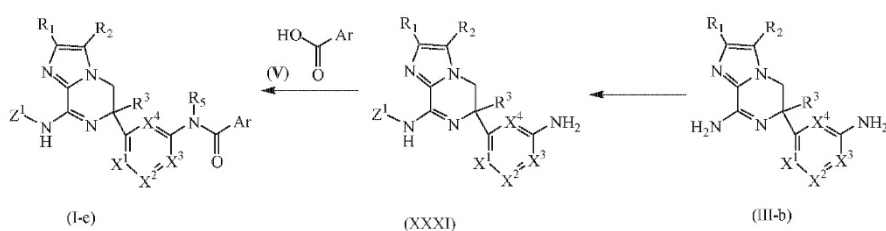
disolvente inerte de reacción, tal como, por ejemplo tetrahidrofurano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, enfriando la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo durante 10 minutos.

- 5 Los compuestos intermedios según la fórmula (XXX) en el esquema de reacción (18) anterior pueden prepararse por protección de los compuestos intermedios de fórmula (III-h). Dicha protección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (III-h) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en presencia de una base tal como, por ejemplo *N,N*-diisopropiletilamina en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ por ejemplo durante 24 horas.

- 10 En el esquema de reacción (18), Z^1 es un grupo protector de aminas tal como, por ejemplo, el *tert*-butoxicarbonilo y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I).

Procedimiento experimental 19

Los compuestos intermedios de Fórmula (I-e) pueden prepararse en general siguiendo las etapas de reacción mostradas en el esquema de reacción (19) a continuación.

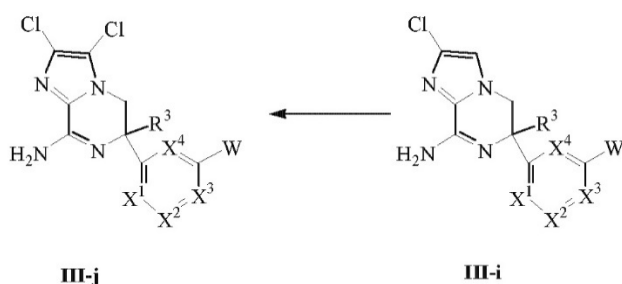


Esquema de reacción 19

- 15 Los compuestos intermedios según la fórmula (XXXI) en el esquema de reacción (19) anterior pueden prepararse por protección de los compuestos intermedios de fórmula (III-b). Dicha protección puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (III-b) con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo, durante 24 horas.
- 20 Los compuestos intermedios según la fórmula (I-e) en el esquema de reacción (19) anterior pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto intermedio de Fórmula (XXXI) con un compuesto intermedio de Fórmula (V) según el esquema de reacción (19), una reacción que se realiza en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano o metanol, en presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, *N,N*-diisopropiletilamina, en presencia de un agente de condensación tal como por ejemplo hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio [HATU, CAS 148893-10-1] o cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino [DMTMM, CAS 3945-69-5], en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, agitando la mezcla de reacción a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, por ejemplo durante 2 a 18 horas. En el esquema de reacción (19), Z^1 es un grupo N-protector adecuado y todas las demás variables se definen como en la Fórmula (I).
- 25

Procedimiento experimental 20

- 30 El compuesto intermedio de Fórmula (III-b), en la que R^1 es Cl, R^2 es Cl, denominado por la presente un compuesto intermedio de fórmula (III-j), pueden prepararse en general siguiendo la etapa de reacción mostrada en el esquema de reacción (20) a continuación.



Esquema de reacción 20

Los compuestos intermedios según la fórmula (III-j) en el esquema de reacción (20) anterior pueden prepararse por

5 cloración de los compuestos intermedios de fórmula (III-i). Dicha cloración puede llevarse a cabo convenientemente por tratamiento del correspondiente compuesto intermedio de Fórmula (III-i) con N-clorosuccinimida en un disolvente inerte de reacción adecuado, tal como, por ejemplo, ácido acético, en condiciones térmicas tales como, por ejemplo, calentando la mezcla de reacción a 80 °C por ejemplo durante 16 horas. En el esquema de reacción (20), todas las variables se definen como en la Fórmula (I).

Farmacología

10 Los compuestos de la presente invención y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos inhiben BACE y por lo tanto pueden ser útiles en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL), senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

La invención se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, una forma estereoisómera del mismo o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso como medicamento.

15 La invención también se refiere a un compuesto según la Fórmula (I) general, una forma estereoisómera del mismo o a la sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para uso en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos seleccionados del grupo que consiste en EA, DCL, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide.

20 La invención también se refiere al uso de un compuesto según la Fórmula (I) general, una forma estereoisómera del mismo o una sal de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente.

25 El compuesto de Fórmula (I) es útil para tratar a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padecen de, o para prevenir, en animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos, que padezcan una cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente. Esto puede conseguirse por la administración, es decir, la administración sistémica o tópica, preferiblemente administración oral, de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), una forma estereoisómera del mismo, una sal de adición o solvato de la misma, farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, incluyendo un ser humano.

30 También puede considerarse administrar el principio activo en un régimen de entre una y cuatro tomas al día. En este caso, los compuestos según la invención se formulan preferiblemente previamente a la administración. Como se describe en la presente memoria a continuación, se preparan formulaciones farmacéuticas adecuadas por procedimientos conocidos usando ingredientes conocidos y fácilmente disponibles.

35 Los compuestos de la presente invención, que pueden ser adecuados para tratar o prevenir la enfermedad de Alzheimer o los síntomas de la misma, pueden administrarse solos o en asociación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. El tratamiento asociado incluye la administración de una formulación de dosis farmacéutica única que contiene un compuesto de Fórmula (I) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosis farmacéutica separada. Por ejemplo, puede administrarse al paciente un compuesto de Fórmula (I) y un agente terapéutico juntos en una composición de dosis oral única tal como un comprimido o cápsula o puede administrarse cada agente en formulaciones de dosis oral separada.

Composiciones farmacéuticas

45 La presente invención también proporciona composiciones para prevenir o tratar enfermedades en las que es beneficiosa la inhibición de la beta-secretasa, tales como la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, demencia asociada a apoplejía, demencia asociada a enfermedad de Parkinson y demencia asociada a beta-amiloide. Comprendiendo dichas composiciones una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la fórmula (I) y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 Aunque es posible administrar solo el principio activo, es preferible presentarlo como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la presente invención, junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. El portador o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la composición y no sea perjudicial para los receptores de los mismos.

55 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de farmacia. Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como principio activo se combina en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, que puede tomar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración. Es

deseable que estas composiciones farmacéuticas estén en forma de dosis unitaria adecuada, preferiblemente, para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral o administración tópica tal como por inhalación, un aerosol nasal, colirios o mediante una crema, gel o champú. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites y alcoholes en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y disoluciones o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Pueden prepararse disoluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprende disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y de glucosa. También pueden preparar suspensiones inyectables en cuyo caso pueden emplearse portadores líquidos o agentes de suspensión apropiados. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no producen efectos perjudiciales significativos en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser útiles en la preparación de las composiciones deseadas. Estas composiciones pueden administrarse de diversas maneras, por ejemplo, como un parche transdérmico, como una *spot-on* o como una pomada.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma de dosis unitaria como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones en la presente memoria se refieren a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los ejemplos de formas de dosis unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, sobrecitos de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y múltiples segregados de los mismos.

La dosis exacta y la frecuencia de administración depende del compuesto particular de fórmula (I) usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y la afección física general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como conocen los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención inmediata.

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica comprenderá de 0,05 a 99 % en peso, preferiblemente de 0,1 a 70 % en peso, más preferiblemente de 0,1 a 50 % en peso del principio activo, y de 1 a 99,95 % en peso, preferiblemente de 30 a 99,9 % en peso, más preferiblemente de 50 a 99,9 % en peso de un portador farmacéuticamente aceptable, estando basados todos los porcentajes en el peso total de la composición.

Los presentes compuestos pueden usarse para administración sistémica tal como administración oral, percutánea o parenteral o administración tópica tal como por inhalación, un aerosol nasal, colirios o por una crema, gel o champú. Los compuestos se administran preferiblemente por vía oral. La dosis exacta y la frecuencia de administración dependen del compuesto particular según la fórmula (I) usada, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, el peso, el sexo, la extensión del trastorno y la afección física general del paciente particular, así como otra medicación que esté tomando el individuo, como conocen los expertos en la materia. Además, es evidente que dicha cantidad diaria eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del individuo tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la invención inmediata.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (I) que puede combinarse con un material portador para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero y el modo de administración particular. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden contener preferiblemente, por ejemplo, entre 0,1 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida es entre 1 mg y aproximadamente 500 mg. Una dosis unitaria más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 300 mg. Una dosis unitaria incluso más preferida es entre 1 mg y aproximadamente 100 mg. Dichas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día, pero preferiblemente 1 o 2 veces al día, de manera que la dosis total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0,001 a aproximadamente 15 mg por kg de peso del individuo por administración. Una dosis preferida es 0,01 a aproximadamente 1,5 mg por kg de peso del individuo por administración y dicho tratamiento puede extenderse durante varias semanas o meses y, en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se esté tratando; el tiempo y la vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se

hayan administrado previamente y la gravedad de la enfermedad particular que esté siguiendo tratamiento, como es conocido para los expertos en el área.

5 Puede ser necesario usar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos como será evidente para los expertos en la materia. Además, cabe señalar que el terapeuta o médico que le esté tratando conocerá cómo y cuándo empezar, interrumpir, ajustar o terminar el tratamiento junto con la respuesta del paciente individual.

Los siguientes ejemplos se destinan a ilustrar el alcance de la presente invención.

Parte experimental

10 De ahora en adelante, el término "p. f." significa punto de fusión, "THF" significa tetrahidrofurano, DIPE es diisopropil éter, "DMF" significa *N,N*-dimetilformamida, "DCM" significa diclorometano, "EtOAc" significa acetato de etilo, "AcOH" significa ácido acético, "MeOH" significa metanol, "EtOH" significa etanol, "rac" significa racémico. SFC es cromatografía de fluidos supercríticos, "PFA" significa perfluoroalcoxi. "DIPEA" significa *N,N*-diisopropiletilamina, "DIPE" significa diisopropil éter, "DMA" significa dimetilacetamida, "DAST" significa trifluoruro de dietilaminoazufre.

15 Se llevó a cabo cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en placas 60 F254 de gel de sílice (Merck) usando disolventes de calidad reactivo. Se realizó cromatografía de columna por desorción súbita automatizada usando cartuchos listos para conectar de Merck, sobre gel de sílice irregular, tamaño de partícula 15-40 μm (columnas de desorción súbita desechables de fase normal) en un sistema SPOT o FLASH de Armen Instrument.

Se realizaron reacciones asistidas por microondas en un reactor de modo único: reactor de microondas Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A. B., en la actualidad Biotage).

20 Se realizaron reacciones de hidrogenación en un hidrogenador de flujo continuo H-CUBE® de ThalesNano Nanotechnology Inc.

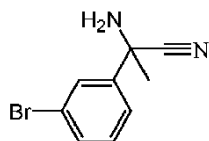
Se llevaron a cabo reacciones de flujo en un dispositivo modular Vapourtec R2+R4 comercialmente disponible con el módulo del reactor frío. Sitio web: <http://www.vapourtec.co.uk>

25 Para compuestos intermedios clave, así como algunos compuestos finales, la configuración absoluta de los centros quirales (indicado como R y/o S) se establecieron por comparación con muestras de configuración conocida o el uso de técnicas analíticas adecuadas para la determinación de la configuración absoluta, tales como VCD (dicroísmo circular vibracional, por sus siglas en inglés) o cristalografía de rayos X. Cuando la configuración absoluta en un centro quiral es desconocida, se designa arbitrariamente *R o *S.

A. Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo A1

30 Preparación de *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo

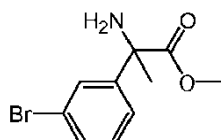


35 Se añadió cianuro de trimetilsililo (20 g, 200 mmol) a una disolución agitada de 3-bromoacetofenona (20 g, 100 mmol) y NH_4Cl (11 g, 200 mmol) en NH_3/MeOH (400 ml). Se agitó la mezcla una temperatura ambiente durante 4 días. Se evaporó el disolvente a vacío y se absorbió el residuo en EtOAc (100 ml). Se separó por filtración el sólido y se evaporó el líquido filtrado a vacío para proporcionar *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo (20 g, 86 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo A2

Preparación de éster metílico del ácido *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico

40

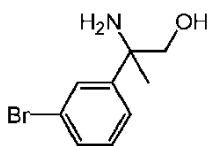


5 Se disolvió *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propionitrilo (20 g, 88,9 mmol) en HCl/MeOH (500 ml) y se calentó para hacer hervir la mezcla durante 4 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron EtOAc (100 ml) y agua (100 ml) y se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 100 ml). Se alcalinizaron las capas acuosas combinadas con disolución acuosa de amoníaco hasta pH 8 y se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar éster metílico del ácido *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico (10,6 g, 46 % de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo A3

Preparación de *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol

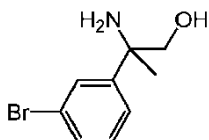
10



15 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1 M en THF; 22 ml, 22 mmol) gota a gota a una disolución agitada de éster metílico del ácido *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propiónico (7,5 g, 29,1 mmol) en THF (200 ml) a -15 °C. Se dejó calentar la mezcla hasta 0 °C durante 1 hora. Se añadió más THF (150 ml) y se añadió Na₂SO₄ sat., gota a gota hasta que no se formó más hidrógeno. Se añadió Na₂SO₄ anhidro y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas, se enjuagó con THF y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol (5,70 g, 85 % de rendimiento) como un aceite.

20

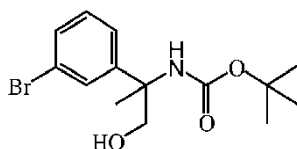
Ejemplo A4

Preparación de (*R*)-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol

25 Se separó una muestra de *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol (15,4 g) en los correspondientes enantiómeros por SFC preparativa en Chiralpak® Daicel AD x 250 mm, fase móvil (CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,2 %) para proporcionar (*R*)-2-amino-2-(3-bromofenil)-propan-1-ol (7,21 g, 40 % de rendimiento).

α_D : -14,9° (589 nm, c = 0,2946 % p/v, MeOH, 20 °C).

Ejemplo A5

30 Preparación de éster terc-butílico del ácido *rac*-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico

35 Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,84 g, 22,16 mmol) en pequeñas porciones a una disolución agitada de *rac*-2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propan-1-ol (1,7 g, 7,39 mmol) en una mezcla de NaHCO₃ sat. (15 ml) y THF (15 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 0 °C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 15 horas. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo/agua y se acidificó a pH 1-2 con KHSO₄. Se separó la capa orgánica y se extrajo además la capa acuosa con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar éster terc-butílico del ácido *rac*-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico (2,36 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según procedimientos sintéticos similares a los descritos en los ejemplos A1-A5:

Ejemplo A6

Preparación de (*R*) [1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo

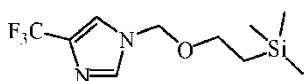


5

A partir de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)etanona.

Ejemplo A7

Preparación de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol

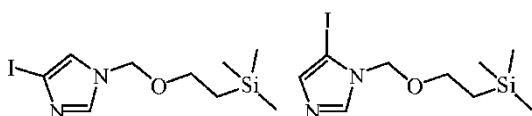


- 10 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 0,4 g, 10 mmol) en pequeñas porciones a una disolución agitada de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (1,15 g, 8,45 mmol) en THF (19 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (1,69 g, 10 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se extrajo el producto con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (2,2 g, 98 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.
- 15

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según procedimientos sintéticos similares a los descritos en los ejemplos A7:

Ejemplo A8

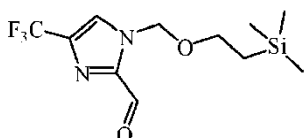
- 20 Preparación de una mezcla de 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol y 5-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol



A partir de 4-yodoimidazol.

Ejemplo A9

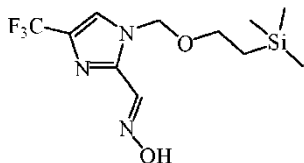
Preparación de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído



- 30 Se añadió *n*-butillitio (1,6 M en hexano; 7,74 ml, 12,4 mmol) gota a gota a una disolución agitada de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (2,75 g, 10,33 mmol) en THF (76,5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 10 minutos y después se añadió DMF (5,74 ml, 74,1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos y a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; DCM en heptano 0/100 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,6 g, 53 % de rendimiento).
- 35

Ejemplo A10

Preparación de oxima del 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído

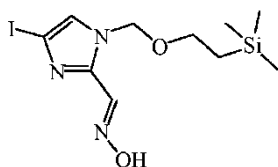


- 5 Se añadió Na_2CO_3 (0,54 g, 5,1 mmol) a una disolución agitada de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,5 g, 5,1 mmol) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,71 g, 10,2 mmol) en agua destilada (10,2 ml). Se agitó la mezcla a 70 °C durante 1 hora y después de enfriar se formó un precipitado, se filtró y se lavó con agua adicional para proporcionar oxima del 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,5 g, 95 % de rendimiento).

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A10:

10 Ejemplo A11

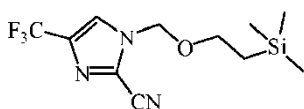
Preparación de oxima del 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído



- 15 A partir de 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído.

Ejemplo A12

Preparación de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo

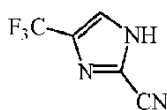


- 20 Se agitó una disolución de oxima del 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (1,4 g, 4,53 mmol) en anhídrido acético (16,7 ml, 176,23 mmol) a 140 °C durante 6 horas. Se concentró el disolvente a vacío y se absorbió el residuo en EtOAc y se lavó con Na_2CO_3 (sat.). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo (1,15 g, 87 % de rendimiento). Se usó el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

25

Ejemplo A13

Preparación de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo



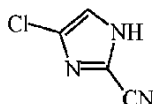
- 30 Se agitó una disolución de 4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbonitrilo (1,15 g, 3,95 mmol) en fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF; 25,6 ml, 25,6 mmol) en un tubo sellado a 65 °C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se trató con una disolución tamponado de $\text{K}_2\text{HPO}_4/\text{KH}_2\text{PO}_4$. Se separó la capa orgánica y se lavó la fase acuosa con EtOAc adicional. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción

súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 2/98 y después MeOH en DCM 0/100 a 1/99). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo (0,26 g, 41 % de rendimiento).

- 5 Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según procedimientos sintéticos similares a los descritos en los ejemplos A7-A13:

Ejemplo A14

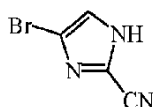
Preparación de 4-cloro-1H-imidazol-2-carbonitrilo



- 10 A partir de 4-(cloro)-1H-imidazol.

Ejemplo A15

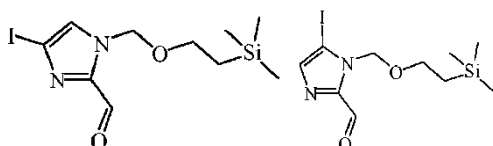
Preparación de 4-bromo-1H-imidazol-2-carbonitrilo



A partir de 4-(bromo)-1H-imidazol.

- 15 Ejemplo A16

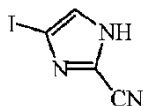
Preparación de una mezcla de 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído y 5-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído



- 20 Se añadió diisopropilamida de litio (1,8 M; 57,6 ml, 103,6 mmol) gota a gota a una disolución agitada de una mezcla de 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol y 5-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (28 g, 86,4 mmol) en THF (640 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 20 minutos y se añadió después DMF (48 ml, 620 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 minutos y a 0 °C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar una mezcla de 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído y 5-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (45 g, rendimiento cuantitativo).

Ejemplo A17

Preparación de 4-yodo-1H-imidazol-2-carbonitrilo



- 30 Se agitó para hacer hervir a reflujo una disolución de oxima del 4-yodo-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-carbaldehído (20 g, 54,5 mmol) en fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF; 200,5 ml, 2,12 mol) durante 6 horas. Se evaporó la mezcla a vacío y se absorbió el residuo en EtOAc y se lavó con Na₂CO₃ sat. Se secaron las capas orgánicas (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en anhídrido acético y se agitó a 65 °C durante 4 horas. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se trató con una disolución tamponada de K₂HPO₄/KH₂PO₄. Se separó la capa orgánica y se lavó la fase acuosa con EtOAc adicional. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-yodo-1H-imidazol-2-carbonitrilo (3 g, 25 % de rendimiento).

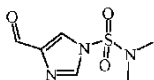
Ejemplo A18

Preparación de 1H-imidazol-2-carbonitrilo



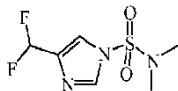
- 5 Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (7,96 g, 110 mmol) en pequeñas porciones a una suspensión agitada de 2-imidazolcarboxaldehído (10 g, 100 mmol) en piridina (27,85 ml) a -5 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se calentó la mezcla a 80 °C y se añadió anhídrido acético (18,7 ml, 200 mmol) gota a gota durante 40 minutos para mantener la temperatura por debajo de 110 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 45 minutos y después se enfrió a 5 °C y se alcalinizó a pH 8 con NaOH (25 %).
- 10 Se diluyó la mezcla con EtOAc, se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se diluyó el producto bruto con DCM y se agitó durante 18 horas. Se filtró el sólido y se secó a vacío para proporcionar 1H-imidazol-2-carbonitrilo (7,5 g, 77 % de rendimiento) que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.

Ejemplo A19

Preparación de 4-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

- 15 Se añadió 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (21 g, 187,33 mmol) y cloruro de dimetilsulfamoilo (18,4 ml, 171,72 mmol) a una suspensión agitada de 1H-imidazol-4-carbaldehído (15 g, 156,11 mmol) en acetonitrilo (300 ml) a 0 °C. Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (27,2 g, 86 % de rendimiento) como un sólido crema.
- 20

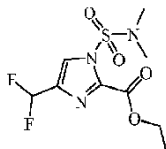
Ejemplo A20

Preparación de 4-(difluorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida

- 25 Se secó el sistema colector (bombas, válvulas, tubo de PFA y serpentín del reactor) de una unidad Vapourtec R2+R4 con alcohol isopropílico (2 ml/minuto, 15 min) y THF anhidro (0,5 ml/minuto, 20 min). Se cargó una disolución de 4-formil-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (0,5 g, 2,46 mmol) en DCM en un bucle de muestra (10 ml) en una Vapourtec R2+R4. Se cargó una disolución de trifluoruro de dietilaminoazufre (0,65 ml, 4,92 mmol) en DCM en un segundo bucle de muestra (10 ml). Se conectaron los dos bucles de muestra en línea en corrientes de DCM, cada uno fluyendo a 0,110 ml/minuto y se mezclaron en el reactor a 80 °C. Después se maduró la mezcla en el reactor usando el serpentín de 10 ml. Se recogió después la salida del serpentín directamente sobre CaCO₃. Se filtró la disolución por tierra de diatomeas y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(difluorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (0,41 g, 73 % de rendimiento) como un sólido pardo pálido.
- 30
- 35

Ejemplo A21

Preparación de 4-(difluorometil)-1-(dimetilsulfamoil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



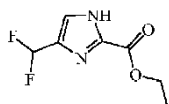
- 40 Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1 M en THF; 7,66 ml, 7,66 mmol) gota a gota a una disolución agitada de 4-(difluorometil)-*N,N*-dimetil-1H-imidazol-1-sulfonamida (1,5 g, 6,66 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora y se añadió cianoformiato de etilo (0,76 g, 7,66 mmol) en THF (7 ml). Se agitó la mezcla a -78 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 2

horas. Se diluyó la mezcla con NH_4Cl sat. y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 60/40). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(difluorometil)-1-(dimetilsulfamilo)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (1,3 g, 66 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

5

Ejemplo A22

Preparación de 4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

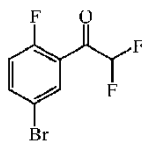


- 10 Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano; 35 ml, 140 mmol) a 4-(difluorometil)-1-(dimetilsulfamilo)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (5,55 g, 18,67 mmol). Se agitó la mezcla a 50 °C durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. Se diluyó el residuo con NaHCO_3 (sat.) y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (2,98 g, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15

Ejemplo A23

Preparación de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetanol

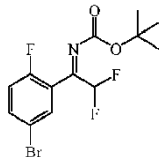


- 20 Se añadió *n*-butilitio (2,5 M en hexano; 20,03 ml, 50,07 mmol) a una disolución agitada de diisopropilamina (7,02 ml, 50,07 mmol) en THF (125,4 ml) a -70 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -70 °C durante 30 minutos y se añadió después 4-bromofluorobenceno (5 ml, 45,51 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -70 °C antes de que se añadiera difluoroacetato de etilo (5,74 ml, 54,62 mmol). Se agitó la mezcla a -70 °C durante 1 hora y se diluyó después con NH_4Cl (sat.) y se extrajo con dietil éter. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; DCM en heptano 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetanol (9,3 g, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido que solidificó en reposo.

25

Ejemplo A24

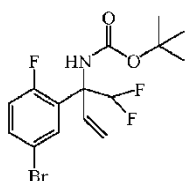
- 30 Preparación de [(1Z)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetilideno]carbamato de *tert*-butilo



- 35 Se añadió *N*-*boc*-imino-(trifenil)fosforano (15,26 g, 40,43 mmol) a una disolución agitada de 1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetanol (9,3 g, 36,76 mmol) en tolueno (93 ml). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se absorbió el residuo en heptano. Se separó por filtración el sólido y se evaporó el líquido filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en heptano 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar [(1Z)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetilideno]carbamato de *tert*-butilo (8,7 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

Ejemplo A25

- 40 Preparación de *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-(difluorometil)prop-2-en-1-il]carbamato de *tert*-butilo

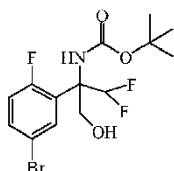


Se añadió bromuro de vinilmagnesio (1 M en THF; 4 ml, 4 mmol) a una disolución agitada de [(1Z)-1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoroetilideno]carbamato de *terc*-butilo (0,94 g, 2,67 mmol) en THF (8,9 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 18 horas.

5 Se diluyó la mezcla con NH₄Cl sat. y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-(difluorometil)prop-2-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (1 g, 99 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

10 Ejemplo A26

Preparación de *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(hidroximetil)etil]carbamato de *terc*-butilo



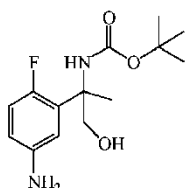
A una disolución de *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-1-(difluorometil)prop-2-en-1-il]carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 7,9 mmol) en una mezcla de DCM (50 ml) y MeOH (112 ml) a -78 °C, se introdujo ozono mientras persistía el color azul (30 minutos). Se retiró el exceso de ozono por burbujeo por gas oxígeno durante 10 minutos. Después, se añadió borohidruro de sodio (0,89 g, 23,7 mmol) y se dejó que la mezcla alcanzara 0 °C. Después de agitar 30 minutos, se vertió la mezcla sobre HCl (1 N) y se extrajo con dietil éter. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(hidroximetil)etil]carbamato de *terc*-butilo (2,99 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco.

15

20

Ejemplo A27

Preparación de (*R*)-[1-(5-amino-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo



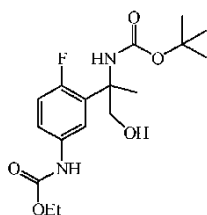
Se añadió dimetilsulfóxido (279,5 ml) a una mezcla de (*R*) [1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo (6,8 g, 19,5 mmol), azida de sodio (3,17 g, 48,8 mmol), yoduro de cobre (I) (4,65 g, 24,4 mmol) y Na₂CO₃ (4,14 g, 39,1 mmol). Se desgaseó la mezcla con nitrógeno durante unos minutos y después se añadió *N,N'*-dimetiletilendiamina (3,68 ml, 34,2 mmol) y se agitó la mezcla a 90 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se lavó con agua. Se diluyó el líquido filtrado con EtOAc y agua y se acidificó cuidadosamente con HCl 1 M. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con EtOAc adicional. Se alcalinizó la fase acuosa con NH₃ en agua y después se lavó con EtOAc. Se secaron las capas orgánicas combinadas (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-[1-(5-amino-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 49 % de rendimiento).

25

30

35 Ejemplo A28

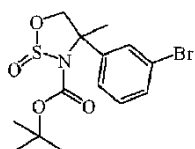
Preparación de (*R*)-(3-{1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-1-metiletil}-4-fluorofenil)carbamato de etilo



- 5 Se añadió cloroformiato de etilo (1 ml, 10,5 mmol) a una mezcla de (*R*)-[1-(5-amino-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo (2,7 g, 9,5 mmol) en NaHCO₃ sat. (60 ml) y THF (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Después, se diluyó la mezcla con EtOAc, se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-[3-{1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-1-metiletil}-4-fluorofenil]carbamato de etilo (3,1 g, 92 % de rendimiento). Se usó el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

Ejemplo A29

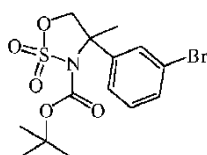
- 10 Preparación de *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2-óxido



- 15 Se añadió una disolución de éster *tert*-butílico del ácido *rac*-[1-(3-bromo-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-carbámico (7,2 g, 21,8 mmol) en acetonitrilo seco (40 ml) gota a gota a una disolución agitada de cloruro de tionilo (3,98 ml, 54,51 mmol) en acetonitrilo seco ((114 ml), se enfrió a -40 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -40 °C antes de que se añadiera piridina (8,78 ml, 109,02 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 64 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió EtOAc al residuo. Se separó por filtración el sólido y se concentró el líquido filtrado a vacío. Se trató el residuo con dietil éter. Se filtraron los sólidos y se concentró el líquido filtrado a vacío para proporcionar *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1,1,3]oxatiazolidin-2-óxido (7,09 g, 86 % de rendimiento) como un aceite que se usó en la siguiente reacción sin más purificación.
- 20

Ejemplo A30

Preparación de *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2,2-dióxido

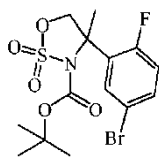


- 25 Se añadió cloruro de rutenio (III) (39 mg, 0,19 mmol) a una disolución de *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2-óxido (7 g, 18,6 mmol) en acetonitrilo /agua (1:1) (200 ml) a 0 °C, seguido por la adición de peryodato de sodio (5,97 g, 27,91 mmol). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se lavó con EtOAc (50 ml). Se añadió agua (50 ml) y EtOAc (100 ml) al líquido filtrado. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2,2-dióxido (6,66 g, 91 % de rendimiento) como un sólido blanco.
- 30

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según procedimientos sintéticos similares descritos en los ejemplos A29-A30:

Ejemplo A31

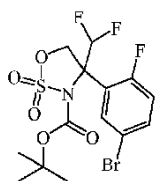
- 35 Preparación de 2,2-dióxido de (*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-hidroxi-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo A32

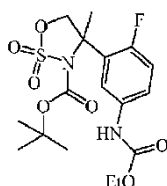
- 5 Preparación de 2,2-dióxido de *rac*-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(difluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A partir de *rac*-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,2-difluoro-1-(hidroximetil)-etil]carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo A33

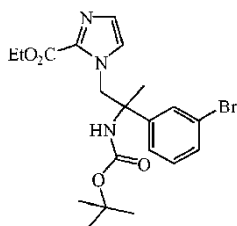
- 10 Preparación de 2,2-dióxido de (*R*)-4-{5-[(etoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-(3-[1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-hidroxi-1-metiletil]-4-fluorofenil)carbamato de etilo.

Ejemplo A34

- 15 Preparación de éster etílico del ácido *rac*-1-[1-(3-bromo-fenil)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil]-1H-imidazol-2-carboxílico

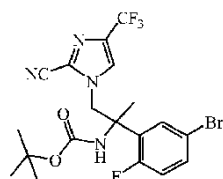


- 20 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (199 mg, 4,97 mmol) a una disolución de imidazol-2-carboxilato de etilo (697 mg, 4,97 mmol) en DMF (33 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió *rac*-[3-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-(3-bromo-fenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2,2-dióxido (1,95 g, 4,97 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 64 horas. Se añadió agua y se extrajo el producto con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó, se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice : MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar éster etílico del ácido *rac*-1-[1-(3-bromo-fenil)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,19 g, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro.
- 25

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A34:

Ejemplo A35

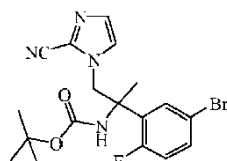
Preparación de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-[2-ciano-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo



A partir de 2,2-dióxido de (*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo y 4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo A36

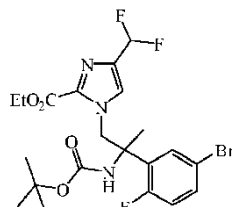
5 Preparación de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo



Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (7,28 ml, 48,75 mmol) a una disolución agitada de 2,2-dióxido de (*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 24,4 mmol) y 1H-imidazol-2-carbonitrilo (2,61 g, 28,03 mmol) en acetonitrilo (80 ml). Se agitó la mezcla a 90 °C durante 18 horas y se diluyó después con HCl (1 M) y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo (10 g, 97 % de rendimiento) como un sólido pegajoso.

15 Ejemplo A37

Preparación de (*R*)-1-[2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil]-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

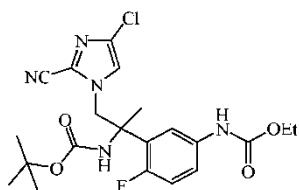


Se añadió 4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,5 g, 2,63 mmol) a una disolución agitada de 2,2-dióxido de (*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,03 g, 2,5 mmol) y K₂CO₃ (0,36 g, 2,63 mmol) en DMF (10,5 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas y después se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con ácido cítrico (sat.) y EtOAc. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; DCM). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar 1-[(*R*)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]propil]-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,66 g, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A37:

30 Ejemplo A38

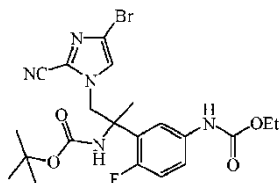
Preparación de (*R*)-{3-[1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-4-fluorofenil}carbamato de etilo



A partir de 2,2-dióxido de (*R*)-4-{5-[(etoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo y 4-cloro-1H-imidazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo A39

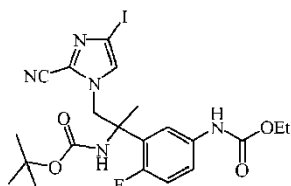
- 5 Preparación de (*R*)-{3-[1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-bromo-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-4-fluorofenil} carbamato de etilo



A partir de 2,2-dióxido de (*R*)-4-{5-[(etoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo y 4-bromo-1H-imidazol-2-carbonitrilo.

10 Ejemplo A40

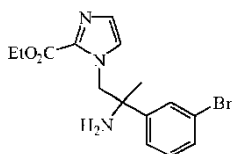
Preparación de (*R*)-{3-[1-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-(2-ciano-4-yodo-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-4-fluorofenil} carbamato de etilo



- 15 A partir de 2,2-dióxido de (*R*)-4-{5-[(etoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo y 4-yodo-1H-imidazol-2-carbonitrilo.

Ejemplo A41

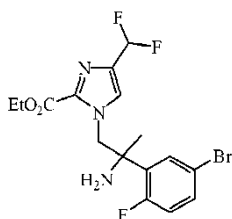
Preparación de éster etílico del ácido *rac*-1-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico



- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (5,9 ml) a una disolución de éster etílico del ácido *rac*-1-[1-(3-bromo-fenil)1-*tert*-butoxicarbonilamino-etil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,18 g, 2,61 mmol) en DCM (59 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la reacción a vacío para proporcionar éster etílico del ácido *rac*-1-[2-amino-2-(3-bromofenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,49 g, 92 % de rendimiento) como un aceite. Se usó el producto en la siguiente etapa sin más purificación.

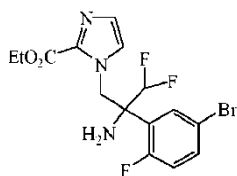
Ejemplo A42

- 25 Preparación de 1-[(*R*)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil]-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



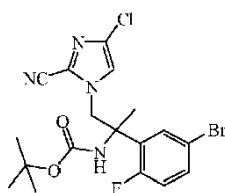
5 Se añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano; 3,4 ml, 13,5 mmol) a 1-((*R*)-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]propil)-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,62 g, 1,19 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío. Se diluyó el residuo con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar 1-[(*R*)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil]-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (0,5 g, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo A43

Preparación de *rac*-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo

10 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (3,35 ml, 22,4 mmol) a una disolución agitada de 2,2-dióxido de *rac*-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-(difluorometil)-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (5 g, 11,2 mmol) e imidazol-2-carboxilato de etilo (2,36 g, 16,8 mmol) en tolueno (50 ml). Se agitó la mezcla a 60 °C durante 18 horas y después se concentró el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo en THF (50 ml), se trató con HCl (1 N) y se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar un residuo que se disolvió en HCl 4 M en dioxano (28 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar *rac*-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3,95 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. Se usó el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

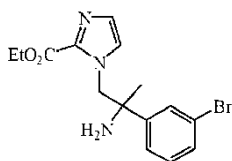
Ejemplo A44

Preparación de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo

25 Se añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (10,3 ml, 68,8 mmol) a una disolución agitada de 2,2-dióxido de (*R*)-4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (28,24 g, 34,41 mmol) y 4-cloro-1H-imidazol-2-carbonitrilo (7,9 g, 61,94 mmol) en acetonitrilo (203 ml). Se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas y se diluyó después con DCM y se lavó con HCl (1 N). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *tert*-butilo (15,5 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A45

Preparación de éster etílico del ácido (*R*)-1-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico

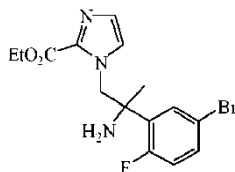


- 5 Se añadió carbonato de cesio (4,98 g, 15,3 mmol) a una mezcla de imidazol-2-carboxilato de etilo (1,39 g, 9,94 mmol) y (R)-[3-(terc-butiloxicarbonil)-4-(3-bromofenil)-4-metil-[1.1.3]oxatiazolidin-2,2-dióxido (3 g, 7,65 mmol) en acetonitrilo seco (36 ml). Se agitó la mezcla a 130 °C durante 45 minutos con radiación de microondas. Después se añadió NH₄Cl (sat.) y se extrajo el producto con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Después se añadió HCl (4 M en dioxano) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró el disolvente a vacío y se suspendió el residuo en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice : EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar éster etílico del ácido (R)-1-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,46 g, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A45:

Ejemplo A46

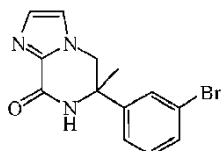
Preparación de (R)-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo



- 15 A partir de 2,2-dióxido de (R)- 4-(5-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,2,3-oxatiazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo.

Ejemplo A47

Preparación de rac-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona

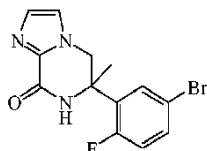


- 20 Se calentó una disolución de éster etílico del ácido rac-1-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,4 g, 3 mmol) en etanol (10 ml) a 90 °C durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se trató con NaHCO₃ sat. y se extrajo el producto con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona (0,6 g, 65 % de rendimiento) como un sólido blanco.

- 25 Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A47:

Ejemplo A48

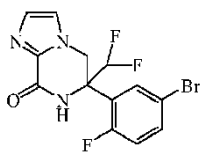
Preparación de (R)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



A partir de (R)-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo.

- 30 Ejemplo A49

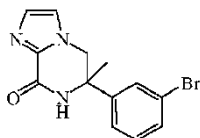
Preparación de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



- 5 Se añadió trimetilaluminio 2 M en tolueno (10,6 ml, 21,1 mmol) a una disolución agitada de *rac*-1-[2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)-3,3-difluoropropil]-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3,9 g, 9,6 mmol) en THF (39 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a 120 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con Na₂CO₃ (sat.) a 0 °C y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (3 g, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A50

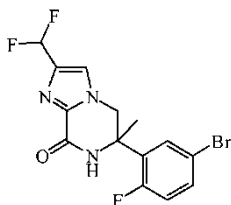
- 10 Preparación de (*R*)-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona



- 15 Se añadió metóxido de sodio (25 % en MeOH) (1,9 ml, 8,29 mmol) a una disolución de éster etílico del ácido (*R*)-1-[2-amino-2-(3-bromo-fenil)-propil]-1H-imidazol-2-carboxílico (1,46 g, 4,15 mmol) en MeOH (5 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 55 °C durante 18 h. Se concentró la reacción a vacío, se trató con NH₄Cl sat. y se extrajo el producto con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona (1,2 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo A51

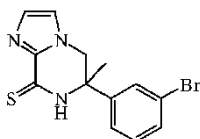
- 20 Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona



- 25 Se añadió K₂CO₃ (1,32 g, 13,42 mmol) a una disolución agitada de 1-[(*R*)-2-amino-2-(5-bromo-2-fluorofenil)propil]-4-(difluorometil)-1H-imidazol-2-carboxilato de etilo (3,6 g, 7,45 mmol) en EtOH (51,1 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 4 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se trató con NH₄Cl (sat.) y se extrajo el producto con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona (2,89 g, 100 % de rendimiento) como una espuma blanca. Se usó el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

Ejemplo A52

Preparación de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-tiona



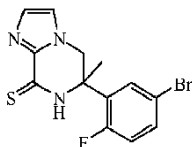
- 30 Se añadió pentasulfuro de fósforo (0,65 g, 2,94 mmol) a una disolución de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ona (0,6 g, 1,96 mmol) en piridina (7 ml) y se calentó la mezcla a 95 °C durante 18 horas. Se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-tiona (0,49 g, 78 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

- 35

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A52:

Ejemplo A53

Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tiona

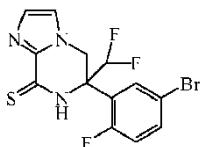


5

A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona.

Ejemplo A54

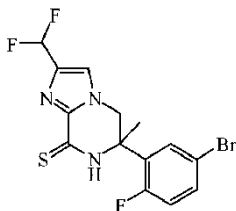
Preparación de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tiona



10 A partir de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona.

Ejemplo A55

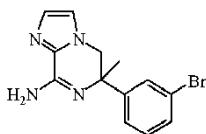
Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tiona



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-ona.

15 Ejemplo A56

Preparación de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



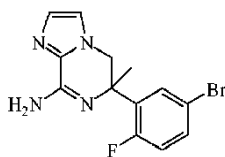
20 Se añadió una disolución acuosa de amoníaco al 32 % (3,2 ml, 54,7 mmol) a una mezcla agitada de (*rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-6,7-dihidro-5H-imidazo[1,2-a]pirazin-8-tiona (0,49 g, 1,52 mmol) en una disolución 7 N de amoníaco en MeOH (3,3 ml, 22,8 mmol) en un tubo sellado. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 96 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con agua y Na₂CO₃ (acuosa sat.) y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 2/98 a 3/97 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar

25 *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,44g, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A56:

Ejemplo A57

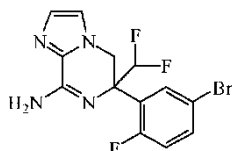
Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tione.

Ejemplo A58

Preparación de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



5

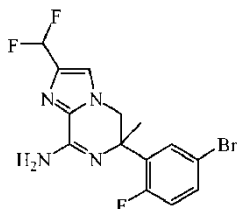
Se añadió cloruro de amonio (0,91 g, 17 mmol) a una disolución agitada de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tione (1,6 g, 4,25 mmol) en una disolución 7 N de amoníaco en MeOH (32 ml, 63,8 mmol) en un tubo sellado. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 18 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en DCM y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,5 g, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco.

10

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A58:

15 Ejemplo A59

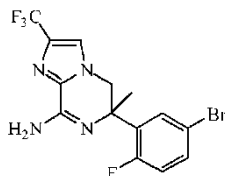
Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-6,7-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8(5H)-tione.

Ejemplo A60

20 Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



25

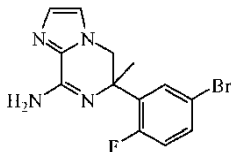
Se agitó una disolución de (*R*)-{1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-[2-ciano-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il]-1-metiletil}carbamato de *tert*-butilo (2,95 g, 6 mmol) en HCl 4 M en dioxano (50 ml) a 70 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en DCM y se lavó con Na₂CO₃ (sat.). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 1/99). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,5 g, 64 % de rendimiento).

30

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A60:

Ejemplo A61

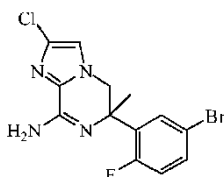
Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo A62

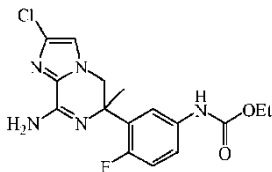
5 Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-[1-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]carbamato de *terc*-butilo.

Ejemplo A63

Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de etilo

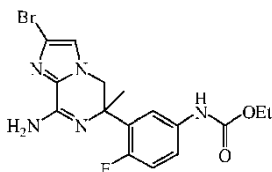


10

A partir de (*R*)-{3-[1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(4-cloro-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-4-fluorofenil}carbamato de etilo.

Ejemplo A64

Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-2-bromo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de etilo

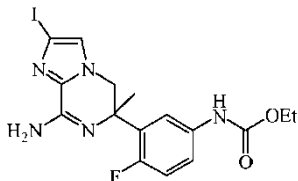


15

A partir de (*R*)-{3-[2-(4-bromo-2-ciano-1H-imidazol-1-il)-1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1-metiletil]-4-fluorofenil}carbamato de etilo.

Ejemplo A65

Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de etilo

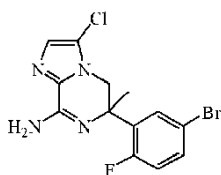


20

A partir de (*R*)-{3-[1-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-(2-ciano-4-yodo-1H-imidazol-1-il)-1-metiletil]-4-fluorofenil}carbamato de etilo.

Ejemplo A66

Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

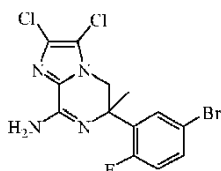


- 5 Se añadió *N*-clorosuccinimida (0,123 g, 0,92 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,27 g, 0,84 mmol) en acético ácido (6,23 ml). Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 horas y se diluyó después con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,18 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A66:

10 Ejemplo A67

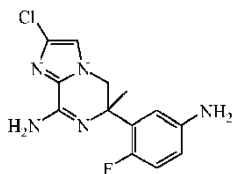
Preparación de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A68

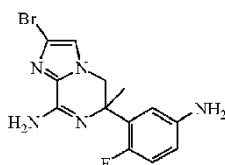
- 15 Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



- 20 Se agitó una mezcla de (*R*)-{3-[8-amino-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de etilo (0,2 g, 0,55 mmol), ácido sulfúrico (2 ml, 37,5 mmol), agua (2 ml) y acético ácido (0,8 ml, 13,9 mmol) a 110 °C durante 2 horas. Se absorbió la mezcla en EtOAc y se alcalinizó con Na₂CO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,17 g, 79 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo A69

Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-bromo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

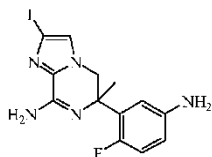


- 25 Se añadió hidróxido de potasio (0,98 g, 17,6 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-{3-[8-amino-2-bromo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de etilo (0,72 g, 1,76 mmol) en EtOH (10,25 ml). Se agitó la mezcla a 85 °C durante 24 horas. Se diluyó la mezcla con DCM y EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-bromo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,6 g, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 30 Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A69:

Ejemplo A70

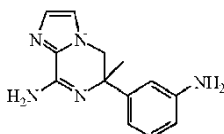
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-[3-[8-amino-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil]carbamato de etilo.

5 Ejemplo A71

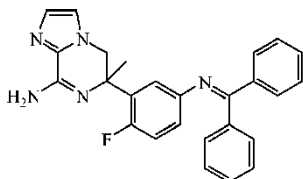
Preparación de *rac*-6-(3-amino-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 10 Se hidrógeno una disolución de *rac*-6-(3-nitro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (310 mg, 1,14 mmol) en etanol (28 ml) en un reactor H-Cube (1 ml/min., 30 mm, cartucho de Pd/C al 5 %, modo hidrógeno total, temperatura ambiente, 2 ciclos). Se concentró la reacción a vacío para proporcionar *rac*-6-(3-amino-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (250 mg, 91 %) como un sólido blanco.

Ejemplo A72

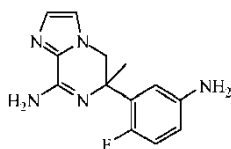
Preparación de (*R*)-6-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 15 Se añadió tolueno (10 ml) a una mezcla de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,60 g, 1,86 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,17 g, 0,19 mmol), *rac*-2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (0,35 g, 0,56 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (0,32 g, 3,3 mmol) en un tubo sellado y en nitrógeno a temperatura ambiente. Se descargó la mezcla con nitrógeno durante unos minutos y después se añadió benzofenonaimina (0,62 ml, 3,71 mmol) y se agitó la mezcla a 100 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 2,5/96,5). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-6-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,55 g, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

25 Ejemplo A73

Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



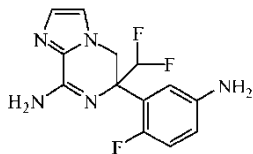
- 30 Se añadió ácido clorhídrico al 37 % en H₂O (0,11 ml) a una disolución de (*R*)-6-[5-(benzhidrilideno-amino)-2-fluoro-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,31 g, 0,73 mmol) en isopropanol (8 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. Se añadió dietil éter al residuo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se separó por filtración el precipitado, se lavó con dietil éter y se secó a vacío. Se suspendió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ (sat). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,11 g, 58 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según procedimientos sintéticos similares descritos en los ejemplos A72-A73:

Ejemplo A74

Preparación de *rac*-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

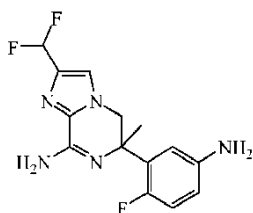


5

A partir de *rac*-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-(difluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A75

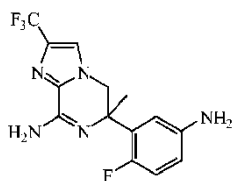
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



10 A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A76

Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina

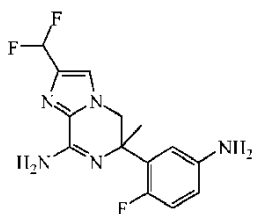


15 Se añadió dimetilsulfóxido (69,5 ml) a una mezcla de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,9 g, 4,86 mmol), azida de sodio (0,79 g, 12,1 mmol), yoduro de cobre (I) (1,16 g, 6,1 mmol) y Na₂CO₃ (1,03 g, 9,7 mmol). Se desgasó la mezcla con nitrógeno durante unos minutos y se añadió después *N,N*-dimetiletilendiamina (0,91 ml, 8,5 mmol) y se agitó la mezcla a 110 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con NH₄OH (32 %). Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97).
20 Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-2-(trifluorometil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (0,72 g, 45 % de rendimiento).

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A76:

25 Ejemplo A77

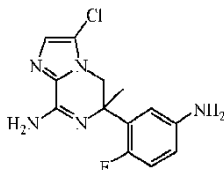
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A78

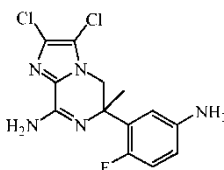
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

5 Ejemplo A79

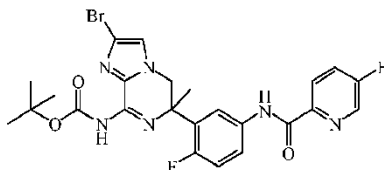
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



A partir de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo-[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A80

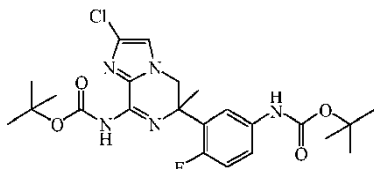
- 10 Preparación de (*R*)-[2-bromo-6-(2-fluoro-5-[[5-fluoropiridin-2-il]carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



- 15 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (0,060 g, 0,27 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-bromo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida (0,07 g, 0,15 mmol) en NaHCO₃ sat. (1 ml) y THF (2 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó la capa orgánica y se extrajo además con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar (*R*)-[2-bromo-6-(2-fluoro-5-[[5-fluoropiridin-2-il]carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (0,085 g, 100 % de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 Ejemplo A81

Preparación de (*R*)-(3-{8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo

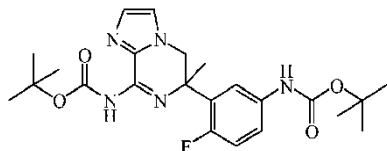


- 25 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,89 g, 13,28 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina (1,3 g, 4,43 mmol) y DIPEA (1,91 ml, 11,06 ml) en DCM (77,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la capa orgánica con DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; EtOAc en DCM 0/100 a 30/70). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-(3-{8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,5 g, 69 % de rendimiento).

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A81:

Ejemplo A82

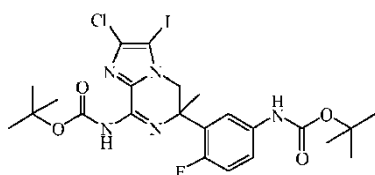
Preparación de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



5 A partir de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina.

Ejemplo A83

Preparación de (*R*)-(3-{8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-3-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il}-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo



10

Se añadió *N*-butillitio (2,7 M en heptano; 11,92 ml, 32,2 mmol) gota a gota a una disolución agitada de (*R*)-(3-{8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il}-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,43 mmol) en THF (12 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 15 minutos. Después, se añadió una disolución de yodo (11,1 g, 43,73 mmol) en THF (20 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 10 minutos. Después, se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y Na₂S₂O₃. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-(3-{8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-3-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il}-4-fluorofenil)carbamato de *tert*-butilo (1,46 g, 97 % de rendimiento).

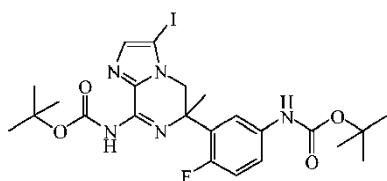
15

20

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A83:

Ejemplo A84

Preparación de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-3-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



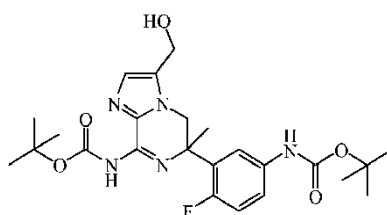
25

A partir de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo A85

Preparación de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil}-3-(hidroximetil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo

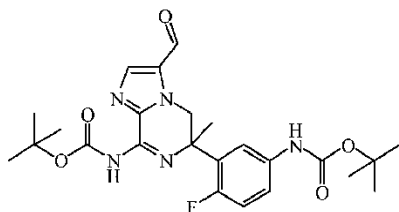
30



Se añadió *N*-butillitio (2,7 M en heptano; 25 ml, 67,5 mmol) gota a gota a una disolución agitada de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (3,1 g, 6,75 mmol) en THF (110 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla a -78 °C durante 10 minutos. Después, se añadió paraformaldehído (6 g) a -78 °C. Después, se dejó que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 5/95). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-3-(hidroximetil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (1,83 g, 55 % de rendimiento).

10 Ejemplo A86

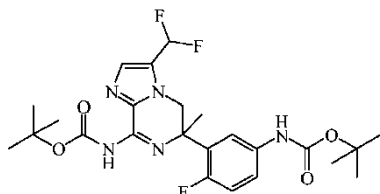
Preparación de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-3-formil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



Se añadió dióxido de manganeso (3,75 g, 43,1 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-3-(hidroximetil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (1,63 g, 3,33 mmol) en DCM (12 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se evaporó el líquido filtrado a vacío para proporcionar (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-3-formil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (1,42 g, 87 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

20 Ejemplo A87

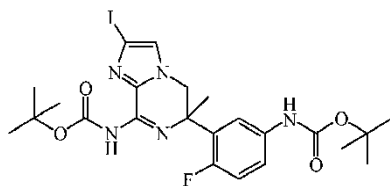
Preparación de (*R*)-{3-[8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo



Se añadió DAST (0,78 ml, 6,41 mmol) gota a gota a una disolución agitada de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-3-formil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (1,42 g, 2,91 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporó la mezcla a vacío. Se absorbió el residuo en DCM y se alcalinizó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 1/99). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-{3-[8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (0,44 g, 29 % de rendimiento).

Ejemplo A88

Preparación de (*R*)-[6-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo

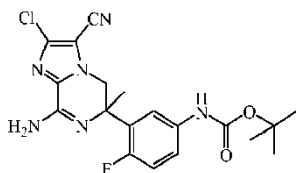


Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,27 g, 10,38 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-amina (2 g, 5,19 mmol) en DCM (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por

cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-[6-[5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (1 g, 33 % de rendimiento).

5 Ejemplo A89

Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo

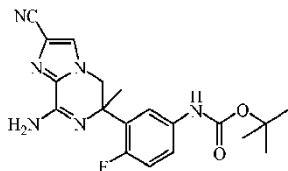


- 10 Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (38,4 mg, 0,042 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-{3-[8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-3-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (1,3 g, 2,1 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (46,5 mg, 0,084 mmol), cinc (16,5 mg, 0,25 mmol) y cianuro de cinc (0,492 g, 4,19 mmol) en DMA (12 ml). Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se diluyó el residuo con DCM y se lavó con NH₄OH. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-{3-[8-amino-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (0,56 g, 64 % de rendimiento).

Se preparó el siguiente compuesto intermedio según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A89:

Ejemplo A90

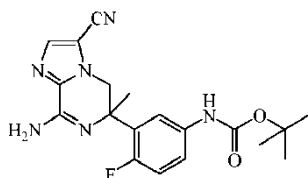
- 20 Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-2-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[6-[5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-2-fluorofenil]-2-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo.

25 Ejemplo A91

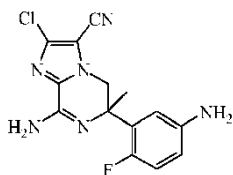
Preparación de (*R*)-{3-[8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo



- 30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,2 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-{3-[8-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodo-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (1,2 g, 2,05 mmol) y cianuro de cinc (1,93 g, 16,4 mmol) en DMF (6 ml). Se agitó la mezcla a 160 °C durante 10 minutos con radiación de microondas. Se filtró la mezcla por tierra de diatomeas y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-{3-[8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (0,4 g, 51 % de rendimiento).

Ejemplo A92

Preparación de (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-3-carbonitrilo

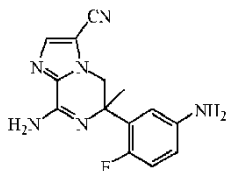


Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml, 65,34 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-{3-[8-amino-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo (0,56 g, 1,34 mmol) en DCM (20 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonitrilo (0,21 g, 49 % de rendimiento).

- 10 Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A92:

Ejemplo A93

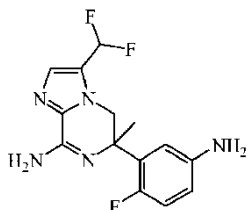
Preparación de (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonitrilo



- 15 A partir de (*R*)-{3-[8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo A94

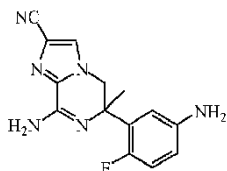
Preparación de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina



- 20 A partir de (*R*)-{3-[8-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo.

Ejemplo A95

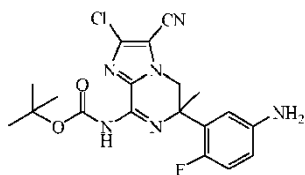
Preparación de (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-2-carbonitrilo



A partir de (*R*)-{3-[8-amino-2-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}carbamato de *tert*-butilo.

- 25 Ejemplo A96

Preparación de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo

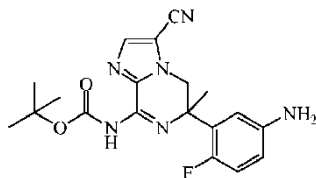


5 Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,14 g, 0,65 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonitrilo (0,21 g, 0,66 mmol) en DCM (11,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con NaHCO₃ sat. y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a vacío para proporcionar (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo (0,25 g, 91 % de rendimiento).

10 Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A96:

Ejemplo A97

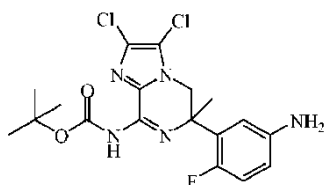
Preparación de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



15 A partir de (*R*)-8-amino-6-(5-amino-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-3-carbonitrilo.

Ejemplo A98

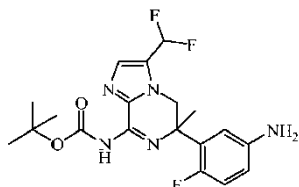
Preparación de (*R*)-(3-{8-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-2-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-4-fluorofenil)carbamato de *terc*-butilo



20 A partir de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A99

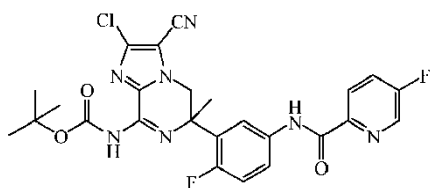
Preparación de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



25 A partir de (*R*)-6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-amina.

Ejemplo A100

Preparación de (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-(2-fluoro-5-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo

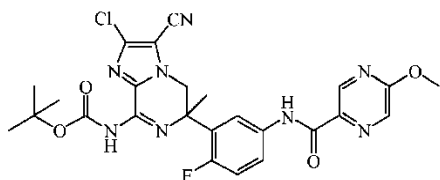


Se añadió ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (15 mg, 0,11 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (31,7 mg, 0,11 mmol) en MeOH (0,95 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 0,095 mmol) en MeOH (0,95 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío para proporcionar (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-(2-fluoro-5-[[5-fluoropiridin-2-il]carbonil]amino}fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo (40 mg, 77 % de rendimiento).

Se prepararon los siguientes compuestos intermedios según un procedimiento sintético similar descrito en el ejemplo A100:

Ejemplo A101

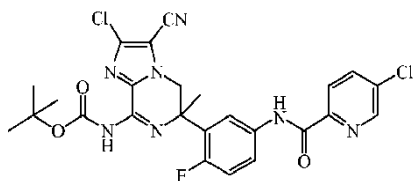
Preparación de (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-(2-fluoro-5-[[5-metoxipirazin-2-il]carbonil]amino}fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico.

Ejemplo A102

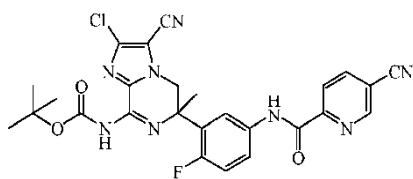
Preparación de (*R*)-[2-cloro-6-(5-[[5-cloropiridin-2-il]carbonil]amino}-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A103

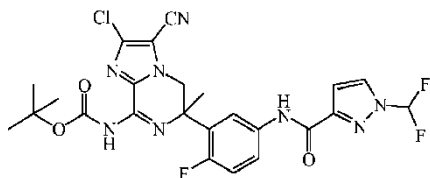
Preparación de (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-(5-[[5-cianopiridin-2-il]carbonil]amino}-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A104

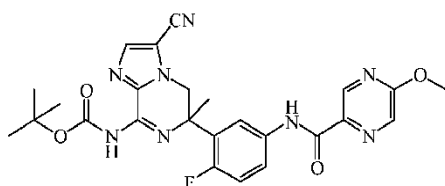
Preparación de (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-[5-({[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



5 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Ejemplo A105

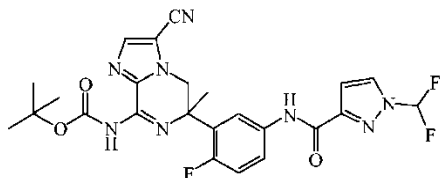
Preparación de (*R*)-[3-ciano-6-(2-fluoro-5-{{(5-metoxipirazin-2-il)carbonil}amino}fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



10 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico.

Ejemplo A106

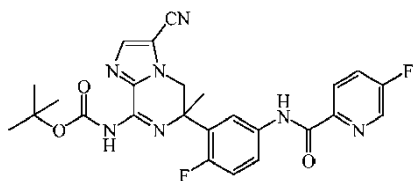
Preparación de (*R*)-[3-ciano-6-[5-({[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil}amino)-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



15 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Ejemplo A107

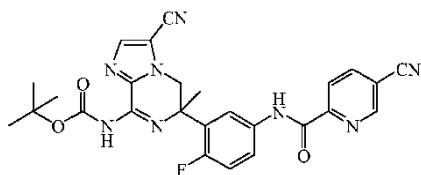
20 Preparación de (*R*)-[3-ciano-6-(2-fluoro-5-{{(5-fluoropiridin-2-il)carbonil}amino}fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico.

Ejemplo A108

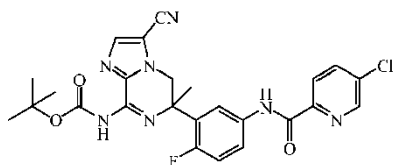
25 Preparación de (*R*)-[3-ciano-6-(5-{{(5-cianopiridin-2-il)carbonil}amino}-2-fluorofenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A109

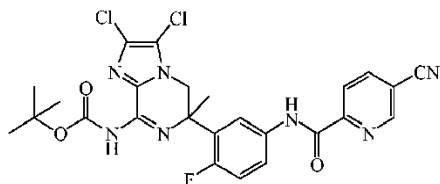
- 5 Preparación de (*R*)-[6-(5-[[5-cloropiridin-2-il]carbonil]amino)-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico.

10 Ejemplo A110

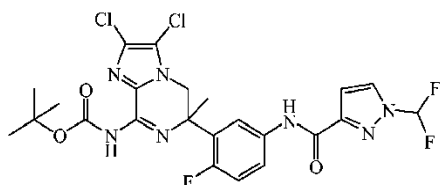
Preparación de (*R*)-[2,3-dicloro-6-(5-[[5-cianopiridin-2-il]carbonil]amino)-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



- 15 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A111

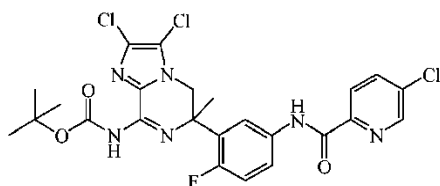
Preparación de (*R*)-[2,3-dicloro-6-[5-[[1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil]amino)-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo



- 20 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo y ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico.

Ejemplo A112

Preparación de (*R*)-[2,3-dicloro-6-(5-[[5-cloropiridin-2-il]carbonil]amino)-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *terc*-butilo

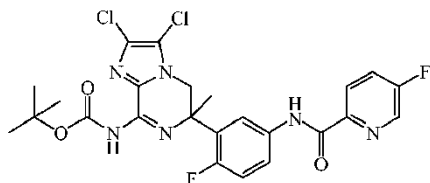


25

A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A113

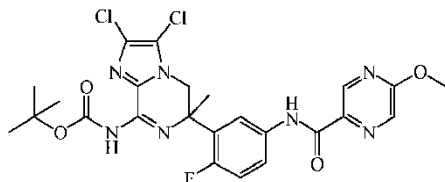
- 5 Preparación de (*R*)-[2,3-dicloro-6-(2-fluoro-5-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico.

Ejemplo A114

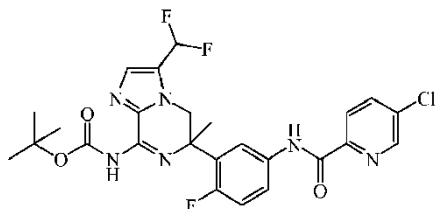
- 10 Preparación de (*R*)-[2,3-dicloro-6-(2-fluoro-5-[(5-metoxipirazin-2-il)carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-2,3-dicloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico.

- 15 Ejemplo A115

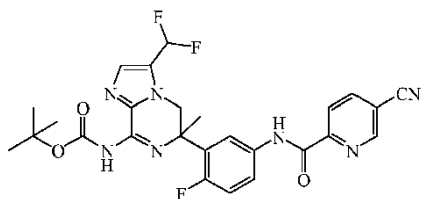
Preparación de (*R*)-[6-(5-[(5-cloropiridin-2-il)carbonil]amino)-2-fluorofenil]-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



- 20 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-cloropiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A116

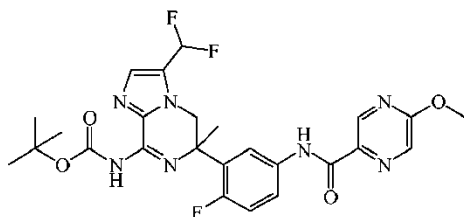
Preparación de (*R*)-[6-(5-[(5-cianopiridin-2-il)carbonil]amino)-2-fluorofenil]-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



- 25 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-cianopiridin-2-carboxílico.

Ejemplo A117

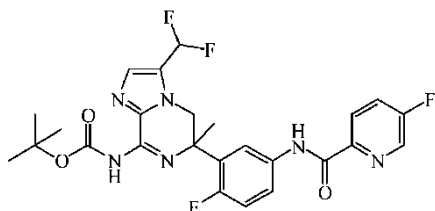
Preparación de (*R*)-[3-(difluorometil)-6-(2-fluoro-5-[[5-metoxipirazin-2-il]carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



- 5 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-metoxipirazin-2-carboxílico.

Ejemplo A118

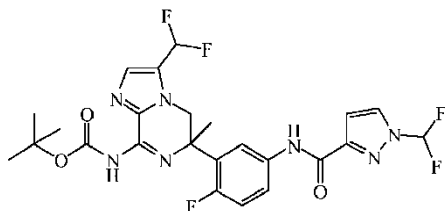
Preparación de (*R*)-[3-(difluorometil)-6-(2-fluoro-5-[[5-fluoropiridin-2-il]carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo



- 10 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico.

Ejemplo A119

Preparación de (*R*)-[3-(difluorometil)-6-[5-([1-(difluorometil)-1H-pirazol-3-il]carbonil)amino]-2-fluorofenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo

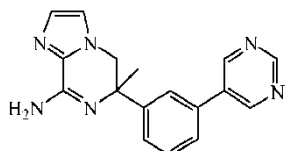


- 15 A partir de (*R*)-[6-(5-amino-2-fluorofenil)-3-(difluorometil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo y ácido 1-difluorometil-1H-pirazol-3-carboxílico.

B. Preparación de los compuestos finales

Ejemplo B1

- 20 Preparación de *rac*-6-metil-6-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ilamina

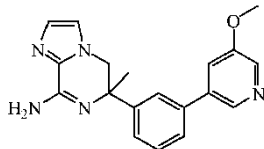


- 25 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,027 g, 0,023 mmol) a una suspensión agitada de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ilamina (0,14 g, 0,46 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,17 g, 1,38 mmol) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-6-metil-6-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-8-ilamina (0,078 g, 56 % de

rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B2

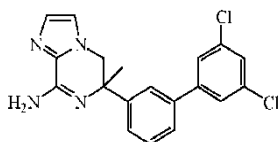
Preparación de *rac*-6-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 5 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,027 g, 0,023 mmol) a una suspensión agitada de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,14 g, 0,46 mmol), ácido 5-metoxi-3-piridinilborónico (0,21 g, 1,38 mmol) y carbonato de potasio (0,19 g, 1,38 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac* 6-[3-(5-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,080 g, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B3

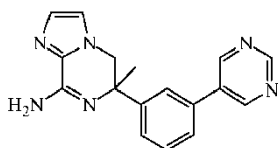
- 15 Preparación de *rac*-6-(3',5'-dicloro-bifenil-3-il)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo-[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 20 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,029 g, 0,025 mmol) a una suspensión agitada de *rac*-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,15 g, 0,5 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,11 g, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 18 h. Después se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97 y después EtOAc/MeOH 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar *rac*-6-(3',5'-dicloro-bifenil-3-il)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,114 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B4

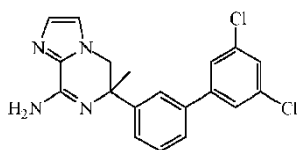
Preparación de (*R*)-6-metil-6-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,038 g, 0,033 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,20 g, 0,66 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,24 g, 1,97 mmol) y carbonato de potasio (0,27 g, 1,97 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-6-metil-6-(3-pirimidin-5-il-fenil)-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,112 g, 56 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B5

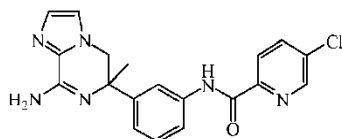
Preparación de (*R*)-6-(3',5'-dicloro-bifenil-3-il)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo-[1,2-a]pirazin-8-ilamina



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,028 g, 0,025 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-6-(3-bromo-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,15 g, 0,5 mmol), ácido 3,5-diclorofenilborónico (0,11 g, 0,6 mmol) y carbonato de potasio (0,20 g, 1,5 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 18 h. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97 y después EtOAc/MeOH 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-6-(3',5'-dicloro-bifenil-3-il)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,92 g, 50 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B6

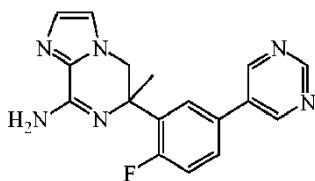
Preparación de [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-amida del ácido *rac*-5-cloro-piridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (108 mg, 0,68 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (206 mg, 0,75 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de *rac*-6-(3-amino-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (150 mg, 0,62 mmol) en MeOH (3 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se trató la mezcla con Na₂CO₃ sat. y agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío para proporcionar [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-fenil]-amida del ácido *rac*-5-cloro-piridin-2-carboxílico (0,145 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B7

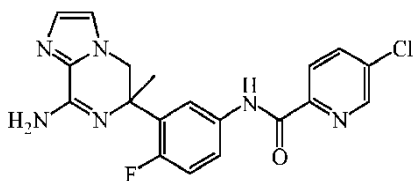
Preparación de (*R*)-6-(2-fluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,009 g, 0,0077 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-6-(5-bromo-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,05 g, 0,15 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,06 g, 0,46 mmol) y carbonato de potasio (0,06 g, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y etanol (0,2 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. Se trituró el residuo con dietil éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (*R*)-6-(2-fluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,015 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B8

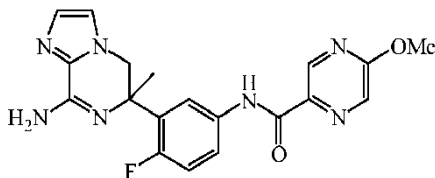
Preparación de [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-cloro-piridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-cloro-2-piridincarboxílico (0,07 mg, 0,45 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (134 mg, 0,49 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de (*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (105 mg, 0,4 mmol) en MeOH (3 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se trató la mezcla con Na₂CO₃ sat. y agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 2/98). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con dietil éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-cloropiridin-2-carboxílico (0,068 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B9

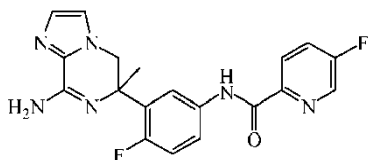
Preparación de [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-metoxipirazin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-metoxi-pirazin-2-carboxílico (0,105 mg, 0,68 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (205 mg, 0,74 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de (*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (105 mg, 0,4 mmol) en MeOH (3 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se trató la mezcla con Na₂CO₃ sat. y agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se trituró el residuo con DIPE, se filtró y se secó a vacío para proporcionar [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-metoxipirazin-2-carboxílico (0,100 g, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Ejemplo B10

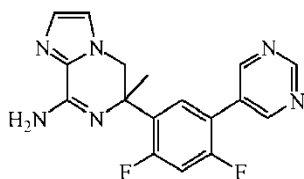
Preparación de [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-fluoropiridin-2-carboxílico



Se añadió ácido 5-fluoro-2-piridincarboxílico (0,10 mg, 0,68 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (205 mg, 0,74 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de (*R*)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (160 mg, 0,62 mmol) en MeOH (3 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se trató la mezcla con Na₂CO₃ sat. y agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se trituró el residuo con dietil éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar [3-(8-amino-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)-4-fluoro-fenil]-amida del ácido (*R*)-5-fluoropiridin-2-carboxílico (0,088 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco.

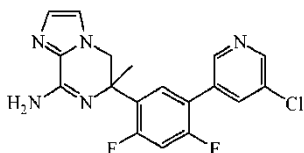
Ejemplo B11

Preparación de (*R*)-6-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina



- 5 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,051 g, 0,044 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-6-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,30 g, 0,88 mmol), ácido pirimidin-5-borónico (0,33 g, 2,64 mmol) y carbonato de potasio (0,365 g, 2,64 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y etanol (0,4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 150 °C durante 30 minutos con radiación de microondas. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97 y después MeOH en EtOAc 20/80). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. Se trituró el producto con dietil éter, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (*R*)-6-(2,4-difluoro-5-pirimidin-5-il-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,110 g, 37 % de rendimiento) como un sólido blanco.

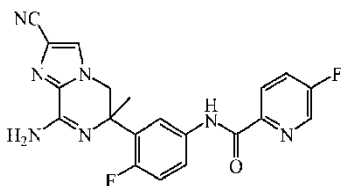
Ejemplo B12

Preparación de (*R*)-6-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina

- 15 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,034 g, 0,029 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-6-(5-bromo-2,4-difluoro-fenil)-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,20 g, 0,59 mmol), ácido 5-cloropiridin-3-borónico (0,138 g, 0,88 mmol) y carbonato de potasio (0,243 g, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y etanol (0,6 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 24 h. Después se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporaron los disolventes a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (gel de sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío. Se trituró el producto con DIPE, se filtró y se secó a vacío para proporcionar (*R*)-6-[5-(5-cloro-piridin-3-il)-2,4-difluoro-fenil]-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (0,125 g, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Ejemplo B13

- 25 Preparación de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]-pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida

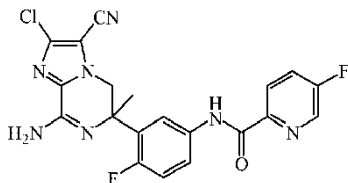


- 30 Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (17 mg, 0,015 mmol) a una suspensión agitada de (*R*)-[2-bromo-6-(2-fluoro-5-[(5-fluoropiridin-2-il)carbonil]amino)fenil]-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (0,085 g, 0,15 mmol) y cianuro de cinc (0,020 g, 0,17 mmol) en DMF (1,52 ml). Se agitó la mezcla a 110 °C durante 16 horas. Se absorbió la mezcla en EtOAc y se lavó con agua. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trató el residuo con cianuro de sodio (0,015 g, 0,3 mmol), yoduro de potasio (0,025 g, 0,15 mmol), yoduro de cobre (0,036 g, 0,19 mmol) y *N,N*-dimetiletilendiamina (0,029 ml, 0,26 mmol) en tolueno (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 110 °C durante 5 horas. Se evaporó el disolvente a vacío, se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (sílice; disolución 7 M de amoníaco en MeOH en DCM 0/100 a 10/90). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron a vacío para proporcionar (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida (7 mg, 11 % de rendimiento) como un aceite.

Ejemplo B14

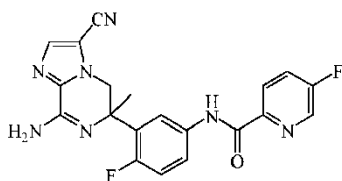
Preparación de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-

fluoropiridin-2-carboxamida (compuesto 59)



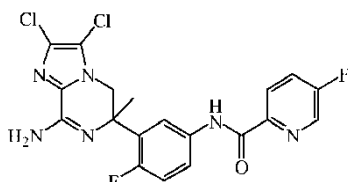
5 Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 32,67 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-[2-cloro-3-ciano-6-(2-fluoro-5-
g, 0,074 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el
disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó
(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla 1/1 de heptano/DIPE para
proporcionar (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-cloro-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-
fluoropiridin-2-carboxamida (26 mg, 80 % de rendimiento).

10 Ejemplo B15. Preparación de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-
fluoropiridin-2-carboxamida (compuesto 66).



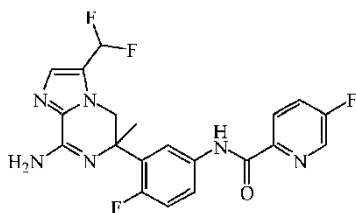
15 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml, 13,06 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-[3-ciano-6-(2-fluoro-5-
fluoropiridin-2-il)carbonil]amino}fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato de *tert*-butilo (0,056 g,
0,11 mmol) en DCM (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se evaporó el disolvente a
vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se
filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla 1/1 de heptano/DIPE para proporcionar
(*R*)-*N*-{3-[8-amino-3-ciano-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida
(35 mg, 78 % de rendimiento).

20 Ejemplo B16. Preparación de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-cloro-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-
fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida (compuesto 72).



25 Se añadió ácido trifluoroacético (0,34 ml, 5,01 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-[2-cloro-3-cloro-6-(2-fluoro-5-
g, 0,080 mmol) en DCM (0,77 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el
disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó
(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla 1/1 de heptano/DIPE para
proporcionar (*R*)-*N*-{3-[8-amino-2-cloro-3-cloro-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-
fluoropiridin-2-carboxamida (14 mg, 39 % de rendimiento).

30 Ejemplo B17. Preparación de (*R*)-*N*-{3-[8-amino-3-difluorometil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-
fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida (compuesto 77).

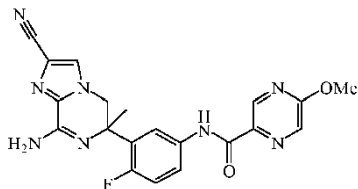


Se añadió ácido trifluoroacético (0,48 ml, 6,25 mmol) a una disolución agitada de (*R*)-[3-difluorometil-6-(2-fluoro-5-
g, 0,053 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el
disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó
(MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla 1/1 de heptano/DIPE para
proporcionar (*R*)-*N*-{3-[8-amino-3-difluorometil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-
fluoropiridin-2-carboxamida (26 mg, 80 % de rendimiento).

g, 0,09 mmol) en DCM (0,96 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo en DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. Se separó la capa orgánica, se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con una mezcla 1/1 de heptano/DIPE para proporcionar (R)-N-{3-[8-amino-3-difluorometil-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-4-fluorofenil}-5-fluoropiridin-2-carboxamida (36 mg, 84 % de rendimiento).

5

Ejemplo B18. Preparación de (R)-[2-ciano-6-(2-fluoro-5-[[5-metoxi-pirazin)-carbonil]amino]-fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato compuesto **79**.



10

Se añadió ácido 5-metoxi-pirazin-2-carboxílico (0,044 mg, 0,28 mmol) a una disolución de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolino (86 mg, 0,31 mmol) en MeOH (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió una disolución de (R)-6-(5-amino-2-fluoro-fenil)-2-ciano-6-metil-5,6-dihidro-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamina (80 mg, 0,28 mmol) en MeOH (3 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se trató la mezcla con Na₂CO₃ sat. y agua y se extrajo con DCM. Se separó la capa orgánica, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía de columna por desorción súbita (silíce; NH₃ 7 N en MeOH en DCM 0/100 a 3/97). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron los disolventes a vacío. Se trituró el residuo con DIPE, se filtró y se secó a vacío a (R)-[2-ciano-6-(2-fluoro-5-[[5-metoxi-pirazin)-carbonil]amino]-fenil)-6-metil-5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-8-il]carbamato (0,013 g, 11 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

15

20

Compuestos 1 a 80 en las Tablas 1-2 enumera los compuestos que se prepararon por analogía con los Ejemplos anteriores. Cuando no se indica forma de sal, se obtuvo el compuesto como una base libre. "Ej. N.º" se refiere al número del Ejemplo según el que se sintetizó el compuesto. "Comp. N.º" significa número del compuesto.

Tabla 1

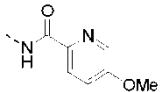
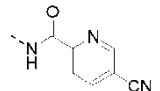
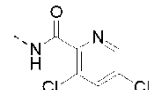
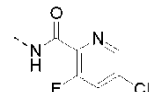
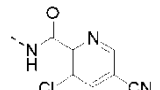
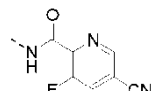
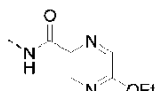
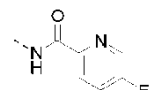
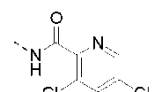
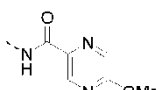
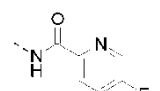
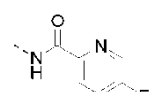
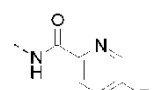
Comp. N.º	Ej. N.º	X ¹	X ³	---L-Ar	estereoquímica C ₆
1	B1	CH	CH		RS
2	B2	CH	CH		RS
3	B3	CH	CH		RS
4	B4	CH	CH		R
5	B5	CH	CH		R
6	B6	CH	CH		RS

7	B7	CF	CH		*R
8	B8	CF	CH		*R
9	B9	CF	CH		*R
10	B10	CF	CH		*R
11	B11	CF	CF		*R
12	B12	CF	CF		*R
13	B8	CH	CH		R
14	B9	CH	CH		R
15	B8	CH	CH		R
16	B8	CH	CH		R

Tabla 2

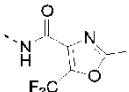
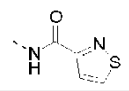
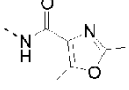
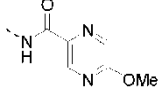
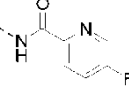
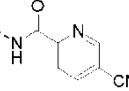
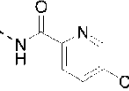
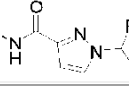
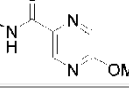
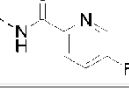
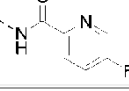
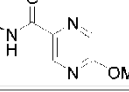
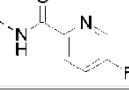
Comp. N. °	Ej. N. °	R ¹	R ²	R ³	--L-Ar	Estereoquímica C ₆

ES 2 648 143 T3

17	B9	H	H	Me		R
18	B9	H	H	Me		R
19	B9	H	H	Me		R
20	B9	H	H	Me		R
21	B9	H	H	Me		R
22	B8	H	H	Me		R
23	B9	H	H	Me		R
24	B8	CF ₃	H	Me		R
25	B8	CF ₃	H	Me		R
26	B8	CF ₃	H	Me		R
27	B6	H	H	CHF ₂		RS
28	B6	H	H	CHF ₂		*R
29	B6	H	H	CHF ₂		*S
30	B6	H	H	CHF ₂		RS

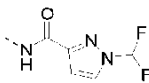
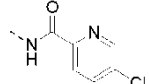
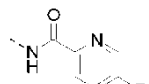
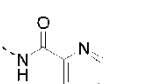
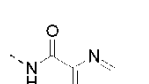
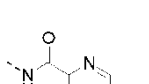
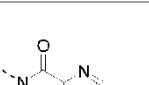
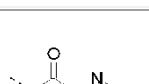
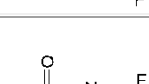
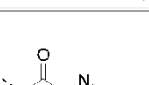
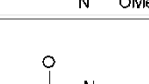
31	B6	H	H	CHF ₂		*R
32	B6	H	H	CHF ₂		*S
33	B6	H	H	CHF ₂		RS
34	B6	H	H	CHF ₂		RS
35	B6	H	H	CHF ₂		*R
36	B6	H	H	CHF ₂		*S
37	B8	CF ₃	H	Me		R
38	B8	CF ₃	H	Me		R
39	B8	CF ₃	H	Me		R
40	B8	CF ₃	H	Me		R
41	B8	CF ₃	H	Me		R
42	B9	H	H	Me		R
43	B9	H	H	Me		R

ES 2 648 143 T3

44	B9	H	H	Me		R
45	B9	H	H	Me		R
46	B9	H	H	Me		R
47	B9	CHF ₂	H	Me		R
48	B9	CHF ₂	H	Me		R
49	B9	CHF ₂	H	Me		R
50	B9	CHF ₂	H	Me		R
51	B9	CHF ₂	H	Me		R
52	B9	Cl	H	Me		R
53	B9	Cl	H	Me		R
54	B9	Br	H	Me		R
55	B9	Br	H	Me		R
56	B13	CN	H	Me		R
57	B8	H	Cl	Me		R

ES 2 648 143 T3

58	B8	H	Cl	Me		R
59	B14	Cl	CN	Me		R
60	B14	Cl	CN	Me		R
61	B14	Cl	CN	Me		R
62	B14	Cl	CN	Me		R
63	B14	Cl	CN	Me		R
64	B15	H	CN	Me		R
65	B15	H	CN	Me		R
66	B15	H	CN	Me		R
67	B15	H	CN	Me		R
68	B15	H	CN	Me		R
69	B16	Cl	Cl	Me		R
70	B16	Cl	Cl	Me		R

						
71	B16	Cl	Cl	Me		R
72	B16	Cl	Cl	Me		R
73	B16	Cl	Cl	Me		R
74	B17	H	CHF ₂	Me		R
75	B17	H	CHF ₂	Me		R
76	B17	H	CHF ₂	Me		R
77	B17	H	CHF ₂	Me		R
78	B17	H	CHF ₂	Me		R
79	B18	CN	H	Me		R
80	B18	CN	H	Me		R

C. Parte analítica

LCMS

Para caracterización por (LC)MS de los compuestos de la presente invención, se usaron los siguientes métodos.

5 Procedimiento general A

Se realizó la medición UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra alta Resolución, por sus siglas en inglés) usando un sistema UPLC Acquity (Waters) que comprendía un organizador de muestras, una bomba binaria con desgasificador, un horno de cuatro columnas, un detector de haz de diodos (DAD, por sus siglas en inglés) y una columna como se especifica en los respectivos métodos. Se llevó el flujo de la columna al espectrómetro MS. El

5 detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron espectros de masas en un detector SQD de cuadrupolo único barriendo de 100 a 1000 en 0,1 segundo usando un retardo intercanal de 0,08 segundo. El voltaje de la aguja capilar fue 3,0 kV. El voltaje del cono fue 25 V para modo de ionización positivo y 30 V para modo de ionización negativo. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se realizó la adquisición de los datos con software MassLynx-Openlynx.

Método 1

10 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna BEH-C18 (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) de Waters, con un caudal de 1,0 ml/min., a 50°C sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas fueron: 95 % de A (acetato de amonio 6,5 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 3,8 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 4,6 minutos, mantenido hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl.

Método 2

15 Además del procedimiento general: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 50°C sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas fueron: 95 % de A (acetato de amonio 6,5 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5), 5 % de B (acetonitrilo), a 40 % de A, 60 % de B en 7,0 minutos, a 5 % de A, 95 % de B en 8,6 minutos, mantenido hasta 9,0 minutos. Volumen de inyección 2,0 µl.

Método 3

20 Mismo gradiente RP usado que en el método 1 usando una columna RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 µm, 2,1 x 50 mm), de Agilent, en vez de columna BEH.

Procedimiento general B

25 Se realizó la medición de HPLC usando un sistema HP 1100 (Agilent Technologies) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un horno de columnas, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los métodos respectivos a continuación. Se dividió el flujo de la columna al espectrómetro MS. El detector de MS (SQD o TOF) se configuró con una fuente de ionización por electrospray. La temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de los datos con software MassLynx-Openlynx.

30 B1: Se adquirieron los espectros de masas en un detector de SQD de cuadrupolo único por barrido de 100 a 1000 en 0,1 segundo usando un retardo intercanal de 0,08 segundo. El voltaje de la aguja capilar fue 3,0 kV.

35 B2: Se adquirieron los espectros de masas en un detector de tiempo de vuelo (TOF, por sus siglas en inglés) por barrido de 100 a 750 en 0,5 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,3 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 2,5 kV para modo de ionización positivo y 2,9 kV para modo de ionización negativo. El voltaje del cono fue 20 V para los modos de ionización tanto positivo como negativo. Leucine-Enkephaline fue la sustancia patrón usada para la calibración interna del detector de masas

Método 4

40 Además del procedimiento general B1: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas fueron: 95 % de A (acetato de amonio 6,5 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5), 5 % de B (mezcla de acetonitrilo / metanol, 1/1), a 100 % de B en 5,0 minutos, mantenido hasta 5,15 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a 5,30 minutos hasta 7,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. El voltaje del cono fue 20 V para modo de ionización positivo y 30 V para modo de ionización negativo.

Método 5

45 Además del procedimiento general B1: Se llevó a cabo HPLC de fase inversa en una columna Eclipse Plus-C18 (3,5 µm, 2,1 x 30 mm) de Agilent, con un caudal de 1,0 ml/min, a 60°C sin división al detector de MS. Las condiciones del gradiente usadas fueron: 95 % de A (acetato de amonio 6,5 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5), 5 % de B (acetonitrilo / metanol, 1/1), mantenido 0,2 minutos, a 100 % de B en 3,0 minutos, mantenido hasta 3,15 minutos y equilibrado a las condiciones iniciales a 3,30 minutos hasta 5,0 minutos. Volumen de inyección 2 µl. El voltaje del cono fue 20 V y 50 V para modo de ionización positivo y 30 V para modo de ionización negativo.

50 Procedimiento general C

Se realizó la medición de LC usando un sistema Acquity UPLC (Waters) que comprendía una bomba binaria, un organizador de muestras, un calentador de columna (fijado a 55 °C), un detector de haz de diodos (DAD) y una

columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación. Se dividió el flujo de la columna a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron los espectros de masas por barrido de 100 a 1000 en 0,18 segundos usando un tiempo de permanencia de 0,02 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3,5 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 140 °C. El voltaje del cono fue 10 V para modo de ionización positivo y 20 V para modo de ionización negativo. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 6

Además del procedimiento general C, se llevó a cabo UPLC de fase inversa (Cromatografía Líquida de Ultra alta Resolución) en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice con puente (BEH) (1,7 μ m, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetronitrilo 95/5; fase móvil B: acetronitrilo) para llevar a cabo una condición de gradiente de 95 % de A y 5 % de B a 5 % de A y 95 % de B en 1,3 minutos y mantenido durante 0,7 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,75 ml.

Procedimiento general D

Se realizó la medición de LC usando un sistema UPLC (Cromatografía Líquida de Ultra alta Resolución) Acquity (Waters) que comprendía una bomba binaria con desgasificador, un automuestreador, un detector de haz de diodos (DAD) y una columna como se especifica en los respectivos métodos a continuación, se mantiene la columna a una temperatura de 40°C. Se llevó el flujo de la columna a un detector de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización por electrospray. Se adquirieron los espectros de masas en un detector Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters) por barrido de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo intercanal de 0,1 segundos. El voltaje de la aguja capilar fue 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130 °C. El voltaje del cono fue 20 V para el modo de ionización positivo y negativo. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de los datos con software MassLynx-Openlynx (Waters).

Método 7

Además del procedimiento general D: Se llevó a cabo UPLC de fase inversa en una columna Fenilo-Hexilo de Waters Acquity BEH (híbrido de etilsiloxano/sílice con puente) (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) con un caudal de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95 % de acetato de amonio 7 mM / 5 % de acetronitrilo; fase móvil B: 100 % de acetronitrilo) para llevar a cabo una condición de gradiente de 84,2 % de A y 15,8 % de B (mantenido durante 0,49 minutos) a 10,5 % de A y 89,5 % de B en 2,18 minutos, mantenido durante 1,94 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,73 min., mantenido durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 ml.

Puntos de fusión

Los valores son valores máximos o intervalos de fusión y se obtienen con las incertidumbres experimentales que habitualmente se asocian a este método analítico.

Aparato Mettler FP 81HT / FP90 (indicado por FP90 en la Tabla 3)

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62 o un Mettler FP81HT / FP90. Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 1, 3, 5 o 10 °C/minuto. La temperatura máxima fue 300 °C. Se leyó el punto de fusión de una pantalla digital.

DSC823e (indicado por DSC en la Tabla 3)

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión con un DSC823e (Mettler-Toledo). Se midieron los puntos de fusión con un gradiente de temperatura de 30 °C/minuto. La temperatura máxima fue 400 °C.

Tabla 3: Datos analíticos - R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para (LC) MS.

Comp. N. °	R _t	[M+H] ⁺	Método	Punto de fusión
1	0,56	305	1	208.7 °C (FP90)
2	1,05	334	1	203.1 °C (FP90)
3	2,60	371	1	221.9 °C (FP90)
4	0,60	305	3	191.9 °C (FP 90)
5	4,07	371	2	n. d.
6	1,54	381	3	222.7 °C (FP 90)

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	R _t	[M+H] ⁺	Método	Punto de fusión
7	0,87	323	3	n. d.
8	1,72	399	3	105.7 °C (FP 62)
9	1,43	396	3	117.8 °C (FP 62)
10	1,43	383	3	211.2 °C (FP 62)
11	1,07	341	3	126.2 °C (FP 90)
12	1,89	374	3	112.2 °C (FP 90)
13	2,48	372	4	140.0 °C (FP 90)
14	1,49	381	3	114.5 °C (FP 90)
15	1,57	415	3	n. d.
16	1,23	378	3	n. d.
17	2,61	395	4	102.2 °C (FP 90)
18	1,33	390	3	229.5 °C (FP 90)
19	1,68	433	3	139.4 °C (FP 90)
20	2,39	417	5	92.2 °C (FP 90)
21	1,38	424	3	n. d.
22	2,08	408	4	n. d.
23	1,72	410	3	99.0 °C (FP 90)
24	0,95	451	6	120.05 °C (DSC)
25	1,00	501	6	X °C (DSC)
26	0,92	464	6	X °C (DSC)
27	1,91	419	3	n. d.
28	2,42	419	7	n. d.
29	2,42	419	7	n. d.
30	2,21	469	3	n. d.
31	2,58	469	7	n. d.
32	2,58	469	7	n. d.
33	2,04	453	3	>300 °C (FP 90)
34	1,87	432	3	>300 °C (FP 90)
35	2,39	432	7	n. d.
36	2,39	432	7	n. d.
37	0,89	472	6	n. d.
38	0,84	437	6	n. d.
39	1,03	505	6	n. d.
40	0,87	439	6	n. d.
41	0,92	451	6	145.06 °C (DSC)
42	1,24	404	3	94.0 °C (FP 90)
43	1,92	369	4	103.7 °C (FP 90)
44	2,48	437	5	157.1 °C (FP 90)
45	2,05	371	4	138.2 °C (FP 90)
46	2,53	383	4	102.3 °C (FP 90)

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	R _t	[M+H] ⁺	Método	Punto de fusión
47	1,99	446	3	141.2 °C (FP 90)
48	2,03	433	3	179.9 °C (FP 90)
49	1,95	440	3	181.5 °C (FP 90)
50	2,33	449	3	100.2 °C (FP 90)
51	1,87	454	3	93.8 °C (FP 90)
52	0,83	430	6	n. d.
53	0,85	417	6	207.96 °C (DSC)
54	0,88	461	6	n. d.
55	0,9	474	6	n. d.
56	0,85	408	6	n. d.
57	0,91	430	6	n. d.
58	0,92	417	6	n. d.
59	1	442	6	n. d.
60	0,99	455	6	n. d.
61	1,07	458	6	n. d.
62	0,97	449	6	n. d.
63	0,95	463	6	n. d.
64	0,86	421	6	n. d.
65	0,83	429	6	n. d.
66	0,87	408	6	n. d.
67	0,85	415	6	n. d.
68	0,94	424	6	n. d.
69	1,03	458	6	n. d.
70	1,00	472	6	n. d.
71	1,08	467	6	n. d.
72	1,05	451	6	n. d.
73	1,04	464	6	n. d.
74	0,94	449	6	n. d.
75	0,85	440	6	247.82 °C (DSC)
76	0,86	446	6	n. d.
77	0,87	433	6	n. d.
78	0,83	454	6	n. d.
79	0,79	421	6	n. d.
80	0,77	415	6	n. d.

n. d., significa no determinado

Métodos SFC/MS:

Procedimiento general A para SFC-MS:

5 Se realizó la medición SFC usando el sistema analítico de Berger instrument comprende un módulo de control de fluido de doble bomba FCM-1200 para suministrar dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un muestreador de líquido automático CTC Analytics, un módulo de control térmico TCM-20000 para calentamiento de columna de

temperatura ambiente a 80°C. Se usó un detector de haz de fotodiodos Agilent 1100 UV provisto de una celda de flujo de alta presión vertical hasta 40 MPa (400 bar). Se dividió el flujo de la columna a un espectrómetro de MS. El detector de MS se configuró con una fuente de ionización a presión atmosférica. Los siguientes parámetros de ionización para el espectrómetro de masas Waters ZQ fueron: corona: 9 µa, temp., de la fuente: 140°C, cono: 30 V, temp., de la sonda 450 °C, extractor 3 V, gas de desolvatación 400 l/h, gas de cono 70 l/h. Se usó nitrógeno como gas nebulizador. Se realizó la adquisición de los datos con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método 1

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ DAICEL (5 µm, 4,6 x 250 mm) a 35°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO₂, 30 % de iPrOH (que contiene 0,3 % de iPrNH₂) en modo isocrático.

Método 2

Además del procedimiento general A: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK IC DAICEL (5 µm, 4,6 x 250 mm) con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil es CO₂, 50 % de iPrOH (que contiene 0,3 % de iPrNH₂) en modo isocrático.

Procedimiento general B para SFC-MS:

Sistema Analytical SFC de Berger Instruments (Newark, DE, EE. UU.) que comprende un módulo de control de doble bomba (FCM-1200) para suministro de dióxido de carbono (CO₂) y modificador, un módulo de control térmico para calentamiento de columna (TCM2100) con control de temperatura en el intervalo 1-150 °C y válvulas de selección de columna (Valco, VICI, Houston, TX, EE. UU.) para seis columnas diferentes. El detector de haz de fotodiodos (Agilent 1100, Waldbronn, Alemania) está provisto de una celda de flujo de alta presión (hasta 40 MPa (400 bar)) y está configurado con un automuestreador CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, EE. UU.). Un espectrómetro de masas ZQ (Waters, Milford, MA, EE. UU.) con una interfase de electrospray Z ortogonal está acoplado con el sistema SFC. Se realizó control del instrumento, recogida de datos y tratamiento con una plataforma integrada que consistía en el software SFC ProNTto y software Masslynx.

Método 3

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OD-H (4,6 x 250 mm) a 30°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil fue 10-40 % MeOH (que contenía 0,2 % de iPrNH₂) /CO₂ a velocidad 1,6 %/min., después de 40-50 % de MeOH/CO₂ a velocidad 5 % y se mantuvo 3,60 min., a 50 %.

Método 4

El mismo gradiente que en el método 3 pero usando columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 250 mm) en su lugar.

Método 5

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALCEL OJ-H (4,6 x 250 mm) a 30°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil fue 15 % de EtOH (que contenía 0,2 % de iPrNH₂) /CO₂ y se mantuvo 15 min.

Método 6

Además del procedimiento general B: La separación quiral en SFC se llevó a cabo en una columna CHIRALPAK AS-H (4,6 x 250 mm) a 30°C con un caudal de 3,0 ml/min. La fase móvil fue 5 % de MeOH (que contenía 0,2 % de iPrNH₂) /CO₂ mantenido 16,16 min, después de 5-40 % de MeOH/CO₂ a velocidad del 10 % y mantenido 3,34 min., a 50 %.

Tabla 4: Datos SFC analíticos - R_t significa tiempo de retención (en minutos), [M+H]⁺ significa la masa protonada del compuesto, método se refiere al método usado para análisis SFC/MS de compuestos enantioméricamente puros.

Comp. N. °	R _t	[M+H] ⁺	Área UV %	Método	Orden de elución de isómero
28	1,84	419	100	1	A
29	4,02	419	100	1	B
31	2,45	469	100	1	A
32	3,79	469	100	1	B
35	3,08	432	100	2	A

Comp. N. °	R _t	[M+H] ⁺	Área UV %	Método	Orden de elución de isómero
36	3,70	432	100	2	B
37	6,62	472	97,6	6	--
38	2,51	437	100	5	A
42	6,60	404	98,5	3	--
43	7,14	369	100	3	--
46	4,06	383	97,4	4	--

Orden de elución de isómero: A significa primer isómero que eluye; B significa segundo isómero que eluye.

Rotaciones ópticas:

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341 con una lámpara de sodio y se indicaron como sigue: $[\alpha]^\circ$ (λ , c g/100 ml, disolvente, T °C).

- 5 $[\alpha]^\circ_\lambda = (100\alpha) / (l \times c)$: donde l es el camino óptico en dm y c es la concentración en g/100 ml para una muestra a una temperatura T (°C) y una longitud de onda λ (en nm). Si la longitud de onda de la luz usada es 589 nm (la línea D del sodio), entonces el símbolo D puede usarse en su lugar. El signo de la rotación (+ o -) debería darse siempre. Cuando se usa esta ecuación la concentración y el disolvente se proporcionan siempre entre paréntesis después de la rotación. La rotación se indica usando grados y no se proporcionan unidades de concentración (se asume que es g/100 ml).

Tabla 5: Datos analíticos – Valores de rotación óptica para compuestos enantioméricamente puros.

Comp. N. °	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
4	-81,5	589	0,5	DMF	20
8	+86,8	589	0,5	DMF	20
10	+66,4	589	0,62	DMF	20
11	+21,6	589	0,62	DMF	20
12	+95,8	589	0,62	MeOH	20
13	-2,8	589	0,58	DMF	20
14	-47,0	589	0,65	DMF	20
17	+104,8	589	0,55	DMF	20
18	+120,0	589	0,55	DMF	20
19	+88,5	589	0,59	DMF	20
21	-28,6	589	0,50	DMF	20
23	+90,8	589	0,52	DMF	20
24	+84,1	589	0,44	DMF	20
25	+81,0	589	0,36	DMF	20
26	+97,9	589	0,26	DMF	20
28	+150,8	589	0,52	DMF	20
29	-156,8	589	0,50	DMF	20
31	+131,6	589	0,50	DMF	20
32	-125,3	589	0,52	DMF	20
35	+171,0	589	0,50	DMF	20
36	-158,8	589	0,53	DMF	20
37	+80,4	589	0,21	DMF	20
38	+76,4	589	0,39	DMF	20

Comp. N. °	α_D (°)	Longitud de onda (nm)	Concentración % p/v	Disolvente	Temp. (°C)
39	+48,3	589	0,26	DMF	20
40	+93,6	589	0,38	DMF	20
44	+60,8	589	0,51	DMF	20
45	+81,9	589	0,53	DMF	20
47	+105,2	589	0,50	DMF	20
48	+88,9	589	0,58	DMF	20
49	+121,7	589	0,46	DMF	20
50	+103,8	589	0,54	DMF	20

RMN

5 Para una serie de compuestos, se registraron espectros de RMN de ^1H en un espectrómetro Bruker DPX-360, en un Bruker DPX-400 o en un Bruker AV-500 con secuencias de pulso estándar, operando a 360 MHz, 400 MHz y 600 MHz, respectivamente, usando CLOROFORM-*d* (cloroformo deuterado, CDCl_3) o DMSO-*d*₆ (DMSO deuterado, dimetil-*d*₆ sulfóxido) como disolventes. Los desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm) relativos a tetrametilsilano (TMS), que se usó como patrón interno.

Tabla 6:

Comp. N. °	resultado RMN
42	^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,98 (s, 3 H), 4,41 (d, $J=13,6$ Hz, 1 H), 5,04 (dd, $J=13,5$, 1,5 Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=2,8$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J=12,0$, 9,0 Hz, 1 H), 7,25 (t, $J=59,9$ Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,24 - 7,27 (m, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,36 (dd, $J=7,4$, 2,5 Hz, 1 H), 7,88 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H), 7,96 (ddd, $J=8,9$, 4,0, 2,5 Hz, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 12,31 (s a, 1 H), 13,25 (s a, 1 H).
49	^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,63 (s, 3 H), 4,38 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,48 (d, $J=12,7$ Hz, 1 H), 5,33 (s a, 2 H), 6,65 (t, $J=55,8$ Hz, 1 H), 7,11 (dd, $J=11,7$, 8,8 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,85 (dd, $J=7,1$, 2,6 Hz, 1 H), 7,98 - 8,03 (m, 1 H), 8,20 (dd, $J=8,1$, 1,7 Hz, 1 H), 8,41 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 9,86 (s a, 1 H).
51	^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,62 (s, 3 H), 4,37 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 4,46 (d, $J=13,0$ Hz, 1 H), 5,29 (s a, 2 H), 6,65 (t, $J=55,8$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 7,07 (dd, $J=11,6$, 9,0 Hz, 1 H), 7,20 (t, $J=60,4$ Hz, 1 H), 7,23 (s a, 1 H), 7,76 (dd, $J=6,9$, 2,9 Hz, 1 H), 7,87 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 7,92 (ddd, $J=8,8$, 4,2, 2,9 Hz, 1 H), 8,66 (s, 1 H).
52	^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,62 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 4,25 - 4,43 (m, 2 H) 5,23 (s a, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,08 (dd, $J=11,9$, 9,0 Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J=7,0$, 2,6 Hz, 1 H) 8,00 (ddd, $J=8,7$, 4,3, 2,7 Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 9,00 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 9,51 (s, 1 H).
53	^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,63 (s, 3 H) 4,26 - 4,43 (m, 2 H) 6,90 (s, 1 H) 7,08 (dd, $J=11,9$, 9,0 Hz, 1 H) 7,59 (td, $J=8,3$, 2,7 Hz, 1 H) 7,79 (dd, $J=7,0$, 2,6 Hz, 1 H) 8,00 (dt, $J=8,8$, 3,5 Hz, 1 H) 8,32 (dd, $J=8,6$, 4,6 Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H) 9,81 (s, 1 H).
56	^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,63 (s, 3 H) 3,33 (s a, 2 H) 4,46 (c, $J=13,1$ Hz, 2 H) 7,09 (dd, $J=11,9$, 8,6 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,59 (td, $J=8,3$, 2,7 Hz, 1 H) 7,82 - 7,96 (m, 2 H) 8,30 (dd, $J=8,6$, 4,6 Hz, 1 H) 8,42 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H) 9,82 (s, 1 H).
57	^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 4,07 (s, 3 H) 4,21 - 4,44 (m, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,10 (dd, $J=11,7$, 9,1 Hz, 1 H) 7,75 (dd, $J=7,0$, 2,6 Hz, 1 H) 7,91 - 8,06 (m, 1 H) 8,16 (d, $J=0,7$ Hz, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,51 (s, 1 H).
58	^1H RMN (360 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,65 (s, 3 H) 4,32 (c, $J=13,2$ Hz, 2 H) 7,01 (s, 1 H) 7,10 (dd, $J=11,7$, 8,8 Hz, 1 H) 7,59 (td, $J=8,4$, 2,9 Hz, 1 H) 7,78 (dd, $J=7,1$, 2,7 Hz, 1 H) 8,01 (ddd, $J=8,9$, 4,1, 2,7 Hz, 1 H) 8,32 (dd, $J=8,6$, 4,6 Hz, 1 H) 8,45 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H) 9,81 (s, 1 H).
64	^1H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,46 (c, $J=13,2$ Hz, 2 H) 6,70 (s a, 2 H) 7,20 (dd, $J=12,1$, 8,8 Hz, 1 H) 7,73 (ddd, $J=8,3$, 3,8, 3,6 Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,10 (dd, $J=7,7$, 2,6 Hz, 1 H) 8,41 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 8,87 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 10,50 (s, 1 H).
65	^1H RMN (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,51 (s, 3 H) 4,45 (c, $J=13,2$ Hz, 2 H) 6,69 (s a, 2 H) 7,00 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H) 7,19 (dd, $J=12,3$, 9,0 Hz, 1 H) 7,61 - 7,72 (m, 1 H) 7,91 (t, $J=58,7$ Hz, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,01 (dd,

Comp. N.º	resultado RMN
	$J=7,5, 2,7$ Hz, 1 H) 8,40 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H) 10,40 (s, 1 H).
66	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 4,36 - 4,55 (m, 2 H) 6,72 (s a, 2 H) 7,21 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,10 (dd, $J=7,3, 2,6$ Hz, 1 H) 8,22 (dd, $J=8,8, 4,8$ Hz, 1 H) 8,73 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H) 10,61 (s, 1 H).
67	^1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 3 H) 4,46 (c, $J=13,2$ Hz, 2 H) 6,71 (s a, 2 H) 7,23 (dd, $J=12,1, 8,8$ Hz, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,12 (dd, $J=7,7, 2,6$ Hz, 1 H) 8,27 (d, $J=8,1$ Hz, 1 H) 8,58 (dd, $J=8,1, 1,8$ Hz, 1 H) 9,20 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H) 10,84 (s, 1 H).

Ejemplos farmacológicos

5 Los compuestos proporcionados en la presente invención son inhibidores de la enzima 1 de escisión de APP de sitio β (BACE1). Se cree que la inhibición de BACE1, una proteasa aspártica, es relevante para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (EA). Se cree que la producción y acumulación de péptidos β -amiloides (A β) de la proteína precursora de β -amiloide (APP) desempeña una función principal en el comienzo y el progreso de la EA. Se produce A β de la proteína precursora amiloide (APP) por escisión secuencial del N- y C-terminal del dominio A β por β -secretasa y γ -secretasa, respectivamente.

10 Se espera que los compuestos de Fórmula (I) tengan su efecto sustancialmente en BACE1 debido a su capacidad para inhibir la actividad enzimática. El comportamiento de tales inhibidores ensayados usando un ensayo basado en Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia bioquímica (FRET, por sus siglas en inglés) y un ensayo alisa celular en células SKNBE2 descrito a continuación y que son adecuados para la identificación de dichos compuestos y más en particular los compuestos según la Fórmula (I), se muestran en la Tabla 7.

Ensayo basado en FRET bioquímica

15 Este ensayo es un ensayo basado en la Prueba de Transferencia de Energía de Resonancia de Fluorescencia (FRET). El sustrato para este ensayo es un péptido de 13 aminoácidos derivado de APP que contiene la mutación "sueca" Lys-Met/Asn-Leu del sitio de escisión de la β -secretasa de la proteína precursora de amiloide (APP). Este sustrato también contiene dos fluoróforos: ácido (7-metoxicumarin-4-il)acético (Mca) es un donador fluorescente con longitud de onda de excitación a 320 nm y emisión a 405 nm y 2,4-Dinitrofenilo (Dnp) es un aceptor de inhibidor de la fluorescencia propio. La distancia entre esos dos grupos ha sido seleccionada de manera que, en la excitación de la luz, la energía de fluorescencia del donador sea inhibida de manera significativa por el aceptor, por transferencia de energía de resonancia. En la escisión mediante BACE1, el fluoróforo Mca se separa del grupo inhibidor Dnp, restaurándose el rendimiento completo de la fluorescencia del donador. El incremento en la fluorescencia está relacionado linealmente con la tasa de proteólisis (Koike H et al. J. Biochem. **1999**, 126, 235-242).

25 Brevemente, en un formato de 384 pozos se incubó proteína BACE1 recombinante en una concentración final de 1 $\mu\text{g/ml}$ durante 120 minutos a temperatura ambiente con 10 μm de sustrato en tampón de incubación (tampón de citrato 40 mM pH 5,0, PEG al 0,04 %, DMSO al 4 %) en ausencia o presencia de compuesto. A continuación, la cantidad de proteólisis se mide directamente por medición de la fluorescencia a T=0 y T=120 (excitación a 320 nm y emisión a 405 nm). Los resultados se expresan en RFU, como diferencia entre T120 y T0. Se fija la mejor curva de ajuste por un método de suma mínima de cuadrados a la representación gráfica de % de control mínimo frente a la concentración de compuesto. De esto se puede obtener un valor de IC₅₀ (concentración inhibidora que produce una inhibición del 50% de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajo

= Control bajo: Reacción sin enzima

35 HC = Mediana de los valores de control alto

= Control alto: Reacción con enzima

% Efecto = $100 - [(muestra - LC)/(HC - LC)] * 100$

% Control = $(muestra/HC) * 100$

% Control mín. = $(muestra - LC)/(HC - LC) * 100$

40 Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se describió anteriormente y mostraron la siguiente actividad:

Tabla 7:

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	Ensayo basado en FRET bioquímica
	pIC ₅₀
1	5,01
2	>4,52
3	4,57
4	>4,52
5	4,85
6	6,48
7	4,70
8	7,19
9	6,83
10	6,67
11	4,78
12	4,73
13	6,78
14	6,76
15	6,95
16	6,14
17	6,97
18	7,27
19	7,31
20	7,12
21	7,31
22	7,02
23	6,34
24	6,88
25	7,33
26	6,63
27	6,23
28	6,53
29	<4,52
30	6,72
31	7,26
32	4,68
33	6,65
34	6,43
35	6,82
36	4,62
37	7,33
38	7,00
39	6,57

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	Ensayo basado en FRET bioquímica
	pIC ₅₀
40	6,64
41	6,75
42	6,94
43	6,73
44	6,42
45	6,37
46	6,42
47	6,63
48	6,88
49	7,01
50	7,23
51	6,79
52	7,01
53	7,21
54	7,12
55	6,95
56	7,08
57	7,18
58	7,12
59	n. d.
60	n. d.
61	n. d.
62	n. d.
63	n. d.
64	7,33
65	7,35
66	7,20
67	7,41
68	7,29
69	n. d.
70	n. d.
71	n. d.
72	n. d.
73	n. d.
74	n. d.
75	n. d.
76	n. d.
77	n. d.
78	n. d.

Comp. N. °	Ensayo basado en FRET bioquímica
	pIC ₅₀
79	n. d.
80	n. d.

n. d., significa no determinado

Ensayo alisa celular en células SKNBE2

5 En dos ensayos alisa se cuantificaron los niveles de Aβtotal y Aβ42 producidos y secretados en el medio de células SKNBE2 de neuroblastoma humano. El ensayo se basó en las SKNBE2 de neuroblastoma humano que expresan la Proteína Precursora Amiloide de tipo natural (hAPP695). Se diluyeron los compuestos y se añadieron estas células, se incubaron durante 18 horas y después se tomaron mediciones Aβ42 y Aβtotal. Se midieron Aβtotal y Aβ42 por
 10 alisa de sándwich. alisa es un ensayo de sándwich que usa AbN/25 de anticuerpo biotinilado unido a perlas recubiertas de estreptavidina y perlasceptoras conjugadas de Ab4G8 o cAb42/26 de anticuerpo para la detección de Aβtotal y Aβ42, respectivamente. En presencia de Aβtotal o Aβ42, las perlas se acercaron lo suficientemente. La excitación de las perlas donadoras provocó la liberación de moléculas de oxígeno singlete que provoca una cascada de transferencia de energía en las perlas receptoras, dando como resultado emisión de luz. La emisión de luz se mide después de una incubación de 1 hora (excitación a 650 nm y emisión a 615 nm).

15 Se fija la mejor curva de ajuste por un método de suma mínima de cuadrados para la representación gráfica de % de control mínimo frente a la concentración de compuesto. De esto se puede obtener un valor de IC₅₀ (concentración inhibitoria que produce una inhibición del 50% de la actividad).

LC = Mediana de los valores de control bajo

= Control bajo: células preincubadas sin compuesto, sin Ab biotinilado en el alisa

HC = Mediana de los valores de control alto

= Control alto: células preincubadas sin compuesto

20 % Efecto = $100 - [(muestra - LC)/(HC - LC)] * 100$

% Control = $(muestra/HC) * 100$

% Control mín. = $(muestra - LC)/(HC - LC) * 100$

Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se describió anteriormente y mostraron la siguiente actividad:

25 Tabla 8:

Comp. N. °	Ensayo alisa celular en células SKNBE2	Ensayo alisa celular en células SKNBE2
	Aβ42	Aβtotal
	pIC ₅₀	pIC ₅₀
1	6,72	6,76
2	5,67	5,63
3	5,10	5,15
4	5,11	5,11
5	5,23	5,30
6	7,15	7,16
7	5,56	5,62
8	7,91	7,96
9	7,45	7,50
10	7,23	7,30
11	5,63	5,71

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	Ensayo alisa celular en células SKNBE2	Ensayo alisa celular en células SKNBE2
	Aβ42	Aβtotal
	pIC ₅₀	pIC ₅₀
12	5,63	5,66
13	7,68	7,67
14	7,60	7,60
15	7,65	7,67
16	7,09	7,08
17	7,76	7,78
18	8,20	8,25
19	7,96	8,01
20	7,76	7,75
21	8,03	8,02
22	8,02	8,07
23	7,60	7,43
24	7,41	7,47
25	7,66	7,77
26	7,07	7,14
27	6,05	6,11
28	6,17	6,19
29	<5	<5
30	6,99	7,03
31	6,54	6,57
32	<5	<5
33	6,45	6,56
34	6,12	6,22
35	6,35	6,39
36	<5	<5
37	7,80	7,78
38	7,37	7,38
39	6,80	6,80
40	7,06	7,04
41	6,92	6,93
42	7,72	7,70
43	7,42	7,37
44	7,02	7,03
45	7,18	7,17
46	7,05	7,08
47	7,39	7,36
48	7,43	7,44
49	8,07	8,03

Comp. N. °	Ensayo alisa celular en células SKNBE2	
	Aβ42	Aβtotal
	pIC ₅₀	pIC ₅₀
50	8,13	8,09
51	n. d.	n. d.
52	7,39	7,42
53	7,44	7,45
54	7,49	7,45
55	7,50	7,49
56	7,68	7,66
57	7,87	7,83
58	7,70	7,70
59	n. d.	n. d.
60	n. d.	n. d.
61	n. d.	n. d.
62	n. d.	n. d.
63	n. d.	n. d.
64	n. d.	n. d.
65	n. d.	n. d.
66	n. d.	n. d.
67	n. d.	n. d.
68	n. d.	n. d.
69	n. d.	n. d.
70	n. d.	n. d.
71	n. d.	n. d.
72	n. d.	n. d.
73	n. d.	n. d.
74	n. d.	n. d.
75	n. d.	n. d.
76	n. d.	n. d.
77	n. d.	n. d.
78	n. d.	n. d.
79	n. d.	n. d.
80	n. d.	n. d.

Demostración de la eficacia *in vivo*

5 Los agentes que disminuyen el péptido Aβ de la invención pueden usarse para tratar la EA en mamíferos tales como seres humanos o que muestran alternativamente eficacia en modelos de animales tales como, pero no limitado a, el ratón, la rata o el conejillo de indias. Puede que no se haya diagnosticado en el mamífero la EA, o puede no tener una predisposición genética a la EA, pero puede ser transgénico de manera que la sobreproduzca e incluso eventualmente deposite Aβ de una manera similar a la observada en los seres humanos aquejados de EA.

Pueden administrarse agentes que disminuyan el péptido Aβ en cualquier forma habitual usando cualquier método habitual. Por ejemplo, pero no limitado a, los agentes que disminuyen el péptido Aβ pueden estar en la forma de

líquido, comprimidos o cápsulas que pueden tomarse por vía oral o por inyección. Pueden administrarse agentes que disminuyen el péptido Aβ en cualquier dosis que sea suficiente para reducir significativamente los niveles de péptidos Aβ en la sangre, el plasma sanguíneo, el suero, el fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) o el cerebro.

5 Para determinar si la administración aguda de un agente que disminuye el péptido Aβ42 reduciría los niveles de péptido Aβ in vivo, se usaron roedores no transgénicos, por ejemplo, ratones o ratas. Los animales tratados con el agente que disminuye el péptido Aβ se examinaron y se compararon con los no tratados o los tratados con vehículo y se cuantificaron los niveles en el cerebro de Aβ42 soluble y Aβ total por técnicas habituales, por ejemplo, usando ELISA. Los periodos de tratamiento variaron de horas (h) a días y se ajustaron basándose en los resultados de la
10 disminución de Aβ42 una vez que pudo establecerse una cronología del comienzo del efecto.

Se muestra un protocolo típico para disminuir la disminución de Aβ42 in vivo, pero es sólo una de muchas variaciones que podían usarse para optimizar los niveles de Aβ detectable. Por ejemplo, se formularon los compuestos que disminuyen el péptido Aβ en hidroxipropil-β-ciclodextrina al 20 %. Se administraron los agentes que disminuyen el péptido Aβ como una dosis oral única (p. o.) o una dosis subcutánea única (s. c.) para animales de
15 ayunaron durante la noche. Después de un cierto tiempo, normalmente 2 o 4 h (como se indica en la Tabla 19), se sacrificaron los animales y se analizaron los niveles de Aβ42.

Se recogió sangre por decapitación y desangrado en tubos de recogida tratados con AEDT. Se centrifugó la sangre a 1900 g durante 10 minutos (min.) a 4 °C y se recuperó el plasma y se congeló de manera súbita para posterior
20 análisis. Se retiró el cerebro del cráneo y rombencéfalo. Se retiró el cerebelo y se separaron el hemisferio izquierdo y el derecho. Se almacenó el hemisferio izquierdo a -18 °C para análisis cuantitativo de los niveles de compuesto de ensayo. Se enjuagó el hemisferio derecho con tampón de disolución salina tamponada con fosfato (PBS) y se congeló inmediatamente en nieve carbónica y se almacenó a -80 °C hasta homogenización para ensayos bioquímicos.

Se volvieron a suspender los cerebros de ratón de los animales no transgénicos en 8 volúmenes de DEA (dietilamina) al 0,4 % / NaCl 50 mM que contenía inhibidores de proteasa (Roche-11873580001 o 04693159001) por gramo de tejido, por ejemplo, para 0,158 g de cerebro, se añadieron 1,264 ml de DEA al 0,4 %. Se homogeneizaron todas las muestras en el sistema FastPrep-24 (MP Biomedicals) usando matriz D de lisado (MPBio #6913-100) a 6 m/s durante 20 segundos. Se centrifugaron los homogenados a 221,300 x g durante 50 min. Se transfirieron después los sobrenadantes de alta velocidad resultantes a tubos Eppendorf frescos. Se neutralizaron nueve partes
25 del sobrenadante con 1 parte de Tris-HCl 0,5 M pH 6,8 y se usó para cuantificar Aβtotal y Aβ42.

Para cuantificar la cantidad de Aβtotal y Aβ42 en la fracción soluble de los homogenados de cerebro, se usaron ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas. Brevemente, se prepararon patrones (una dilución de Aβ1-40 y Aβ1-42, sintéticos, Bachem) en tubo Eppendorf de 1,5 ml en Ultraculture, con concentraciones finales que oscilaban de 10000 a 0,3 pg/ml. Se incubaron conjuntamente las muestras y los patrones con anticuerpo N-terminal etiquetado con HRPO para detección de Aβ42 con el anticuerpo 4G8 de medio dominio biotinilado para detección de Aβtotal.
35 Se añadieron después 50 µl de mezclas de conjugado/muestra o conjugado/patrones a la placa recubierta de anticuerpo (los anticuerpos de captura reconocían de manera sencilla el extremo del C-terminal de Aβ42, anticuerpo JRF/cAβ42/26, para detección de Aβ42 y el N-terminal de Aβ, anticuerpo JRF/rAβ/2, para detección de Aβtotal). Se dejó incubar la placa durante la noche a 4 °C para permitir la formación del complejo anticuerpo-amiloide. Después de esta incubación y posteriores etapas de lavado se terminó la Elisa para cuantificación de Aβ42 por adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min. (excitación 320 nm /emisión 420 nm).

Para detección de Aβtotal, se añadió conjugado de peroxidasa de estreptavidina, seguido 60 min., más tarde por una etapa de lavado adicional y adición de sustrato de peroxidasa fluorogénica Quanta Blu según las instrucciones del fabricante (Pierce Corp., Rockford, IL). Se realizó una lectura después de 10 a 15 min. (excitación 320 nm /emisión 420 nm).
45

En este modelo, sería ventajoso al menos el 20 % de reducción de Aβ42 comparado con animales no tratados.

Los siguientes compuestos ejemplificados se ensayaron esencialmente como se describió anteriormente y presentaron la siguiente actividad:

50 Tabla 9:

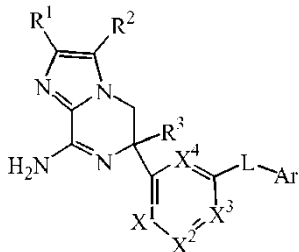
Comp. N. °	Aβ42 (%Ctrl)_Media	Aβtotal (%Ctrl)_Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de administración
10	45	53	30 mpk	s. c.	2 h
9	57	49	30 mpk	s. c.	2 h

ES 2 648 143 T3

Comp. N. °	Aβ42 (%Ctrl)_Media	Aβtotal (%Ctrl)_ Media	Dosis	Vía de administración	Tiempo después de administración
9	40	63	30 mpk	p. o.	2 h
18	38	52	30 mpk	p. o.	2 h
21	33	7	30 mpk	s. c.	2 h
24	50	67	30 mpk	s. c.	4 h

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



5 o un tautómero o una forma estereoisómera del mismo, en el que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halo, ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} y cicloalquilo C_{3-6} ; en el que halo es flúor, cloro o bromo,

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , mono- y polihalo-alquilo C_{1-3} , homoarilo y heteroarilo;

10 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 son independientemente $C(R^4)$ o N, siempre que no más de dos de los mismos representen N; cada R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo C_{1-3} , mono- y polihaloalquilo C_{1-3} , ciano, alquilo C_{1-3} , mono- y polihaloalquilo C_{1-3} ;

L es un enlace o $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-3} ;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

15 en el que homoarilo es fenilo o fenilo sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihaloalquilo C_{1-3} ;

el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, pirazilo, piridazilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo y oxadiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono- y polihaloalquilo C_{1-3} o

20 una sal de adición o un solvato del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, mono-, di- y trifluorometilo, cloro, bromo y ciano;

25 R^3 es alquilo C_{1-3} o mono-, di- y trifluorometilo;

X^1 y X^3 son independientemente CH o CF; X^2 y X^4 son CH;

L es $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno;

Ar es homoarilo o heteroarilo;

30 en el que homoarilo es fenilo sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} y alquilo C_{1-3} ;

el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirimidilo, piridazilo, pirazolilo, oxazolilo e isotiazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, ciano, alquilo C_{1-3} , alquilo C_{1-3} , mono-, di- y trifluorometilo o

una sal de adición o un solvato del mismo.

35 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R^1 es hidrógeno, mono-, di- o trifluorometilo, cloro, bromo o ciano;

R^2 es hidrógeno, cloro, ciano, mono-, di- o trifluorometilo;

R^3 es metilo, mono- di- o trifluorometilo;

X^1 es CF; X^2 , X^3 , X^4 son CH;

L es $-N(R^5)CO-$, en el que R^5 es hidrógeno;

Ar es heteroarilo;

- 5 en el que el heteroarilo se selecciona del grupo que consiste en piridilo, pirazilo y pirazolilo, cada uno sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, metilo, metoxi, etoxi, mono-, di-, y trifluorometilo o una sal de adición o un solvato del mismo.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el átomo de carbono sustituido con R^3 tiene la configuración R.
- 10 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 5, caracterizado por que un portador farmacéuticamente aceptable se mezcla íntimamente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
- 15 7. Un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, senilidad, demencia, demencia con cuerpos de Lewy, angiopatía amiloide cerebral, demencia multiinfarto, síndrome de Down, demencia asociada a apoplejía, demencia asociada a enfermedad de Parkinson o demencia asociada a beta-amiloide.